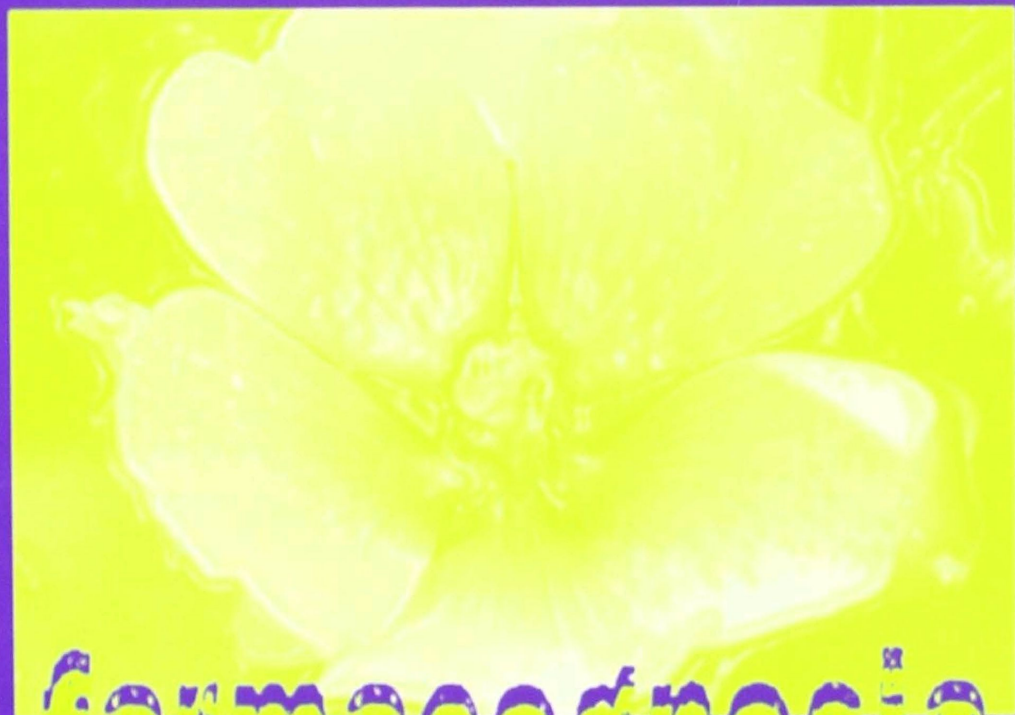


Jean BRUNETON



farmacognosia

2.ª EDICIÓN

**FITOQUÍMICA
PLANTAS MEDICINALES**

Editorial ACRIBIA, S.A.



Índice de contenido

El sumario detallado se incluye en el encabezamiento de cada capítulo, únicamente las grandes subdivisiones de la obra se indican a continuación

Prólogo	v
Introducción a la 2ª edición (1993)	vii
Índice	xiii
Abreviaturas	xv
 Parte 1 Compuestos del metabolismo primario	 1
Glúcidos	3
<i>Introducción, 3 • osas simples, 7 • oligosacáridos, 27 • polisacáridos, 35:</i> <i>de bacterias y hongos, 39; de algas, 45; de vegetales superiores, 61</i> <i>(homogéneos, 61 y heterogéneos [gomas y mucílagos], 89</i>	
Lípidos	123
<i>Generalidades, 123 • aceites vegetales, 137 • alcanos, 167 • poliíinos, 169</i>	
Aminoácidos, péptidos y proteínas	183
<i>Aminoácidos tóxicos, 185 • heterósidos cianógenos, 189 • glucosinolatos,</i> <i>199 • betalainas, 213 • proteínas edulcorantes, 215 • lectinas, 217</i> <i>• enzimas, 221</i>	
 Parte 2 Compuestos fenólicos, sikimatos, acetatos	 227
Generalidades, 227 – Sikimatos	233
<i>Generalidades, 227 • aromagénesis, 233 • fenoles, ácidos fenoles, 239</i> <i>• cumarinas, 261 • lignanos, neolignanos, 277 • derivados por extensión</i> <i>del fenilpropano, 293 • flavonoides, 305 • antocianósidos, 351 • taninos, 365</i>	
Poliacetatos	401
<i>Quinonas, 405 • naftodiantronas, 435 • orcinoles y floroglucinoles</i> <i>(Cannabis), 441</i>	

Parte 3	Terpenos y esteroides	455
	<i>Introducción, 457 • monoterpenos, 467 • sesquiterpenos, 473 • aceites esenciales, 477 • oleorresinas, 571 • iridoides, 581 • piretrinas, 605 • lactonas sesquiterpénicas, 611 • diterpenos, 629 • triterpenos, 653 • saponósidos, 663 • cardiotónicos, 713 • otros triterpenos y esteroides, 743 • carotenoides, 761</i>	
Parte 4	Alcaloides	773
	Generalidades	775
	Alcaloides derivados de ornitina y lisina	793
	<i>Alcaloides tropánicos, 797 • pirrolizidínicos, 825 • quinolizidínicos, 841 • indolizidínicos, 847 • piperidínicos, 855</i>	
	Alcaloides derivados del ácido nicotínico	859
	Alcaloides derivados de fenilalanina y tirosina	865
	<i>fenetilaminas, 869 • isoquinoleínas simples, 877 • benciltetrahidroisoquinoleínas, 879 (morfinanos, 915) • fenetilisoquinoleínas, 939 • alcaloides de las Amaryllidaceae, 947 • alcaloides isoquinoleín-monoterpénicos, 951</i>	
	Alcaloides derivados del triptófano	957
	<i>Triptaminas, carbolinas, 959 • Haba del Calabar, 965 • ergolinas, 969 • alcaloides indolmonoterpénicos, 987 • (alcaloides quinoleínicos, 1017)</i>	
	Alcaloides derivados del ácido antranílico, 1029 – de la histidina, 1033 – del metabolismo terpénico, 1037 – con estructuras diversas, 1055 – bases púricas	1059
	Anexo: glosario de términos botánicos	1075
	Índice de las ilustraciones	1079
	Índice alfabético	1081

Abreviaturas

ADN	ácido desoxirribonucleico	CG-IRTF	cromatografía de gases acoplada a infrarrojo con transformada de Fourier
ADP	adenosín difosfato	CG-SM	cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
AFNOR	Asociación francesa de normalización	CLAR	cromatografía líquida de alta resolución
AINES	antiinflamatorios no esteroídeos	CNRS	Centro nacional de la investigación científica
ALAT	alanín aminotransferasa	CoA	coenzima A
AMM	autorización de comercialización	CSP	código de la sanidad pública
ANDEM	Agencia nacional para el desarrollo de la evaluación médica	cv.	cultivar
AOCS	<i>American Oil Chemist Society</i>	DAB	<i>Deutsches Arzneibuch</i> (Farmacopea alemana)
APRIA	Asociación para la promoción de la industria agrícola	DCCC	<i>droplet countercurrent chromatography</i>
ARN	ácido ribonucleico	DCI	denominación común internacional
ASAT	aspartato aminotransferasa	DE	equivalente en dextrosa
AT	alcaloides totales	DHHDp	ácido dehidrohexahidroxidifénico
ATP	adenosín trifosfato	DDA	dosis diaria admisible
<i>auct.</i>	<i>auctorum</i> (de autores)	DIU	dispositivo intra-uterino
AZT	3'-azido-3'-desoxitimidina	DL50	dosis letal 50
BHP	<i>British Herbal Pharmacopoeia</i>	DMAPP	dimetilalilpirofosfato
BHT	butil-hidroxitolueno	ECG	electrocardiograma
BP	<i>British Pharmacopoeia</i> (Farmacopea Británica)		
CCF	cromatografía en capa fina		
CG	cromatografía de gases		

EEG <i>et al.</i> <i>e.g.</i> <i>ex</i> <i>ej.</i> , FAO	electroencefalograma <i>et alii</i> (y otros autores) <i>exempli gratia</i> (por ejemplo) según por ejemplo <i>Food and Agriculture Organi- zation</i>	NADP(H) N.B. NF <i>Note Expl.</i>	nicotinamida dinucleotidofosfa- to (reducido) <i>nota bene</i> norma francesa Nota Explicativa (Les cahiers de l'Agence du médicament, París, 1998).
FAB-MS	<i>fast atom bombardment-mass spectrometry</i>	OMS	Organización mundial de la sa- lud
FPP	farnesilpirofosfato	OSB	ácido <i>o</i> -succinil benzoico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	OTC	<i>over the counter</i>
FSH	<i>follicle stimulating hormone</i>	PAF	<i>platelet activating factor</i>
GAP	gliceraldehído fosfato	PEG	polietilenglicol
GM	grado de metilación	PEP	fosfoenolpiruvato
GPP	geranilpirofosfato	Ph. eur.	Farmacopea europea
GSH	glutation reducido	<i>p.p.</i>	<i>pro parte</i> (en parte)
γ-GT	gamma glutamiltransferasa	ppm	partes por millón
HDL	<i>high density lipoproteins</i>	RMN	resonancia magnética nuclear
HFCS	<i>high fructose corn syrup</i>	SEITA	Sociedad de explotación indus- trial de tabacos y cerillas
HHDP	ácido hexahidroxidifénico	SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<i>i.e.</i>	<i>id est</i> (es decir)	s.c.	subcutánea (vía)
<i>i.m.</i>	intramuscular (vía)	SM	espectrometría de masas
IMAO	inhibidor de monoamino oxidasas	SNA	sistema nervioso autónomo
<i>in</i>	en	SNC	sistema nervioso central
INRA	Instituto nacional de investiga- ción agronómica	sp.	<i>species</i> (una especie del géne- ro)
<i>i.p.</i>	intraperitoneal (vía)	spp.	<i>species</i> (diversas especies del género)
IPP	isopentenilpirofosfato	subsp.	<i>subspecies</i> (subespecie)
IR	infrarrojo	THC	tetrahidrocannabinol
ISO	<i>International Standardization Organization</i>	TPA	12-O-tetradecanoilforbol-13- acetato
<i>i.v.</i>	intravenoso	UE	Unión europea
LDH	lactodeshidrogenasa	UV	ultravioleta
LDL	<i>low density lipoproteins</i>	<i>var.</i>	<i>varietas</i> (variedad)
LH	<i>luteinizing hormone</i>	VIH	virus de inmunodeficiencia hu- mana
LPP	linalilpirofosfato	VLDL	<i>very low density lipoproteins</i>
LSD	<i>Lysergic Säure Diäthylamide</i>		
MAM	metilazoximetanol		
MMDA	3-metoxi-4,5-metilenodioxian- fetamina		

Parte 1

COMPUESTOS DEL METABOLISMO PRIMARIO

Introducción

Los glúcidos son constituyentes universales de los organismos vivos. A veces se les denomina hidratos de carbono*, son en primera aproximación, compuestos orgánicos carbonílicos (aldehídicos o cetónicos) polihidroxilados. También se engloban en el grupo de los glúcidos sus derivados oxidados o reducidos (ácidos urónicos, polioles), sus ésteres y sus éteres, sus derivados aaminados (osaminas).

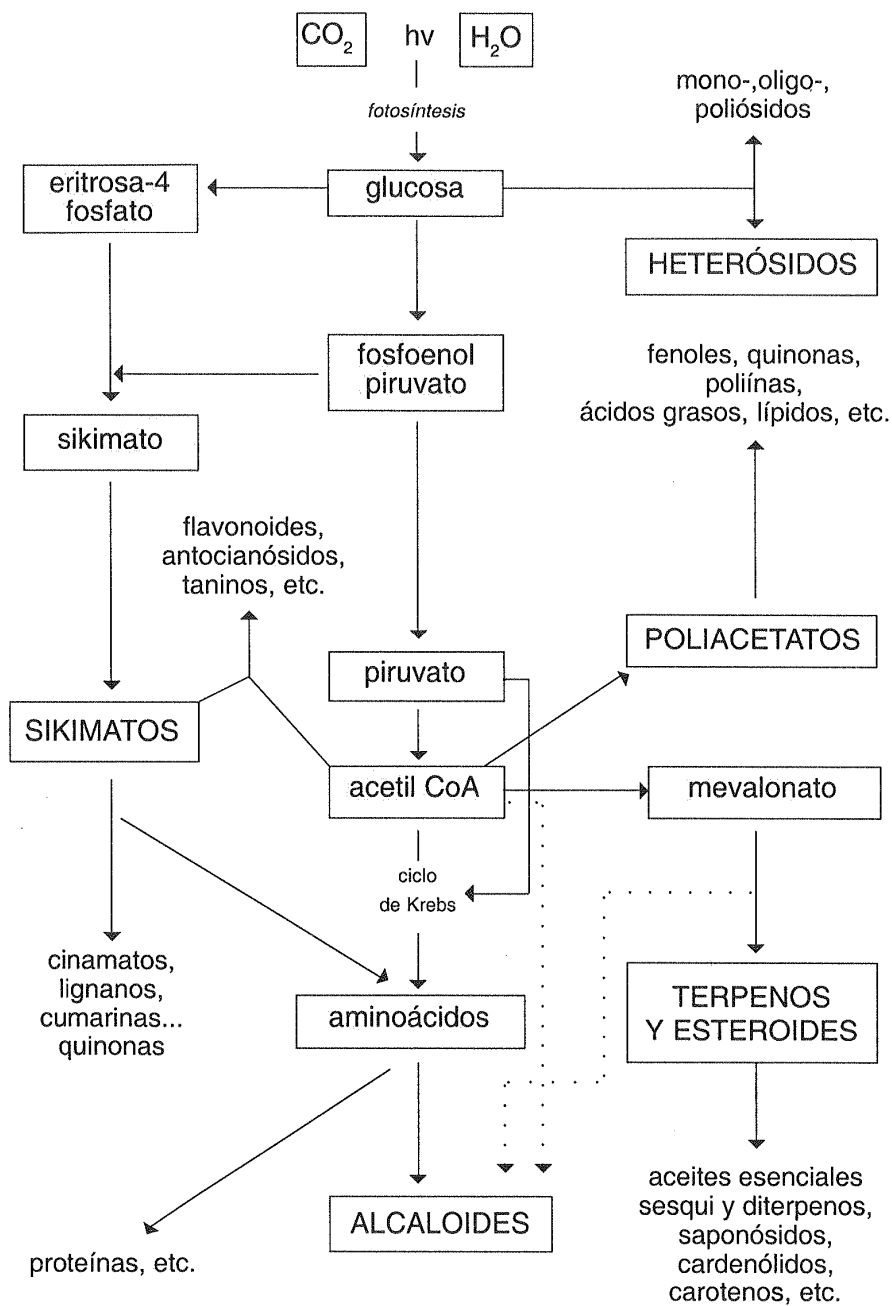
En los vegetales se encuentran:

- como elementos de sostén, participando en la estructura del organismo (celulosa y otros polisacáridos de la pared);
- como reserva energética, bajo forma de polímeros (por ejemplo el almidón) que almacena la energía solar captada por el proceso fotosintético;
- como constituyentes de diversos metabolitos: ácidos nucleicos y coenzimas, así como de múltiples heterósidos cuyo papel es escasamente conocido;
- como precursores forzados de todos los demás metabolitos: formados inicialmente durante la fotosíntesis a partir de dióxido de carbono y de agua, son la base de todos los compuestos orgánicos del mundo vivo (*cf.* tabla pág. 4).

Clásicamente se distinguen:

- **Osas simples**, de fórmula general $C_n(H_2O)_m$, se caracterizan por la presencia de una función carbonilo aldehídica (*aldosas*) o cetónica (*cetosas*) y de (n-1) funciones

* Esta denominación proviene de su fórmula general $C_n(H_2O)_m$; se mantiene en lengua inglesa en forma de *carbohydrate(s)*.



alcohol*. El número de átomos de carbono varía de tres a nueve, siendo lo más frecuente de cinco o seis (pentosas, hexosas).

- **Ósidos**, que resultan de la combinación, por intermedio de uniones denominadas *osídicas*, de diversas moléculas de osas (holósidos), o de osas con compuestos no glucídicos (heterósidos):

- **holósidos**: resultan de la combinación de osas. Según el número de unidades constitutivas se distinguen los *oligósidos* u oligosacáridos (menos de diez unidades) y los *polisacáridos* (más de diez unidades);

- **heterósidos**: el compuesto resulta de una unión osídica entre un azúcar (osa u oligósido) y una molécula no osídica: *genina* o *aglicón*. Si el enlace implica a un grupo nitrogenado de la genina, se habla de *N*-heterósidos: es el caso de los nucleósidos. Si dicha unión implica a un hidroxilo alcohólico o fenólico de la genina, se habla de *O*-heterósidos: es el caso de la mayoría de los innumerables heterósidos específicos del reino vegetal (saponósidos, flavonoides, glicoalcaloides, etc.). Los *C*-heterósidos son aquellos en los que la unión osa-genina se realiza directamente entre dos átomos de carbono, no son raros (*cf.* pág. 431, aloína de los áloes y pág. 329, flavonoides de la pasiflora). Señalaremos finalmente que los *S*-heterósidos, análogos azufrados de los *O*-heterósidos conocidos bajo el nombre de glucosinolatos, son característicos de ciertas especies vegetales, en particular de las Brassicaceae y de las Capparidaceae.

Clásicamente, no estudiaremos los heterósidos como tales ya que se hará en diversos capítulos de esta obra agrupados según sus geninas que son el soporte de su actividad farmacológica.

Las osas simples, los oligósidos y las drogas que los contienen no serán contempladas más que de forma muy somera: su importancia en el campo farmacéutico, al menos en términos de aplicaciones terapéuticas, es en efecto muy limitada.

Por el contrario, la multiplicidad de aplicaciones farmacéuticas e industriales de los polisacáridos nos llevará a concederles, así como a las drogas que los contienen, un lugar importante por sus propiedades farmacológicas, porque a menudo cumplen una función como auxiliares de fabricación y/o por su impacto dietético y nutricional.

* Se trata de una generalización práctica pero inexacta: las 2-desoxi- y las 6-desoxi-osas tienen n-2 funciones alcohol; también existen 2,6-didesoxihexosas (ej.: en las digitales).

Osas simples

1. Osas, estructura y propiedades	7
2. Principales osas simples vegetales	12
3. Principales osas simples utilizadas en farmacia	16
glucosa, otros derivados de la industria del almidón	16
fructosa	17
4. Derivados de osas simples utilizados en farmacia	18
D-sorbitol	18
D-manitol	19
fresno del maná	20
<i>meso</i> -xilitol	21
derivados de polioles	21
5. Derivados de azúcares: ácido ascórbico y otros ácidos	23
escaramujo	24
hibisco	25
tamarindo	25
6. Ciclitoles	26
7. Bibliografía	26

1. OSAS, ESTRUCTURA Y PROPIEDADES

Suponemos que el lector está familiarizado con la estructura y las propiedades químicas de las osas, con los métodos de estudio propios de este grupo así como con su biosíntesis, su catabolismo y sus funciones biológicas.

El principio y la puesta a punto de los métodos de caracterización y valoración de las osas y de sus derivados, comprendiendo las técnicas cromatográficas (CCF, CLAR, CG), son objeto de tratamiento en profundidad en las obras clásicas de bioquímica y de

química analítica por lo que no las consideraremos aquí; por otra parte se encuentran disponibles revistas recientes (*cf.* bibliografía).

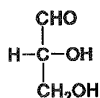
Se recordará simplemente en la introducción algunos datos elementales de terminología y de nomenclatura específica de este grupo.

Denominación

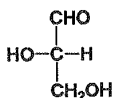
La denominación general se basa en el número de átomos de carbono de la molécula: tetrasas, pentosas, hexosas, heptosas... y sobre la naturaleza de su función carbonílica (ej.: la D-ribosa y la D-xilosa son aldosas, la D-ribolusa y la D-xilolusa son cetosas). La numeración de los átomos de carbono se hace a partir del carbono aldehídico o, en las cetosas, de manera que el carbono cetónico tenga el índice más bajo.

Series D y L

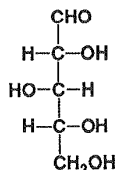
Si se considera el primer término de la serie de las osas el gliceraldehído (una aldotriosa), posee un carbono asimétrico y por consiguiente puede existir bajo dos



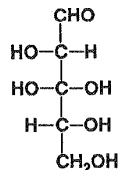
D-gliceraldehído



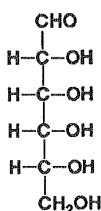
L-gliceraldehído



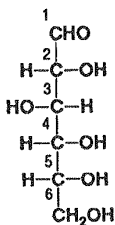
D-xilosa



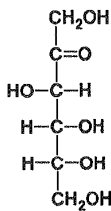
D-arabinosa



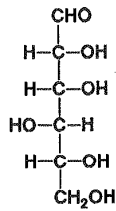
D-alosa



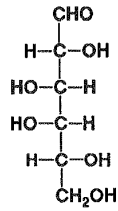
D-glucosa



D-fructosa



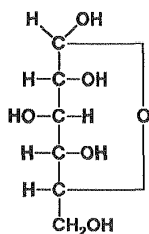
D-gulosa



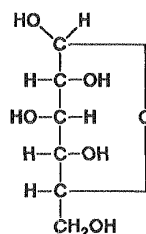
D-galactosa

Representación lineal de las osas: principales osas de la serie D

Las otras cuatro hexosas, epímeras en C-2, no están representadas: D-altrosa (epímera de la D-alosa); D-manosa (epímera de D-glucosa); D-idosa (epímera de la D-gulosa) y D-talosa (epímera de la D-galactosa). Sucede lo mismo con las otras dos pentosas, D-ribosa y D-lixosa.

 α -D-glucopiranosas

Forma cíclica de las osas:
Representación según Fischer

 β -D-glucopiranosas

formas enantiómeras, (*R*) y (*S*). Se define arbitrariamente y por convenio el D-gliceraldehído y el L-gliceraldehído según que el hidroxilo secundario esté orientado a la derecha o a la izquierda de la molécula escrita según la representación de Fischer (representación vertical, con el carbono aldehídico en la parte superior).

Siempre por convención y por referencia al gliceraldehído, es la orientación del hidroxilo situado en el carbono más alejado de la función carbonílica la que determina la pertenencia de una osa a la serie D o a la L. Esta regla es arbitraria, el pertenecer a una serie no implica el poder rotatorio. La mayoría de las osas naturales pertenecen a la serie D (excepciones: L-ramnosa, L-arabinosa, L-fucosa).

Estructura cíclica de las osas

El especial comportamiento químico de las osas (*cf.* obras de bioquímica general) condujo a postular que en realidad existen bajo una forma cíclica que implica al carbonilo y a un hidroxilo alcohólico. Como consecuencia:

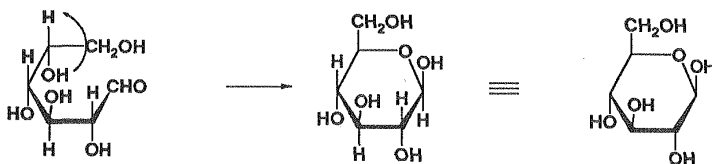
- según la naturaleza del puente formado (1-4 ó 1-5) el ciclo es furánico o piránico (*furanosas* y *piranosas*);
- las aldohexosas se encuentran generalmente bajo forma piránica y las cetosas bajo forma furánica;
- la ciclación conduce a dos formas hemiacetálicas isómeras, α y β , denominadas *anómeras*. La configuración del carbono anomérico es α cuando el hidroxilo hemiacetalítico está situado en la misma orientación que el hidroxilo secundario determinante de la serie, *i.e.* a la derecha de la cadena para la serie D (en proyección de Fischer). En el caso contrario (a la izquierda en la serie D) la configuración es β .

Representación en perspectiva

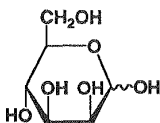
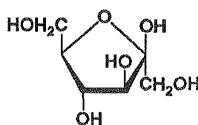
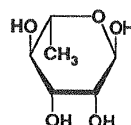
Esta representación (de Haworth) permite visualizar mejor la forma cíclica de las osas. Se supone que el ciclo está en el plano horizontal y se sitúan por debajo del plano todos los sustituyentes que están a la derecha en la representación de Fischer y por



Rosa canina L.

Ciclación de la D-glucosa: β -D-glucopiranosas

Proyección según Haworth

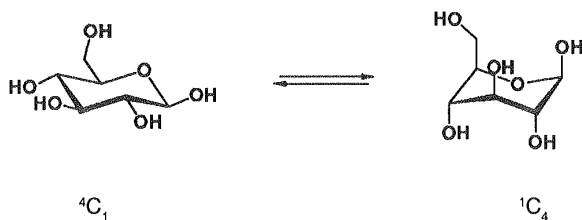
 β -D-manosa β -D-fructofuranosa α -L-ramnosa

encima todos aquellos que están a la izquierda. Como consecuencia de la ciclación el hidroximetilo de las aldohexosas piránicas se sitúa por encima del plano en la serie D y por debajo en la serie L.

Conformación de las osas

Los carbonos del ciclo son sp^3 , este último no puede ser plano y adopta conformaciones variables: silla, barco, semi-silla, etc. La conformación preferente es siempre la más estable: en el caso –con mucho el más frecuente– de las aldohexopiranosas, la conformación silla es la que presenta las interacciones mínimas y, por lo tanto, se encuentra favorecida. El hidroximetilo y los hidroxilos secundarios ejercen entre sí fuerzas de repulsión mutua, es la configuración de los carbonos portadores de estos hidroxilos la que determina la conformación más estable, de tal manera que la gran mayoría de sustituyentes se encuentran en orientación ecuatorial. Por ejemplo: en el caso de la D-glucopiranosas, es el anómero β el que predomina en las disoluciones de glucosa en equilibrio y la conformación privilegiada es la 4C_1 , conformación en la que todos los sustituyentes son ecuatoriales (en el caso de la conformación 1C_4 todos los sustituyentes son axiales y las interacciones más fuertes*).

* Esta conformación existe cuando va unida a estructuras complejas; ver determinados taninos elágicos (pág. 369 *sqq*) y los ésteres internos de los polisacáridos de las algas.

Conformaciones de la β -D-glucopiranos

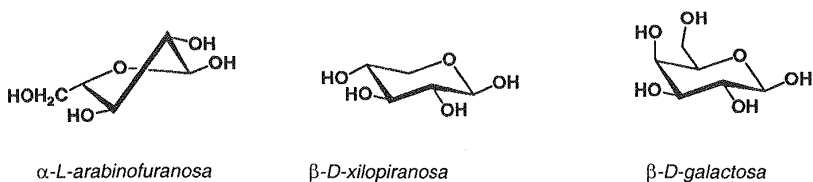
2. PRINCIPALES OSAS SIMPLES VEGETALES

Lo que caracteriza a las osas vegetales es su gran diversidad: pentosas, desoxi-pentosas, hexosas, desoxi-hexosas, didesoxi-hexosas, ácidos urónicos, polioles, ésteres, éteres. Se han descrito centenares de compuestos, algunos universales, otros estrictamente específicos de un grupo vegetal. Unos pueden encontrarse al estado libre, otros no se conocen nada más que formando parte de combinaciones heterosídicas; muy frecuentemente se encuentran incluidos en los polímeros. Citaremos, a título de ejemplo, algunas osas y derivados de osas más frecuentes en los vegetales superiores.

Tetrosas. Para estas osas existen cuatro isómeros posibles que forman dos pares de enantiómeros: por una parte la D- y la L-treosa y por otra la D- y L-eritrosa. No se encuentran en forma libre. La D-eritrosa-4-fosfato juega un papel esencial en la génesis de aromas (*cf.* compuestos fenólicos: sikimatos, pág. 233).

Pentosas. La D-ribosa es universal (nucleósidos) y sus ésteres fosfóricos tienen una importancia metabólica fundamental. Lo mismo sucede con los de la cetosa correspondiente, la D-ribulosa.

La L-arabinosa y D-xilosa son constituyentes habituales de los polisacáridos complejos: hemicelulosas (xiloglucanas, xilanas, glucuronoxilanas, arabinoxilanas, glucuronoarabinoxilanas), mucílagos, polisacáridos pécticos y polímeros de las secreciones vegetales (gomas). También se encuentran en diversos heterósidos, especialmente fenólicos.



Hexosas. La mayoría poseen una distribución casi universal: como la D-glucosa o la D-manosa (epímero en C-2 de la D-glucosa), también la D-galactosa, epímero en

C-4 de la D-glucosa. Aunque la glucosa es frecuente tanto libre como combinada en las estructuras polisacáridas (almidón, celulosa y otras glucanas), sus epímeros en C-2 y C-4 se presentan casi exclusivamente al estado de polímeros (ej.: mananas, gluco- y galactomananas de las Fabaceae). La D-galactosa es bastante frecuente en las estructuras heterosídicas.

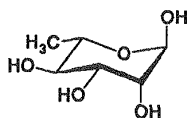
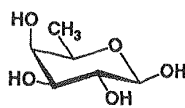
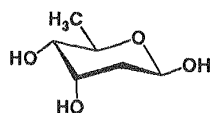
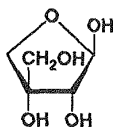
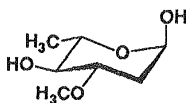
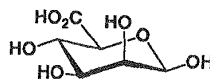
La cetosa correspondiente a la D-glucosa y a la D-manosa es la D-fructosa. Abundante al estado libre en los frutos, es también muy frecuente al estado de disacárido (sacarosa). Se encuentra igualmente en los oligosacáridos, por ejemplo en los derivados galactosilados de la sacarosa: rafinosa, estaquiosa y sus homólogos superiores. Esta cetosa puede también constituir polímeros de reserva, las fructanas (inulinas, fleña).

La D-fructosa se encuentra en estructuras oligoméricas y poliméricas, en forma de β -D-fructofuranosa, mientras que al estado libre se favorece la forma β -D-fructopiranosica, más estable. Las demás hexosas son mucho más raras en los vegetales superiores (D-alosa, D-idosa).

Desoxi-osas. Dejando aparte la 2-desoxi-ribosa, que es universal como componente del ADN, se constata que sobre todo en los vegetales se encuentran estructuras osídicas, en las que una o dos funciones alcohólicas han sido eliminadas por reducción. Se conocen las 6-desoxi-hexosas y las 2,6-didesoxi-hexosas.

• 6-desoxi-hexosas. Todavía denominadas (impropiamente) 6-metilpentosas, a veces están muy repartidas como la L-ramnosa (= 6-desoxi-L-manosa), constituyente de polisacáridos heterogéneos y de muchos heterósidos o, por el contrario de distribución más restringida. Así la L-fucosa (6-desoxi-L-galactosa) es característica de polímeros de algas Feofíceas y de ciertas gomas (goma tragacanto). La D-quinovosa (6-desoxi-D-glucosa) es la osa de heterósidos con genina triterpénica que se encuentran en las quinas.

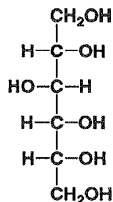
Algunas 6-desoxi-hexosas existen al estado de éter metílico, son específicas de los heterósidos denominados cardiotónicos: la L-tevetosa (= 6-desoxi-3-O-metil-L-glucosa), D-digitalosa (= 6-desoxi-3-O-metil-D-galactosa).

 α -L-ramnosa β -D-fucosa β -D-digitoxosa β -D-apiosa α -L-oleandrosaácido β -D-manurónico

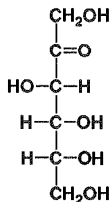
• 2,6-didesoxi-hexosas. Son, como los precedentes, azúcares frecuentemente metilados y específicos de heterósidos cardiotónicos: D-digitoxosa (= 2,6-didesoxi-D-alosa), L-oleandrosa (= 2,6-didesoxi-3-O-metil-L-manosa), D-cimarosa (= 2,6-didesoxi-3-O-metil-D-alosa), etc.

Ácidos urónicos. Son los productos de oxidación de las osas por deshidrogenasas específicas. La función alcohólica primaria se oxida a ácido carboxílico. Los ácidos D-glucurónico y D-galacturónico son constituyentes habituales de los polisacáridos de la pared vegetal (en particular de la pectina), de los mucílagos ácidos y de la mayor parte de las secreciones polisacáridicas (ej.: goma de *Sterculia*). Otros ácidos menos frecuentes son también constituyentes de polímeros: por ejemplo el ácido D-manurónico y el ácido L-gulurónico a partir de los cuales se elabora el ácido algínico de los *Fucus*.

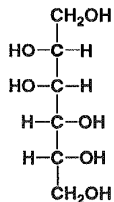
Polioles. Son los productos resultantes de la reducción de la función carbonílica de las osas. El D-glucitol, el D-manitol y el *meso*-galactitol se encuentran bastante distribuidos, los demás tienen una distribución esporádica: el *meso*-eritritol de las raíces de primavera, el D-glicero-D-galacto-heptitol del aguacate. Se acumulan a veces en ciertos frutos (D-sorbitol), en secreciones o en algunas Algas (D-manitol). [NB: No confundir estos «alditales» con los ciclitales, polioles cíclicos].



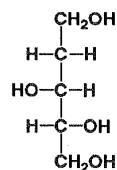
D-sorbitol



D-fructosa



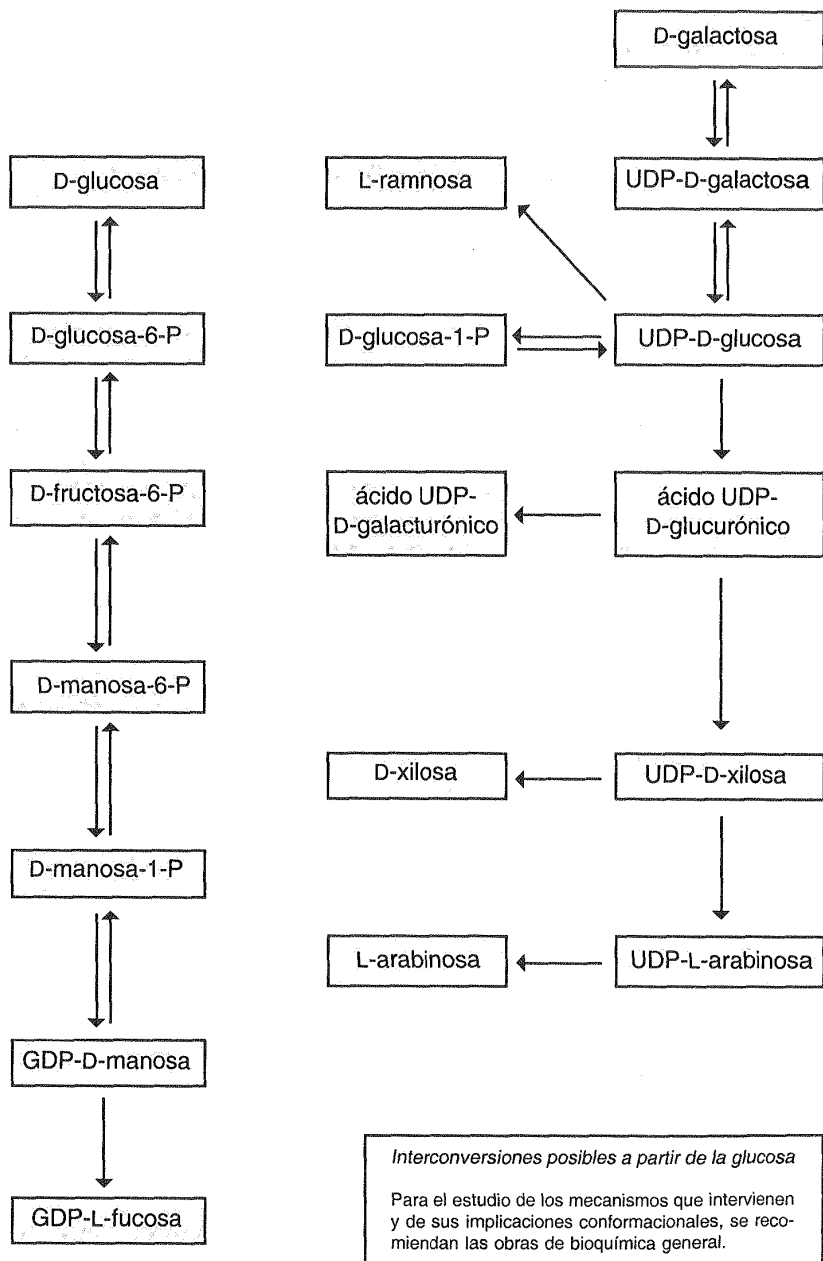
D-manitol

*meso*-xilitol

Osas aminadas. Son constituyentes fundamentales de los poliósidos bacterianos, polimerizados en Artrópodos y Crustáceos (quitina), elementos constitutivos de las glicoproteínas animales, se encuentran en algunos hongos, pero raramente en los vegetales superiores (ej.: 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa de las glicoproteínas y glicolípidos).

Osas ramificadas. Frecuentes en los hongos, excepcionales en los vegetales superiores, no se conocen al estado libre, sino en forma de ésteres (D-hamamelosa = 2-C-(hidroximetil)-D-ribosa, *cf.* taninos) o de heterósidos (D-apiosa = 3-C-(hidroximetil)-gliceroaldotetrosa, *cf.* apiósido, frangulósido, onjisaponinas, etc.).

Se comprende fácilmente la diversidad estructural de las osas si se consideran las numerosas posibilidades de interconversión y de isomerización en una serie. El esque-



ma de la página anterior resume las principales interconversiones que puede sufrir la D-glucosa. Las interconversiones en una serie obligan a la intervención de la osa en forma de nucleótido difosfo-osa, mientras que la epimerización a nivel del C-2 hace intervenir a los ésteres fosfóricos de las osas.

3. PRINCIPALES OSAS SIMPLES UTILIZADAS EN FARMACIA

D-glucosa

Aunque se encuentra en cantidades notables en muchas especies vegetales, la glucosa no se extrae. Se prepara por hidrólisis enzimática del almidón (acción conjugada de α -amilasa y de la amiloglicosidasa, *vide infra*).

La 3.^a edición de la Farmacopea europea dedica tres monografías a las diferentes formas de glucosa: glucosa anhidra, glucosa monohidratada, glucosa líquida (add. 1999). Por su parte, la Farmacopea francesa (10.^a ed.) describe la glucosa anhidra y la glucosa monohidratada para premezclas medicamentosas. Estas glucosas deben satisfacer ensayos rigurosos: solubilidad, neutralidad, búsqueda de almidón y dextrinas, determinación de los contenidos (límites) de sulfitos, cloruros, sulfatos, bario, arsénico, cadmio y plomo. La diferencia entre las dos glucosas oficinales en polvo es que la segunda es el monohidrato (contenido en agua comprendido entre el 7 y 9,5%). La glucosa líquida oficial posee un DE > 20 (ver pág. 17).

La glucosa se administra por vía parenteral en disolución acuosa. Las indicaciones de las disoluciones inyectables (al 5 y 10%) son: la prevención de deshidrataciones intra- y extracelulares; la rehidratación habitual cuando existe una pérdida de agua superior a la pérdida de cloruro sódico y de otros osmoles; la profilaxis y el tratamiento de cetosis en desnutriciones. Es un medio de aporte calórico, y vehículo para el aporte terapéutico en periodos pre-, per- o postoperatorios inmediatos. Las disoluciones inyectables hipertónicas (al 15, 20, 30 y 50%) se destinan a la nutrición parenteral (aporte calórico) y al tratamiento de hipoglucemias. La administración de estas disoluciones se efectúa por perfusión lenta bajo vigilancia biológica (glucosuria, acetonuria, kaliemia) con, en caso de necesidad, un complemento en insulina y en potasio; están contraindicadas en caso de exceso hídrico.

Otros derivados industriales del almidón

De la misma forma se preparan industrialmente a partir del almidón: malto-dextrinas, jarabes de glucosa, jarabes de fructosa, glucosa líquida.

- Las malto-dextrinas tienen una baja DE (<20). [La DE o *dextrosa equivalente* es el porcentaje de azúcares reductores expresado en glucosa (dextrosa) y referido a ma-

teria seca]. La dextrina blanca es, según la última edición de la Farmacopea francesa, una «mezcla de poliholósidos resultante de la hidrólisis parcial del almidón». Es un polvo blanco que se dispersa en el agua dando un líquido espeso. El ensayo comprende, además de las determinaciones habituales (cenizas, pérdida por desecación), una valoración de azúcares reductores (contenido límite 7,5%). Las malto-dextrinas se utilizan en dietética infantil, como agente adhesivo en apósitos quirúrgicos y, en farmacotecnia, para la granulación o también como soporte de la atomización.

- Los jarabes de glucosa se caracterizan por su DE y por el GP –grado de polimerización– de los sacáridos que los componen. Los jarabes con bajo DE (20-30) mantienen del 40 al 50% de sacáridos de GP > 7. Los jarabes más ricos en glucosa tienen un DE del 95% y están constituidos por más del 90% de glucosa (GP 1). Se utilizan sobre todo en la industria agroalimentaria.

- Los jarabes de glucosa enriquecidos en fructosa (HF[C]S, *high fructose [corn] syrups*) también denominados «isoglucosas», contienen del 40 al 90% de fructosa y se preparan por transformación enzimática de los jarabes de glucosa seguida, para los HFS 80-90, de una separación de la glucosa mediante cromatografía sobre resinas. Los HFS, sobre todo los HFS-42 y HFS-55 pueden utilizarse como edulcorantes en las preparaciones líquidas. Se emplean frecuentemente en las industrias agroalimentarias (bebidas carbonatadas, productos lácteos, productos de panadería, etc. Producción mundial anual: 8,2 millones de toneladas [1995]).

D-fructosa

Se encuentra prácticamente en todos los frutos así como en la miel, la D-fructosa se puede obtener industrialmente por hidrólisis de la inulina (polímero característico de ciertas Asteraceae: chufa, achicoria), por separación a partir del azúcar invertido* o a partir de los HFCS. La D-fructosa se encuentra inscrita, con el nombre de levulosa, en la última edición de la Farmacopea francesa. Debe satisfacer ensayos afines a los de la glucosa.

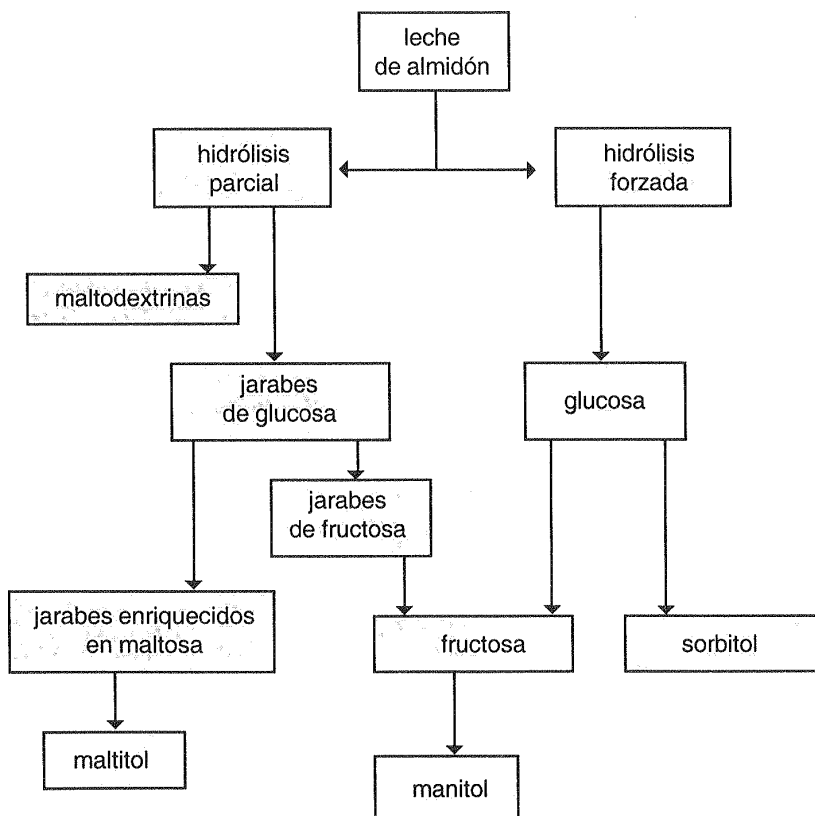
Se puede utilizar para alimentación parenteral. Es también un azúcar interesante en los regímenes de determinados diabéticos y para la alimentación de esfuerzo: su reabsorción intestinal es lenta y no desencadena la secreción de insulina; su metabolismo es hepático. También se utiliza como edulcorante en el campo alimentario: su poder como tal es 1,7 veces el de la sacarosa.

* Mezcla de sacarosa, glucosa y fructosa obtenida por diversos procedimientos a partir de sacarosa (hidrólisis ácida, hidrólisis enzimática o inversión por resinas catiónicas fuertemente ácidas) donde el 50% de la materia seca está constituida por glucosa y fructosa.

4. DERIVADOS DE OSAS SIMPLES UTILIZADOS EN FARMACIA

D-sorbitol (= D-glucitol, Farmacopea europea 3.^a edición: sorbitol, sorbitol al 70% [cristalizable y no cristalizable])

Este poliol se encuentra en estado natural en los frutos de diversas Rosaceae, especialmente en los del serbal silvestre, *Sorbus aucuparia* L. así como en los talos de diversas algas. Industrialmente se obtiene por hidrogenación catalítica bajo presión o por reducción electrolítica de la D-glucosa.



Principales productos de la industria de la glucosa y del almidón

Se identifica por el punto de fusión de su derivado acetilado así como por CCF, debe satisfacer numerosos ensayos: poder rotatorio específico, neutralidad de su disolución, ensayos límites (cloruros, sulfatos, níquel, plomo) contenido en agua (para el sorbitol anhidro, <1,5%), densidad relativa e índice de refracción (para el sorbitol al 70%), valoración de azúcares reductores, valoración (oxidación peryódica) y, cuando se destina a la preparación de formas farmacéuticas para la vía parenteral sin haber procedido más que a la eliminación de toxinas bacterianas, una valoración de las mismas.

En terapéutica se emplea por sus propiedades colagogas. Está indicado en el tratamiento sintomático del estreñimiento y de trastornos dispépticos. Contraindicaciones: colopatías orgánicas inflamatorias, síndrome oclusivo, síndromes dolorosos abdominales de causa indeterminada. No se debe asociar al poliestiren sulfonato sódico (una resina que fija el potasio intestinal y se utiliza en casos de hiperkaliemia). En perfusión, las soluciones al 5% y 10% se utilizan para las mismas aplicaciones que la glucosa: prevención de deshidrataciones; rehidratación normal cuando se produce una pérdida de agua superior a la pérdida de cloruros y de otros osmoles; profilaxis y tratamiento de la cetosis en las desnutriciones; aporte calórico; vehículo para aporte terapéutico en periodos preoperatorios y postoperatorios inmediatos. Las precauciones de empleo son las mismas que para la glucosa.

Agente edulcorante, se utiliza en diabéticos como sustituto de la sacarosa (en efecto, se convierte en D-fructosa, la cual posteriormente se metaboliza a glucógeno). Es un auxiliar corrientemente empleado en farmacotecnia para regular los niveles de humedad en polvos, estabilizar la textura en formas pastosas, plastificar gelatinas, retardar la cristalización de los azúcares, etc.

Fermenta muy lentamente por lo que no modifica el pH de la pulpa dentaria; es poco inductor de caries. Muy soluble, muy higroscópico, no susceptible de participar en las reacciones de Maillard, poco sensible a la degradación microbiana, auxiliar de fabricación ampliamente utilizado en la industria agro-alimentaria (E_{420}); es especialmente interesante por su efecto depresor sobre la actividad del agua, por su efecto «plastificante» sobre la textura y por su sabor azucarado «fresco» consecuencia de un calor de disolución negativo.

D-manitol

Origen. El D-manitol (Farmacopea francesa 10.^a ed.) se encuentra al estado natural en el maná del fresno y en cantidades importantes en el talo de algas pardas (laminarias). Se prepara industrialmente por epimerización de la D-glucosa en medio alcalino seguida de reducción catalítica o electrolítica. Se puede también obtener por hidrogenación de la D-fructosa y cristalización fraccionada de los dos alditos formados. Se identifica por su punto de fusión y por CCF, debe satisfacer numerosos ensayos: ausencia de D-sorbitol (CCF) y de azúcares reductores; ensayo límite de metales (Ni, Pb) y de aniones (cloruros, sulfatos). Se valora por peryodometría.

Propiedades. Prácticamente no es metabolizable, por vía parenteral es un diurético osmótico. En efecto se filtra rápidamente a nivel glomerular y no sufre prácticamente ninguna reabsorción a nivel tubular.

Empleos. El manitol es colecistocinético y laxante, por vía oral se propone para el tratamiento sintomático de trastornos dispepticos (flatulencias epigástricas, digestiones lentas, náuseas) y en el tratamiento complementario del estreñimiento. Contraindicación: obstrucción de vías biliares. Puede igualmente emplearse para la preparación del colon previa a la endoscopia, teniendo en cuenta el riesgo de la posibilidad de formación de gas en el colon y por consiguiente de explosión en caso de manipulación utilizando la corriente eléctrica (por ejemplo la electrocoagulación): insuflación de nitrógeno, antibioterapia preventiva. Este riesgo conduce, la mayoría de las veces, a preferir productos como el PEG 4000. En perfusión, se utilizan las disoluciones hipertónicas en las siguientes indicaciones: oligoanurias de etiologías diversas y de reciente instauración (disoluciones al 10%); reducción de determinados edemas cerebrales; hipertensión intra-ocular (disoluciones al 20%). Contraindicaciones: hiperosmolaridad plasmática preexistente, deshidratación predominantemente intracelular.

Muy poco higroscópico y poco inductor de caries, se emplea como excipiente para la formulación de diversas formas sólidas. Tiene aplicación en alimentación humana (E₄₂₁) y como edulcorante en diabéticos.

● FRESNO DEL MANÁ, *Fraxinus ornus* L., Oleaceae

Árbol pequeño con hojas de 5-9 foliolas, con flores blanquecinas, el fresno es una especie mediterránea. Por incisión de la corteza en la estación cálida y seca se obtiene un zumo, el maná. Este maná*, en «lágrimas» o en «suerte», se presenta en fragmentos amarillentos e inodoros. El D-manitol es el constituyente mayoritario y va acompañado de D-glucosa, D-fructosa y oligosacáridos. El zumo espesado del fresno del maná figura en el grupo de los laxantes con efecto fibra** y debido a ello los fitomedicamentos que lo contienen pueden reivindicar la indicación: tratamiento sintomático del estreñimiento. Al igual que para las demás drogas de este grupo, se debe facilitar a los usuarios y al cuerpo médico una información precisa [Note Expl., 1998, anexo IV.B., pág. 77 sqq., ver también *infra*, pág. 107].

* La denominación maná se aplica a diversos exudados azucarados. El maná de los Hebreos verosímilmente es un pequeño líquen (*Lecanora esculenta* DC), muy ligero, transportado por el viento a muy largas distancias.

** Igualmente se incluyen en este grupo: el fruto del ciruelo («ciruela», *Prunus domestica* L., Rosaceae), el del manzano (*Malus* spp.) y el de la higuera (pág. 224), el de la avena (*Avena sativa* L.) y el centeno, la pulpa del fruto del espino cervat (pág. 435), la pulpa del fruto de tamarindo (pág. 25) así como el salvado de trigo (pág. 63, 79), diversas algas (pág. 51 sqq.), gomas (pág. 90 sqq.) y plantas con mucílagos (pág. 106-11, 117 sq.).

meso-xilitol

Origen y propiedades. El *meso*-xilitol se obtiene por hidrogenación catalítica de la D-xilosa, que a su vez proviene de la hidrólisis de los xilanos (carozo del maíz, leño de abedul, bagazo de caña de azúcar, serrines, pajas). Se utiliza como sustituto de la sacarosa, tanto por vía oral como por vía intravenosa, se metaboliza en el ciclo de las pentosas después de su deshidrogenación en D-xilulosa.

Empleos. El xilitol (Ph. eur., 3.^a ed., add. 1999), lo mismo que el D-sorbitol o la D-glucosa, puede reemplazar a la sacarosa en la formulación de jarabes. Generalmente la formulación se espesa. Este poliol es un «edulcorante de carga» y, como tal, su empleo está autorizado en Francia (E₉₆₇). Sucede lo mismo con otros polioles (D-manitol, D-sorbitol, maltitol [E₉₆₅], isomalt [E₉₅₃], lactitol [E₉₆₆]) y con la polidextrosa (Resolución del 4 de agosto de 1987, *J.O. Rép. Fr.*, 24-07-1987, pág. 8261-8262). En productos alimenticios debe mencionarse en la etiqueta la presencia de estos edulcorantes (*edulcorado con...*). Igualmente es necesario señalar que la etiqueta debe mencionar:

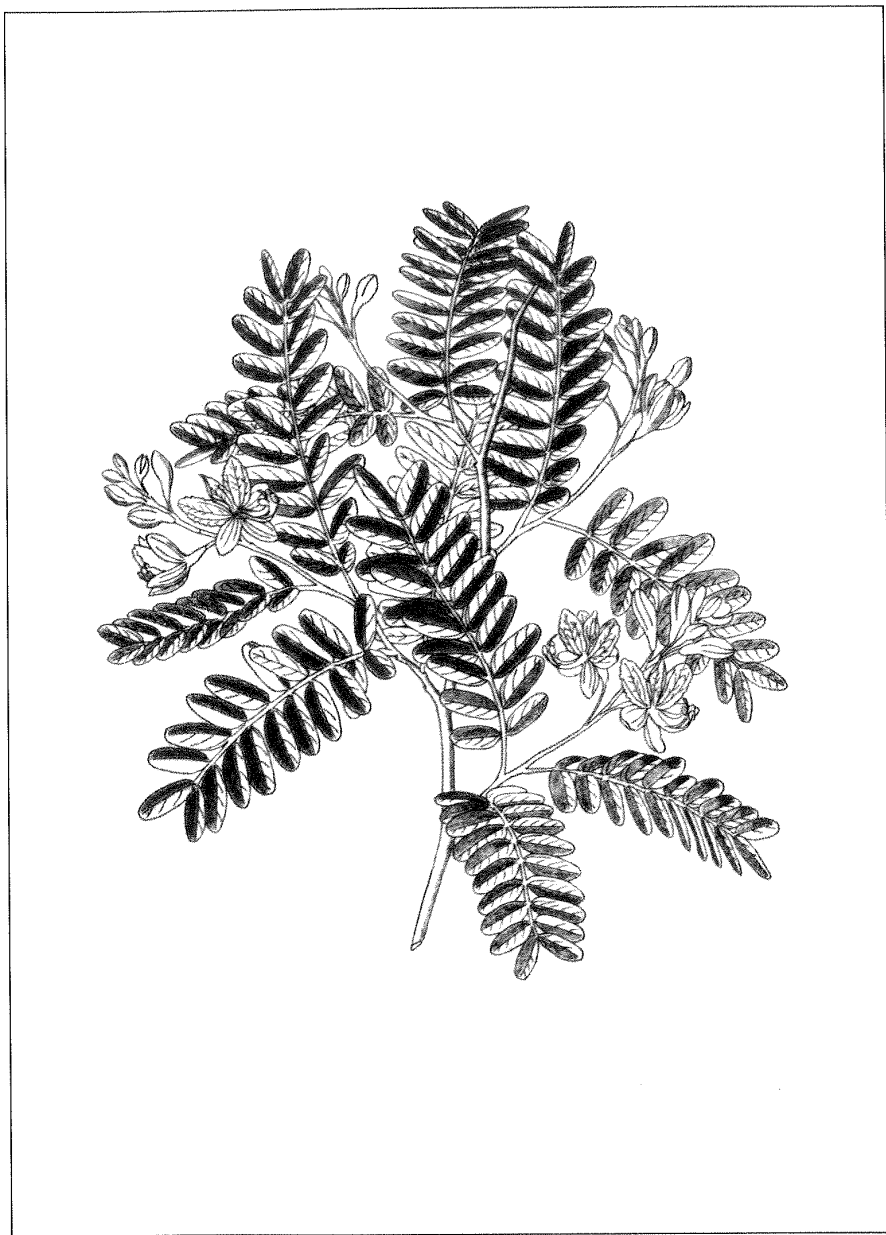
- que el producto no se debe dar a los niños menores de tres años;
- que el consumo diario excesivo puede producir trastornos gastrointestinales no graves: en efecto, se sabe que la ingestión de grandes cantidades puede originar flatulencias y diarreas.

Experimentos químicos y bacteriológicos así como numerosos estudios clínicos controlados, han establecido que el xilitol no es inductor de caries. *Al contrario*, su consumo de forma regular disminuye la frecuencia de la aparición de caries dentales; es más eficaz que el sorbitol y que los demás hexitoles. El *meso*-xilitol se utiliza ampliamente en confitería: no cariogénico, aporta además un sabor fresco. En 1996, un 40% de los 6 mil millones de «masticables» vendidos en Francia, correspondieron a chicles sin azúcar (sorbitol, maltitol, manitol, xilitol).

Derivados de polioles

- **1,5-anhidro-D-sorbitol** (poligalitol, aceritol). Actualmente se prepara calentando D-sorbitol en ácido sulfúrico. Es materia prima para la fabricación de los ésteres de sorbitanos: laurato, oleato, palmitato, estearato y trioleato de sorbitano (Ph. eur., 3.^a ed.) así como sus derivados polioxietilénicos (Spans, Tweens, Polisorbatos). Estas moléculas anfífilas son emulsificantes muy apreciados en farmacotecnia para la preparación de emulsiones.

- **Otros derivados de polioles.** Diversos derivados sintéticos, ésteres nitrados de polioles, son vasodilatadores coronarios utilizados en el tratamiento profiláctico de crisis de angina de pecho (*cf.* obras de química terapéutica). Más frecuentemente, los ésteres nitrados de los alditoles por ser inestables se emplean en la industria de explosivos: hexanitratato de *meso*-galactitol (nitrodulcitol), hexanitratato de D-manitol, sin olvidar el trinitroglicerol.



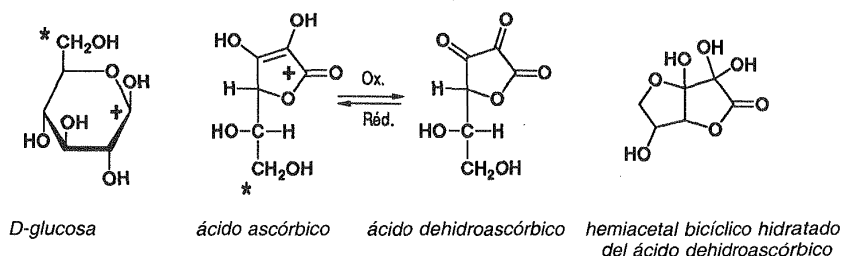
Tamarindus indica L.

5. DERIVADOS DE AZÚCARES: ÁCIDO ASCÓRBICO Y OTROS ÁCIDOS

La vitamina C es el ácido L-(+)-*threo*-ascórbico. Deriva biosintéticamente –en los vegetales– directamente de la D-glucosa conservando la secuencia de la cadena carbonada. La acidez de la molécula y su carácter reductor está ligado a su estructura de enediol fácilmente oxidable a una estructura bicíclica, el ácido dehidroascórbico. Se metaboliza en ácido oxálico, ácido treónico y ácido tartárico; éste último se puede formar *vía* ácido treónico o, en determinadas familias, directamente (Vitaceae). En cierto número de especies los ácidos formados se acumulan (ej.: ácido L-(+) tartárico del zumo de uva).

Propiedades. La vitamina C puede intervenir en reacciones de óxido-reducción a nivel celular y es indispensable para la hidroxilación de la prolina, por consiguiente en la elaboración y mantenimiento de la integridad del colágeno en los animales, así como de las extensinas, proteínas que intervienen en la formación de la pared celular de los vegetales.

La vitamina C no es sintetizada por los primates y por lo tanto debe ser aportada al hombre en su alimentación (aporte aconsejado: 80 mg/día). Aunque las encuestas epidemiológicas demuestran la asociación entre el consumo de frutos y legumbres ricas en ácido ascórbico y un efecto protector contra el cáncer (especialmente de estómago, esófago y colon), los estudios de intervención no parecen haber demostrado de forma indiscutible el efecto protector de un suplemento de vitamina C sobre cánceres digestivos. Basándose en experimentaciones animales, se admite que el ácido ascórbico capta radicales nocivos e inhibe la formación de nitrosaminas.



* y +: marcas que muestran el origen biosintético

Empleos. La vitamina C a dosis vitamínica (*i.e.* 10-50 mg/día) se encuentra indicada: 1° en el tratamiento del escorbuto; 2° en la profilaxis de estados carenciales que pueden aparecer en alimentación desequilibrada o insuficiente. A dosis elevada (*i.e.* 0,5 g/día), se utiliza en el tratamiento de las astenias durante el enfriamiento, estados

gripales, convalecencias. Incluso las dosis más elevadas se toleran bien (se han observado de forma aislada trastornos intestinales), el Consejo superior de higiene pública de Francia ha propuesto una dosis límite de seguridad de 15/mg/kg/día (equivalente a 1 g/día en adulto). El ácido ascórbico (E_{300}), sus sales (Na, E_{301} , K, E_{302}) y sus ésteres de ácidos grasos (E_{304}) constituyen aditivos alimentarios autorizados (acidificantes, conservantes, antioxidantes, dosis máxima: 300 mg/l).

Fuentes. El ácido ascórbico se encuentra en cantidades apreciables en diversos frutos: fruto del cambrón, espino falso o espino amarillo (*Hippophae rhamnoides* L., Elaeagnaceae), del kiwi (*Actinidia 'sinensis'*, [= *A. deliciosa* (A. Chev.) Liang & A.R. Ferg., *A. arguta* (Siebold & Zucc.) Miq.], Actinidiaceae), del pimiento (*Capsicum annuum* L., Solanaceae), de la jaboticaba del Brasil (*Myrciaria cauliflora* [C. Martius] O. Berg y otras especies, Myrtaceae) y del cerezo de las Indias occidentales [de las Barbadas] (cerezo del Brasil, acerola, *Malpighia glabra (punicifolia)* L., Malpighiaceae) por no citar nada más que las más ricas. Es abundante sobre todo en los cinorrodones del escaramujo.

● ESCARAMUJO, *Rosa canina* L., Rosaceae

El escaramujo es un arbusto muy montaraz, con tallos erectos provistos de espinas muy robustas, con hojas compuestas pennadas azuladas, con estípulas soldadas al peciolo, con flores rosa pálidas. La droga está constituida por la copa receptacular madura y seca así como por los achenios que contiene. Está inscrita en la última edición de la Farmacopea francesa y debe contener un mínimo de 0,2% de ácido ascórbico valorado con diclorofenolindofenol. El ácido ascórbico se puede caracterizar mediante CCF (extracto alcohólico, revelado por el mismo reactivo).

La droga —el cinorrodon— es un falso fruto alargado y de color rojo que contiene algunos achenios poliédricos muy duros. La epidermis interna de la copa receptacular está provista de largos pelos (1-3 mm) con la pared muy gruesa («pelo para raspar»).

El cinorrodon debe su color a los carotenoides. Contiene taninos, pectina, azúcares y, como muchos otros frutos de las Rosaceae, D-sorbitol. La vitamina C (hasta en un 1,7%) va acompañada de ácidos málico y cítrico.

En Francia, los fitomedicamentos a base de cinorrodones pueden reivindicar, por vía oral, las siguientes indicaciones [*Note expl.*, 1998]: «tradicionalmente utilizadas: 1º en las astenias funcionales y, 2º para facilitar el aumento de peso».

La Comisión E alemana proporciona la lista de los numerosos usos de la droga (tratamiento y prevención de gripes y de enfermedades infecciosas, deficiencias en vitamina C, para facilitar la digestión, en casos de artritis, como diurético, como astringente, etc.) y precisa posteriormente que ninguno de estos empleos se encuentra justificado y que la disminución rápida del contenido en ácido ascórbico induce a no recomendar el empleo terapéutico de estos cinorrodones. Por el contrario no hay nada que se oponga a utilizarlos para reforzar el sabor de las infusiones compuestas o en la industria de los alimentos.

● **HIBISCO** (karkadé), *Hibiscus sabdariffa* L., Malvaceae

Los cálices y cálculos de esta Malvaceae subtropical se utilizan habitualmente para preparar una bebida refrescante. La droga, que proviene del Sudán, Egipto y del sudeste asiático, contiene polisacáridos ácidos heterogéneos y numerosos compuestos fenólicos: *O*-glucósido en C-3 de la gopipetina, antocianósidos (heterósidos del delfinidol y cianidol). Se caracteriza por su elevado contenido en ácidos orgánicos (15-30%): ácidos cítrico, málico, tartárico y la lactona del ácido hidroxícítrico. El ensayo de la droga (Ph. fsa, 10.^a ed.) comprende sobre todo la CCF de los antocianoides sobre un cocimiento clorhídrico; para ser oficial debe contener como mínimo 13,5% de ácidos (calculados en ácido cítrico) y el 40% de materias extraíbles en agua.

Se han atribuido a esta droga diversas propiedades como son la espasmolítica y la angioprotectora por la presencia de antocianósidos. Al igual que los cinorrodones, los cálices y cálculos de este hibisco de Guinea se emplean tradicionalmente en Francia y por vía oral en la astenia funcional y para facilitar el aumento de peso. [Note expl. 1998]. En Alemania, la Comisión E estima que las flores de hibisco no se pueden recomendar con fines terapéuticos ya que la eficacia en las indicaciones reivindicadas no se ha podido demostrar.

● **TAMARINDO**, *Tamarindus indica* L., Caesalpinaceae

Este árbol originario de África se cultiva en diversas regiones tropicales del globo (India, Antillas). El fruto es una vaina indehisciente con mesocarpio carnoso que contiene de 4 a 12 semillas irregulares. La pulpa de color marrón rojizo y de sabor dulce y azucarado, es rica en pectinas y en azúcares sencillos (20-40%). También contiene del 10 al 15% de ácidos orgánicos: tartárico, málico, cítrico, libres y salificados (el tartrato ácido de potasio es el compuesto mayoritario). El olor se debe a la presencia de compuestos monoterpénicos y aromáticos (cinamatos) y a la de pirazina. Localmente se utiliza como condimento, es un laxante mecánico [Note expl., 1998] que puede reivindicar la siguiente indicación: tratamiento sintomático del estreñimiento (comentario, ver pág. 108).

La semilla contiene 15-20% de proteínas, 3-7% de lípidos y del 65 al 70% de polisacáridos no fibrosos. La «goma» comercial se obtiene por trituración del endospermo, después de eliminar los tegumentos mediante tratamiento térmico y mouturación gruesa. El polímero de reserva de esta semilla es una molécula compleja que contiene un esqueleto constituido por D-glucosas con uniones β -(1→4) con sustituciones en la posición 6 de restos xilosílicos, arabinosílicos y galactoxilosílicos. La «goma» de tamarindo se utiliza en diversas industrias no alimentarias por su capacidad para formar disoluciones viscosas con comportamiento pseudoplástico. La industria cosmética utiliza fracciones polisacáridicas de la semilla como «estimulante de la reparación de pieles erosionadas».

Ácido sórbico = ácido 2,4-(*E,E*)-hexadienoico. Se encuentra al estado natural en los frutos del espiño cerval en forma lactónica de ácido parasórbico. Se prepara por síntesis. Tanto el propio ácido (E_{200}) como sus sales (Na, K, Ca, $E_{201-203}$) son conservantes autorizados, inhibidores del desarrollo de mohos.

6. CICLITOLES

Los ciclitoles son polihidroxicicloalcanos. El ciclohexanohexol o inositol juega un papel biológico fundamental y por ello ha suscitado numerosos trabajos. Seis de los nueve isómeros posibles se conocen al estado natural. Los ésteres fosfóricos del *mio*-inositol, especialmente el ácido fítico, constituyen la forma más abundante de fosfatos naturales.

La sal sódica del ácido fítico (DCI: ácido fítico) precipita el calcio intestinal como fitato insoluble y no absorbible. Sus indicaciones son las siguientes: hipercalcurias, litiasis cálcicas infectadas, exploración del metabolismo cálcico. En el curso del tratamiento de hipercalcurias, el régimen alimenticio debe ser pobre en calcio y la calciuria debe vigilarse regularmente. La sal cálcica se asocia a diversos componentes (*e.g.* vitaminas, cola) en especialidades empleadas en tratamiento sintomático de astenias funcionales.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Bendich, A. et Langseth, L. (1995). The Health Effects of Vitamin C Supplementation : A Review, *J. Am. Coll. Nutr.*, **14**, 124-136.
- Cohen, M. et Bhagavan, H.N. (1995). Ascorbic Acid and Gastrointestinal Cancer, *J. Am. Coll. Nutr.*, **14**, 565-578.
- Hanover, L.M. et White, J.S. (1993). Manufacturing, Composition, and Applications of Fructose, *Am. J. Clin. Nutr.*, **58**, 724S-732S ; (et autres articles du supplément : «Health Effects of Dietary Fructose», Forbes, A.L. et Bowman, B.A., éd., *ibid.*, 721S-823S).
- Loewus, F.A. (1988). Ascorbic Acid and its Metabolic Products, in «The Biochemistry of Plants, vol. **14**: Carbohydrates» (Preiss, J., éd.), p. 85-107, Academic Press, San Diego.
- Mäkinen, K.K., Mäkinen, P.-L., Pape, H.R., Peldyak, J., Hujoel, P., Isotupa, K.P., Söderling, E., Isokangas, P.J., Allen, P. et Bennett, C. (1996). Conclusion and Review of the 'Michigan Xylitol Program' (1986-1995) for the Prevention of Dental Caries, *Int. Dent. J.*, **46**, 22-34.
- Mäkinen, K.K., Bennett, C.A., Hujoel, P.P., Isokangas, P.J., Isotupa, K.P., Pape, H.R. et Mäkinen, P.-L. (1995). Xylitol Chewing Gums and Caries Rates : a 40-month Cohort Study, *J. Dent. Res.*, **74**, 1904-1913.
- Weber, P., Bendich, A. et Schalch, W. (1996). Vitamin C and Human Health – A Review of Recent Data Relevant to Human Requirements, *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, **66**, 19-30.

Oligosacáridos

1. Introducción	27
2. Disacáridos	28
sacarosa, drogas con sacarosa	28
remolacha azucarera	29
caña de azúcar	30
3. Derivados de disacáridos, maltitol, isomalt	30
4. Oligosacáridos	31
5. Ciclodextrinas	32
6. Bibliografía	33

1. INTRODUCCIÓN

Los oligosacáridos u oligósidos resultan de la condensación de dos a diez moléculas de osas por establecimiento, entre cada una de ellas, de una unión osídica. Esta unión osídica se forma, *in vivo*, por transferencia de un radical osílico a partir de un nucleótido-osa sobre una molécula aceptora; ello implica al hidroxilo hemiacetalico situado sobre el carbono anomérico de una osa y a cualquiera de los siguientes hidroxilos: 1º de otra molécula de osa (formación de un diósido) o, 2º, de una cadena osídica más o menos larga (formación de oligosacáridos y de polisacáridos).

Se recuerda:

- que la unión osídica se rompe fácilmente por hidrólisis química y, con una estricta especificidad, por hidrólisis enzimática;
- que la determinación del encadenamiento y el conocimiento de la forma de unión de estas pequeñas moléculas se ha facilitado grandemente por el progreso de técnicas

6. CICLITOLES

Los ciclitoles son polihidroxicicloalcanos. El ciclohexanohexol o inositol juega un papel biológico fundamental y por ello ha suscitado numerosos trabajos. Seis de los nueve isómeros posibles se conocen al estado natural. Los ésteres fosfóricos del *mio*-inositol, especialmente el ácido fítico, constituyen la forma más abundante de fosfatos naturales.

La sal sódica del ácido fítico (DCI: ácido fítico) precipita el calcio intestinal como fitato insoluble y no absorbible. Sus indicaciones son las siguientes: hipercalcurias, litiasis cálcicas infectadas, exploración del metabolismo cálcico. En el curso del tratamiento de hipercalcurias, el régimen alimenticio debe ser pobre en calcio y la calciuria debe vigilarse regularmente. La sal cálcica se asocia a diversos componentes (*e.g.* vitaminas, cola) en especialidades empleadas en tratamiento sintomático de astenias funcionales.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Bendich, A. et Langseth, L. (1995). The Health Effects of Vitamin C Supplementation : A Review, *J. Am. Coll. Nutr.*, **14**, 124-136.
- Cohen, M. et Bhagavan, H.N. (1995). Ascorbic Acid and Gastrointestinal Cancer, *J. Am. Coll. Nutr.*, **14**, 565-578.
- Hanover, L.M. et White, J.S. (1993). Manufacturing, Composition, and Applications of Fructose, *Am. J. Clin. Nutr.*, **58**, 724S-732S ; (et autres articles du supplément : «Health Effects of Dietary Fructose», Forbes, A.L. et Bowman, B.A., eds., *ibid.*, 721S-823S).
- Loewus, F.A. (1988). Ascorbic Acid and its Metabolic Products, in «The Biochemistry of Plants, vol. **14**: Carbohydrates» (Preiss, J., éd.), p. 85-107, Academic Press, San Diego.
- Mäkinen, K.K., Mäkinen, P.-L., Pape, H.R., Peldyak, J., Hujoel, P., Isotupa, K.P., Söderling, E., Isokangas, P.J., Allen, P. et Bennett, C. (1996). Conclusion and Review of the 'Michigan Xylitol Program' (1986-1995) for the Prevention of Dental Caries, *Int. Dent. J.*, **46**, 22-34.
- Mäkinen, K.K., Bennett, C.A., Hujoel, P.P., Isokangas, P.J., Isotupa, K.P., Pape, H.R. et Mäkinen, P.-L. (1995). Xylitol Chewing Gums and Caries Rates : a 40-month Cohort Study, *J. Dent. Res.*, **74**, 1904-1913.
- Weber, P., Bendich, A. et Schalch, W. (1996). Vitamin C and Human Health – A Review of Recent Data Relevant to Human Requirements, *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, **66**, 19-30.

Oligosacáridos

1. Introducción	27
2. Disacáridos	28
sacarosa, drogas con sacarosa	28
remolacha azucarera	29
caña de azúcar	30
3. Derivados de disacáridos, maltitol, isomalt	30
4. Oligosacáridos	31
5. Ciclodextrinas	32
6. Bibliografía	33

1. INTRODUCCIÓN

Los oligosacáridos u oligósidos resultan de la condensación de dos a diez moléculas de osas por establecimiento, entre cada una de ellas, de una unión osídica. Esta unión osídica se forma, *in vivo*, por transferencia de un radical osílico a partir de un nucleótido-osa sobre una molécula aceptora; ello implica al hidroxilo hemiacetalico situado sobre el carbono anomérico de una osa y a cualquiera de los siguientes hidroxilos: 1º de otra molécula de osa (formación de un diósido) o, 2º, de una cadena osídica más o menos larga (formación de oligosacáridos y de polisacáridos).

Se recuerda:

- que la unión osídica se rompe fácilmente por hidrólisis química y, con una estricta especificidad, por hidrólisis enzimática;
- que la determinación del encadenamiento y el conocimiento de la forma de unión de estas pequeñas moléculas se ha facilitado grandemente por el progreso de técnicas

espectroscópicas (RMN, EM), al mismo tiempo que se siguen empleando los métodos clásicos (ver las obras de bioquímica).

2. DISACÁRIDOS

Según el tipo de unión osídica, se distinguen los disacáridos no reductores (la unión se realiza entre las funciones reductoras de cada osa) y los disacáridos reductores (la unión implica a la función reductora de una sola osa).

Solo un disacárido no reductor tiene importancia industrial: la sacarosa. No se utiliza la trealosa [= α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 1')- α -D-glucopiranosido], disacárido no reductor característico de los hongos y de otros organismos no fotosintéticos.

Se pueden detectar numerosos disacáridos reductores en los vegetales, pero siempre en muy baja cantidad: están presentes en los productos de degradación de oligómeros, de polímeros o de heterósidos: la maltosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosido] y la celobiosa [β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosido] que provienen respectivamente de la degradación del almidón y de la celulosa.

Otros disacáridos caracterizados en ocasiones son, por lo general, elementos constitutivos de combinaciones heterosídicas, en particular de aquellas edificadas alrededor de una genina fenólica (ver la siguiente tabla, ver también: flavonoides).

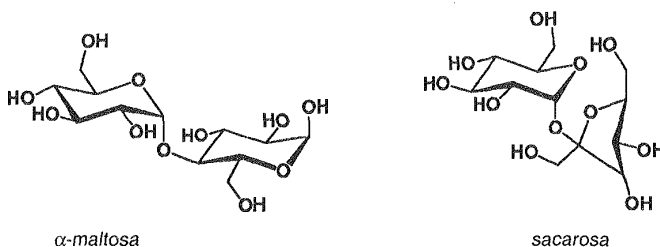
Estructura	Denominación corriente
<i>O</i> - β -D-Glup-(1 \rightarrow 4)-D-Glup	celobiosa
<i>O</i> - α -D-Glup-(1 \rightarrow 4)-D-Glup	maltosa
<i>O</i> - β -D-Glup-(1 \rightarrow 2)-D-Glup	soforosa
<i>O</i> - β -D-Glup-(1 \rightarrow 3)-D-Glup	laminaribiosa
<i>O</i> - β -D-Glup-(1 \rightarrow 6)-D-Glup	genciobiosa
<i>O</i> - β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Glup	lactosa
<i>O</i> - α -L-Ramp-(1 \rightarrow 2)-D-Glup	neohesperidosa
<i>O</i> - α -L-Ramp-(1 \rightarrow 3)-D-Glup	rungiosa
<i>O</i> - α -L-Ramp-(1 \rightarrow 6)-D-Glup	rutinosa
<i>O</i> - β -D-Glup-(1 \rightarrow 3) α -L-Ramp	escilabiosa
<i>O</i> - β -D-Xilp-(1 \rightarrow 2)-D-Glup	sambubiosa
<i>O</i> - β -D-Xilp-(1 \rightarrow 2)-D-Galp	latirosa
<i>O</i> - β -D-Xilp-(1 \rightarrow 6)-D-Glup	primaverosa

Sacarosa, drogas con sacarosa

La sacarosa [α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-fructofuranósido] es un disacárido no reductor. Constituye el principal modo de transporte y forma de reserva temporal de

energía en los vegetales, se acumula en ciertas raíces carnosas. Se puede obtener a partir del arce del azúcar, *Acer saccharum* Marshall, árbol del este del continente norteamericano. Es también uno de los principales componentes del dátil, fruto de la palmera datilera (*Phoenix dactylifera* L., Palmae). Sus dos principales fuentes industriales son la caña de azúcar y la remolacha. Se produce industrialmente a partir de la remolacha desde principios del siglo XIX. La producción mundial se aproxima a los 120 millones de toneladas, alrededor de una tercera parte proviene de la remolacha y los otros dos tercios de la caña de azúcar.

La sacarosa se caracterizó en la raíz de remolacha a mediados del siglo XVIII (Markgraf, 1745). Dos siglos más tarde se publicó su síntesis total (1953) y se finalizó su estudio conformacional (RMN). Durante este tiempo los químicos más afamados se interesaron por su estructura, por sus propiedades químicas y biológicas, por su origen, por su futuro. Actualmente, el tema no parece aún agotado: en una reciente revisión 1990, C. Avigad comenta que de 1982 a 1986 la sacarosa ha suscitado alrededor de 10.000 artículos científicos (citados en el *Chemical Abstracts*).



La sacarosa oficial (Farmacopea europea, 3.^a edición) debe satisfacer unos ensayos muy semejantes a los prescritos para la glucosa. Se utiliza como excipiente de tabletas y otras formas para vía oral y para la fabricación de jarabes (concentración mínima del 45% *m/m*). La industria farmacéutica emplea una sacarosa modificada físicamente con o sin adición de maltodextrinas para que sea directamente susceptible a la compresión. Se utiliza frecuentemente en la preparación del jarabe simple (Farmacopea) obtenido por disolución en caliente de 650 g de sacarosa en 1 litro de agua purificada y al que se adiciona ocasionalmente agentes antimicrobianos ($d = 1,31$ - $1,33$, índice de refracción = $1,449$ - $1,458$).

En la industria agroalimentaria, la sacarosa se emplea desde siempre como conservador: ya que se inhibe el desarrollo de microorganismos, siempre que la concentración sea suficiente —la solubilidad máxima a 20°C es de 204 g de sacarosa por 100 g de agua—.

● REMOLACHA AZUCARERA, *Beta vulgaris* L., Chenopodiaceae

Es una planta bianual que se cultiva como anual: se recurre a variedades con gran necesidad de vernalización lo que permite evitar la floración y de esta forma se desa-

rolla más la raíz. Esta raíz contiene alrededor del 16-17% de sacarosa y del 77% de agua. Producción mundial (1997): 263 millones de toneladas (33 millones de toneladas en Francia) [FAO, 1998].

Las raíces, lavadas, privadas de piedras y pajas se cortan en finas tiras (peladuras) y la sacarosa se extrae por simple difusión en agua caliente. El zumo obtenido se purifica por encalado seguido de un tratamiento por dióxido de carbono. Tras filtración, el zumo clarificado se concentra a vacío. Del jarabe cristaliza sacarosa en etapas sucesivas, la fase residual constituye la melaza. Una desecación (centrifugación de jarabes) permite purificar el producto (azúcar blanco cristalizado). El rendimiento medio se aproxima a 130 kg de sacarosa y 35-40 kg de melaza (con el 48% de sacarosa) por tonelada de remolacha. Asimismo la industria prepara el azúcar líquido, el azúcar líquido invertido y el jarabe de azúcar invertido.

● CAÑA DE AZÚCAR, *Saccharum officinarum* L., Poaceae

S. officinarum lato sensu comprende al menos tres subespecies y numerosas variedades. Como el maíz, es una planta de tipo «C4» por consiguiente con alto rendimiento. Es una gran caña vivaz de origen discutido (¿India, Melanesia?), tiene un tallo compacto entre los entrenudos y termina en un gran panículo de flores. Los tallos aplastados proporcionan un zumo (el guarapo) que, desproteínizado y neutralizado (encalado), filtrado, decolorado y concentrado permite la cristalización de la sacarosa bruta (azúcar cristalizado moreno). Este azúcar puede ser «refinado» por batido del jarabe concentrado, centrifugación, disolución, concentración, cristalización. Las principales zonas de producción son Asia (India, China, Tailandia, Pakistán, etc.), América del Sur (Brasil, Colombia, etc.) y el Caribe-América central (Cuba, México, Guatemala, etc.). Producción mundial: 1,24 miles de millones de toneladas en 1997 (FAO, 1998).

3. DERIVADOS DE DISACÁRIDOS

- **ésteres de la sacarosa** (Olestra®). La mezcla de hexa-, hepta- y octa ésteres de sacarosa y ácidos grasos provenientes de aceites alimentarios constituye un sustituto de las grasas. Estos ésteres ni se digieren ni se absorben, y su empleo en algunos alimentos ha sido autorizado en 1995 por la FDA en Estados Unidos. Los únicos inconvenientes que se reconocen inicialmente a este producto es el producir espasmos abdominales y secreciones anales en algunas personas y a altas dosis.

- **maltitol** (jarabes de maltitol = Lycasin®). Este poliol no se encuentra al estado natural, se produce por síntesis a partir de jarabes de glucosa ricos en maltosa. Es un edulcorante de gase autorizado.

- **isomalt**. Es el producto de la hidrogenación catalítica de la isomaltulosa, que procede de la transformación enzimática (*Protaminobacter rubrum*) de la sacarosa. Es

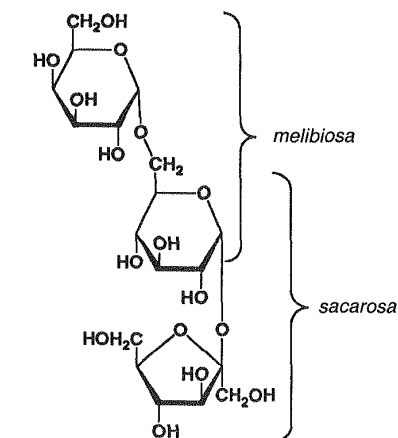
una mezcla de α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-sorbitol y de α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-manitol (Palatinit®). Es un edulcorante de carga autorizado, (*vide supra*: *meso*-xilitol).

• Citamos también un disacárido de síntesis, la lactulosa [$=\beta$ -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-fructofuranósido] que es laxante osmótico, antihiperamoniémico, estimulante del peristaltismo intestinal. El descenso del pH del colon por los ácidos provenientes de la degradación de este disacárido por la flora microbiana disminuye la absorción intestinal del amoniaco y favorece su difusión sanguínea y su fijación/eliminación (NH_4^+). Indicaciones: estreñimiento, encefalopatías hepáticas. En casos de necesidad (comas) el producto se puede utilizar por sonda gástrica o en enema.

El **lactitol**, producto de la hidrogenación catalítica de la lactosa –no es un azúcar de origen vegetal–, asume las mismas indicaciones y los mismos eventuales efectos secundarios (flatulencia, espasmos abdominales, diarreas).

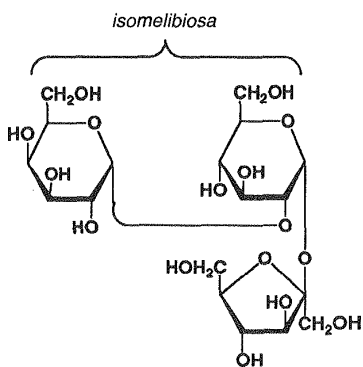
4. OLIGOSACÁRIDOS

Los oligosacáridos superiores (de tres a diez osas) representan formas de reserva específicas de especies o grupos vegetales restringidos, lo que explica su interés en quimiotaxonomía. Algunos están igualmente implicados en la formación de heterósi-



rafinosa

α -D-Galp-(1 \rightarrow 6)- α -D-Glup-(1 \leftrightarrow 2)- β -D-Fruf
 + α -D-Galp-(1 \rightarrow 6): *estaquiosa*
 + α -D-Galp-(1 \rightarrow 6): *verbascosa*
 + α -D-Galp-(1 \rightarrow 6): *ajugosa*



umbelíferosa

α -D-Galp-(1 \rightarrow 2)- α -D-Glup-(1 \leftrightarrow 2)- β -D-Fruf

Ejemplos de oligosacáridos

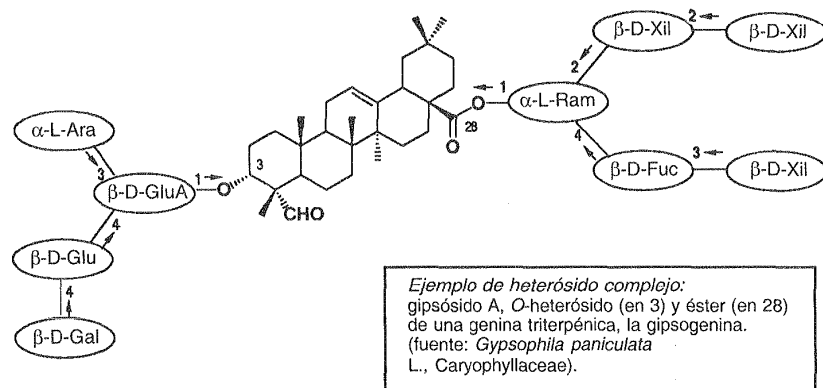
dos (trisacáridos lineales o ramificados de los flavonoides, oligosacáridos de los saponósidos, etc., ver más abajo el ejemplo del gipsósido).

Los oligosacáridos de reserva más frecuentes son derivados galactosilados no reductores de la sacarosa. Como otras formas de reserva se almacenan sobre todo en las semillas y en los órganos subterráneos. Aunque a veces se encuentran en vegetales a los que la tradición atribuye propiedades medicinales, no parecen jugar un papel determinante en su actividad (umbelífera de las raíces de Apiaceae, planteosa de las semillas de diversos llantenos).

A título de ejemplo citamos la serie más importante formada por la adición *vía* el galactinol (*i.e.* el 1-L-1-O- α -D-galactopiranosil-*mio*-inositol) de D-galactosa sobre la sacarosa por intermedio de una unión (1 \rightarrow 6)- α : rafinosa, estaquiosa, verbascosa, ajugosa. Los primeros términos de la serie son frecuentes en las semillas de Fabaceae: son parcialmente responsables de las flatulencias observadas tras el consumo de legumbres secas (ej.: alubias, garbanzos). La estaquiosa se acumula igualmente en los tubérculos comestibles de una Lamiaceae, la estaquides del Japón, *Stachys tuberosa* Nand.

Únicamente los fructo-oligosacáridos no reductores se utilizan ampliamente en la industria agroalimentaria (preparados por *vía* enzimática, *cf.* pág. 86). Reputados como bifidógenos, pueden en países como Japón, formar parte de la composición de «alimentos de uso medicinal» (azúcares, bebidas, golosinas). Al igual que los oligosacáridos de la soja, se pueden indicar como sustancias que «contribuyen al mantenimiento de una buena salud gastrointestinal».

Los oligosacáridos reductores que se conocen son esencialmente productos de la hidrólisis parcial de polisacáridos: es el caso de las malto-dextrinas que provienen de la hidrólisis parcial del almidón (*vide supra*).



5. CICLODEXTRINAS

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos producidos por degradación enzimática del almidón. El enzima, ciclodextrina glicosil transferasa, es producido por diferentes

bacilos (*Bacillus macerans*, *B. circulans*). Estructuralmente las α -, β - y γ -ciclodextrinas poseen 6, 7 y 8 unidades de glucosa respectivamente, unidas por enlaces α -(1 \rightarrow 4). Estas moléculas, más bien hidrosolubles y resistentes a la hidrólisis, tienen forma troncocónica. Presentan una cavidad relativamente hidrófoba de 5 a 8 Å de diámetro medio (carbonos del esqueleto y puentes éter) mientras que son muy hidrofílicos al exterior (alcoholes primarios sobre la parte estrecha troncocónica, alcoholes secundarios sobre la parte ancha). Su mayor interés reside en su capacidad para formar compuestos de inclusión no covalentes con numerosas moléculas de dimensiones compatibles y por consiguiente permitir una «encapsulación molecular» para aumentar la estabilidad (térmica, química), modificar la solubilidad y la velocidad de disolución, mejorar la biodisponibilidad, evitar las interacciones y las degradaciones gástricas u oculares, enmascarar el gusto y el olor, etc. Son numerosas las posibles aplicaciones: complejación de principios activos, pesticidas, detergentes, estabilización de aromas y de colorantes. Su gran resistencia a la hidrólisis enzimática por la α -amilasa obliga a restringir la dosis diaria al 3% de la ración alimenticia.

Para los químicos, las ciclodextrinas y sus derivados constituyen una fase estacionaria cromatográfica muy interesante: permiten la separación estereoselectiva (y la cuantificación) de moléculas quirales (por ejemplo en los aceites esenciales).

6. BIBLIOGRAFÍA

- Bicchi, C., Manzin, V., D'Amato, A. et Rubiolo, P. (1995). Cyclodextrin Derivatives in GC Separation of Enantiomers of Essential Oil, Aroma and Flavour Compounds, *Flavour Fragr. J.*, **10**, 127-137.
- Bornet, F.R.J. (1994). Undigestible Sugars in Food Products, *Am. J. Clin. Nutr.*, **59**, suppl., 763S-769S.
- Colonna, P. et Hoebler, C. (1991). Dosage enzymatique des glucides, in « Techniques d'analyse et de contrôle dans les industries agroalimentaires », (Multon, J., éd.), vol. **4**, 2e éd., p. 145-156, Lavoisier-Tec & Doc, Paris.
- Lawson, K.D., Middleton, S.J. et Hassall, C.D. (1997). Olestra, a Nonabsorbed, Noncaloric Replacement for Dietary Fat: A Review, *Drug Metab. Rev.*, **29**, 651-703.
- Loftsson, T. et Brewster, M.E. (1996). Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 1017-1025.
- Multon, J.L. (éd.) (1992). Le sucre, les sucres, les édulcorants et les glucides de charge dans les I.A.A., Tec. & Doc. Lavoisier, Paris.
- Stella, V.J. et Rajewski, R.A. (1997). Cyclodextrins : Their Future in Drug Formulation and Delivery, *Pharm. Res.*, **14**, 556-567.

Polisacáridos

1. Estructura de los polisacáridos	36
2. Comportamiento de los polisacáridos: gelificación	36
3. Aislamiento y análisis estructural	37
4. Monografías	38
5. Bibliografía	38

Es incuestionable que no es objeto de la Farmacognosia, en este conciso capítulo introductor, el detallar la estructura, propiedades, funciones o métodos de estudio de los polisacáridos. Parece sin embargo útil subrayar algunos datos básicos que el lector podrá completar remitiéndose a los tratados de bioquímica y a las obras y publicaciones especializadas.

Los polisacáridos (o poliósidos, o glicanos) se definen arbitrariamente como polímeros de elevado peso molecular que resultan de la condensación de numerosas moléculas de osas. Cada osa está unida a su vecina por intermedio de una unión osídica, formada por la eliminación de una molécula de agua entre el hidroxilo hemiacetalico en C-1 de una osa y uno cualquiera de los hidroxilos de otra molécula osídica.

Los polisacáridos son moléculas naturales que tienen una distribución casi universal y aseguran, en los seres vivos, un gran número de funciones vitales algunas de las cuales son, por lo demás, muy mal conocidas. Son responsables de la rigidez de las paredes celulares de los vegetales superiores (o *al contrario* de la flexibilidad de los talos de las Algas), forma de almacenamiento de energía (almidón y otros polisacáridos de los vegetales pero también glucógeno de los animales), debido a su poder hidrófilo

son protectores de los tejidos contra la deshidratación, son a veces sustancias elaboradas por un organismo para asegurar su defensa (ej.: la pared de los microorganismos).

1. ESTRUCTURA DE LOS POLISACÁRIDOS

Hay que distinguir los polisacáridos homogéneos resultantes de la condensación de un gran número de moléculas de una misma osa y los polisacáridos heterogéneos que son el resultado de la condensación de moléculas pertenecientes a diversos tipos de osas. Constituyentes muy diversos pueden participar en la formación de polisacáridos, sobre todo en los polímeros heterogéneos: hexosas, pentosas, anhidrohexosas, éteres de osas, ésteres sulfúricos. Homogéneo o heterogéneo, un polisacárido puede ser lineal o ramificado.

Distribución de las osas en el polímero. Se distinguen clásicamente:

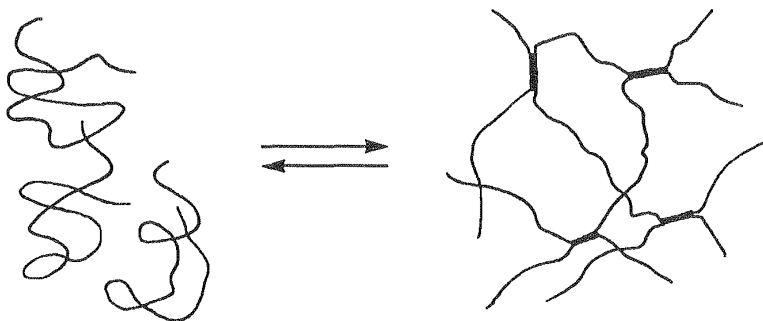
- Polisacáridos con secuencia periódica (ej.: amilosa, celulosa). Las osas se reparten a lo largo de la cadena según un motivo que se repite regularmente. La conformación de este tipo de polímero viene determinado principalmente por la conformación de la unión osídica:
 - si la unión es β -(1 \rightarrow 4), la forma es una cinta muy estirada (ej.: celulosa),
 - si la unión es α -(1 \rightarrow 4), el polímero puede adoptar una disposición helicoidal (ej.: amilosa),
 - en algunos casos la conformación es laxa, flexible como consecuencia de una gran libertad de rotación, es el caso de las estructuras con uniones (1 \rightarrow 6);
- Polisacáridos con secuencia interrumpida. Algunas zonas con periodicidad regular alternan con otras heterogéneas. Las posibilidades de interacciones polímero-polímero permiten la gelificación;
- Polisacáridos completamente heterogéneos. Las posibles interacciones serán de tipo polímero- disolvente.

2. COMPORTAMIENTO DE LOS POLISACÁRIDOS: GELIFICACIÓN

Muchos de los polisacáridos se caracterizan por su capacidad para formar geles, es decir, redes macromoleculares tridimensionales sólidas que retienen entre sus mallas la fase líquida. La gelificación es, en cierto modo, el paso del desorden (una disolución verdadera) a un cierto orden creado por la asociación parcial de cadenas o segmentos de cadenas entre sí. Cuanto más se asocian las cadenas o segmentos de cadenas, tanto más aumentará la rigidez del gel: se puede producir sinéresis parcial (retracción del gel). Si la organización llega a ser demasiado importante la estructura se acerca a la de un precipitado. La reversibilidad de la gelificación implica que los enlaces interpolímeros sean débiles (enlaces de hidrógeno, enlaces de coordinación); la consecuen-

cia de la debilidad de estas uniones es que es necesario que se puedan establecer un número suficiente de ellas, de ahí la influencia determinante de la estructura del polímero sobre su aptitud para la gelificación:

- los homopolímeros regulares forman zonas de uniones muy extendidas, la organización de la estructura es importante y en este caso se puede más bien hablar de precipitación;
- los polímeros heterogéneos y desprovistos de secuencias regulares están dispersos en el disolvente y forman disoluciones viscosas;
- los polímeros con secuencias regulares interrumpidos por motivos irregulares pueden formar zonas de unión puntuales y conducir a geles elásticos. Las zonas de unión pueden dar lugar a estructuras helicoidales (ej.: agarosa, carragenanos) o a acumulaciones de cadenas (ej.: pectinas, alginatos, *vide infra*).



Gelificación: formación de zonas de unión puntuales

3. AISLAMIENTO Y ANÁLISIS ESTRUCTURAL

Aislamiento. La solubilización de los polisacáridos se realiza mediante agua, ocasionalmente con la adición de ácidos minerales (extracción de pectinas) o de diversas sales (carbonatos en el caso de la algina). En el laboratorio se pueden también utilizar disolventes apróticos dipolares. La eliminación de las sales y de las moléculas de baja masa molecular se puede realizar por diálisis, mediante la utilización de resinas intercambiadoras de iones, por filtración molecular sobre gel o por extracción (ej.: la eliminación de oligosacáridos y de pigmentos por etanol o acetona).

El fraccionamiento de los polisacáridos es delicado: se impone recurrir a técnicas de precipitación (por disolventes no miscibles, mediante la adición de sales, por variación del pH). Las técnicas cromatográficas son ampliamente utilizadas: sobre carbón, sobre geles de poliglucosanas reticuladas naturales o insertas, sobre cambiadores de iones. Las particularidades estructurales del polisacárido que se pretende aislar permi-

ten a veces la utilización de técnicas específicas: formación de complejos bóricos, formación de derivados de inclusión, utilización de amonios cuaternarios. En todos los casos la purificación se sigue mediante determinaciones físicas y químicas: actividad óptica, masa molecular, composición elemental, electroforesis, etc.

Análisis estructural. Es especialmente complejo e impone la utilización conjunta de métodos físicos (técnicas espectrales) y de métodos químicos (hidrólisis, metanolisis, hidrólisis parcial, formaciones de derivados, degradaciones controladas del polímero y de sus derivados, etc.). La exposición de los métodos utilizados rebasa el marco fijado para la presente obra: habrá que remitirse a obras y publicaciones especializadas para conocer las técnicas que permitan la determinación de la composición elemental de osas, de sus formas de unión, del establecimiento de la configuración de las uniones, de la medida de la masa molecular, de la estimación de la longitud de las cadenas, del reconocimiento y de la localización de las ramificaciones, etc.

4. MONOGRAFÍAS

Toda tentativa de clasificación es un tanto arbitraria: la diversidad de las estructuras y de los empleos de los polisacáridos y de las drogas que los elaboran nos llevan a adoptar una clasificación fundada en su origen botánico:

- polisacáridos elaborados por microorganismo y hongos;
- polisacáridos de algas;
- polisacáridos de vegetales superiores: homogéneos y heterogéneos.

5. BIBLIOGRAFÍA

Además de las obras generales de bioquímica, se pueden consultar:

- Aspinall, G.O. The polysaccharides, vol. **1**, (1982), vol. **2** (1983), vol. **3** (1985), Academic Press, New York.
- Aspinall, C.O. (1987). Chemical modification and selective fragmentation of polysaccharides, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 114-120.
- Doublier, J.-L. (1993). Rhéologie des polysides en milieu aqueux: solutions, gels et mélanges, *IAA*, **111** (01-02), 22-28.

Polisacáridos de bacterias y hongos

Los polímeros osídicos utilizados por el hombre son en su mayoría, en la actualidad, provenientes de vegetales superiores o de hemisíntesis a partir de polímeros naturales; muchos de ellos son conocidos y empleados desde hace siglos. Su origen vegetal no carece de inconvenientes: la irregularidad del aprovisionamiento en casos de situaciones climáticas inhabituales con la consiguiente fluctuación de los precios, calidad desigual y, a veces, falta de reproductibilidad de las propiedades físicas resultante de la variabilidad inherente a la materia viva.

Estos inconvenientes se pueden paliar con polímeros elaborados por un proceso biotecnológico: se producen en condiciones controladas, con calidad y propiedades constantes.

Aunque en la actualidad el número de polisacáridos producidos por microorganismos y autorizados a la venta es limitado, podrían aumentar en el futuro, a juzgar por el número de productos publicados y en curso de estudio.

● DEXTRANOS, dextran (DCI)

Los dextranos son polímeros de la glucosa, son glucanas formadas por residuos α -D-glucopiranosílicos unidos en 1 \rightarrow 6. Los dextranos son moléculas más o menos ramificadas y de masa molecular importante ($40\text{--}50 \times 10^6$), elaborados por un enzima extracelular de diferentes bacterias pertenecientes a los géneros *Leuconostoc*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*: el enzima –dextranosacarosa– realiza la polimerización de restos α -glucopiranosílicos por transferencia, a partir de sacarosa.

El término, muy general, de dextranos se aplica de hecho al conjunto de polímeros extracelulares excretados por las diferentes cepas de estas especies. Cada polímero es

ten a veces la utilización de técnicas específicas: formación de complejos bóricos, formación de derivados de inclusión, utilización de amonios cuaternarios. En todos los casos la purificación se sigue mediante determinaciones físicas y químicas: actividad óptica, masa molecular, composición elemental, electroforesis, etc.

Análisis estructural. Es especialmente complejo e impone la utilización conjunta de métodos físicos (técnicas espectrales) y de métodos químicos (hidrólisis, metanolisis, hidrólisis parcial, formaciones de derivados, degradaciones controladas del polímero y de sus derivados, etc.). La exposición de los métodos utilizados rebasa el marco fijado para la presente obra: habrá que remitirse a obras y publicaciones especializadas para conocer las técnicas que permitan la determinación de la composición elemental de osas, de sus formas de unión, del establecimiento de la configuración de las uniones, de la medida de la masa molecular, de la estimación de la longitud de las cadenas, del reconocimiento y de la localización de las ramificaciones, etc.

4. MONOGRAFÍAS

Toda tentativa de clasificación es un tanto arbitraria: la diversidad de las estructuras y de los empleos de los polisacáridos y de las drogas que los elaboran nos llevan a adoptar una clasificación fundada en su origen botánico:

- polisacáridos elaborados por microorganismo y hongos;
- polisacáridos de algas;
- polisacáridos de vegetales superiores: homogéneos y heterogéneos.

5. BIBLIOGRAFÍA

Además de las obras generales de bioquímica, se pueden consultar:

- Aspinall, G.O. The polysaccharides, vol. **1**, (1982), vol. **2** (1983), vol. **3** (1985), Academic Press, New York.
- Aspinall, C.O. (1987). Chemical modification and selective fragmentation of polysaccharides, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 114-120.
- Doublier, J.-L. (1993). Rhéologie des polysides en milieu aqueux: solutions, gels et mélanges, *IAA*, **111** (01-02), 22-28.

Polisacáridos de bacterias y hongos

Los polímeros osídicos utilizados por el hombre son en su mayoría, en la actualidad, provenientes de vegetales superiores o de hemisíntesis a partir de polímeros naturales; muchos de ellos son conocidos y empleados desde hace siglos. Su origen vegetal no carece de inconvenientes: la irregularidad del aprovisionamiento en casos de situaciones climáticas inhabituales con la consiguiente fluctuación de los precios, calidad desigual y, a veces, falta de reproductibilidad de las propiedades físicas resultante de la variabilidad inherente a la materia viva.

Estos inconvenientes se pueden paliar con polímeros elaborados por un proceso biotecnológico: se producen en condiciones controladas, con calidad y propiedades constantes.

Aunque en la actualidad el número de polisacáridos producidos por microorganismos y autorizados a la venta es limitado, podrían aumentar en el futuro, a juzgar por el número de productos publicados y en curso de estudio.

● DEXTRANOS, dextran (DCI)

Los dextranos son polímeros de la glucosa, son glucanas formadas por residuos α -D-glucopiranosílicos unidos en 1 \rightarrow 6. Los dextranos son moléculas más o menos ramificadas y de masa molecular importante ($40\text{--}50 \times 10^6$), elaborados por un enzima extracelular de diferentes bacterias pertenecientes a los géneros *Leuconostoc*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*: el enzima –dextranosacarosa– realiza la polimerización de restos α -glucopiranosílicos por transferencia, a partir de sacarosa.

El término, muy general, de dextranos se aplica de hecho al conjunto de polímeros extracelulares excretados por las diferentes cepas de estas especies. Cada polímero es

específico de la cepa que lo elabora, aunque las uniones 1→6 son siempre mayoritarias puede llevar uniones 1→2, 1→3 o 1→4. El grado de ramificación varía del 5 al 33% y, en la mayoría de los casos, las cadenas laterales son muy cortas (una o dos moléculas de glucosa) y enlazadas a la cadena principal por una unión 1→3 o 1→2.

En el caso de los productos -dextrans 40, 60 y 70 de preparaciones inyectables- que son objeto de monografía en la Farmacopea europea (3.^a ed.) se precisa: «mezcla de poliósidos [...] obtenida [...] a partir de la cepa NRRL-B-512 de *L. mesenteroides*, o de sus subcepas, por ejemplo *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817».

Producción. El dextrano comercial es un polímero que contiene alrededor del 95% de uniones α -D-(1→6) y el 5% de uniones α -D-(1→3) exclusivamente en las ramificaciones laterales. Su producción se realiza por cepas seleccionadas de *Leuconostoc mesenteroides*, cultivadas sobre medios ricos en sacarosa. Cuando el cultivo ha finalizado, el polímero se precipita mediante la adición de etanol. Como la masa molecular siempre es muy elevada se procede a una hidrólisis parcial que permite disponer de polímeros que tengan masas moleculares entre 40.000 a 75.000. Esta depolimerización parcial se puede obtener en medio ácido, utilizando enzimas fúngicos o con la ayuda de ultrasonidos. Tras desionización, precipitación acetónica y recristalización se obtiene el «dextrano medicinal». El ensayo de productos oficiales, es estricto y pretende entre otras cosas la determinación de disolventes residuales (CG), metales pesados, contaminación y endotoxinas bacterianas. También comprende el estudio de la distribución de la masa molecular por cromatografía de exclusión (Ph. eur., 2. 2. 39).

Empleos. El dextrano de masa molecular media 60.000 en disolución al 6% se administra por vía intravenosa (perfusión). La viscosidad y la osmolaridad de estas disoluciones son semejantes a las del plasma. Atóxico, serológicamente neutro, de acción prolongada y que se elimina totalmente, el dextrano es un sucedáneo del plasma que se utiliza en las siguientes indicaciones: aumento volémico en estados de shock hemorrágico, traumático, toxi-infeccioso; hemodilución normovolémica preoperatoria. Debido a sus interferencias con la hemostasis, la posología máxima queda establecida en 1,5 g/kg/día de dextrano, que equivale a 20 ml/kg. El dextrano 40.000 posee parecidas indicaciones; se encuentra igualmente indicado en el tratamiento de deshidrataciones o quemaduras extensas y, asociado al sorbitol, se propone contra el edema inicial de los infartos cerebrales graves. Al principio la perfusión deberá ser muy lenta ya que son posibles, aunque bastante raras, las reacciones de hipersensibilidad. Es preferible, para prevenir o atenuar una posible reacción anafiláctica desencadenada por el dextrano de elevada masa molecular, inyectar previamente (por vía iv) un dextrano de baja masa molecular (dextrano 1.000) que bloquea los receptores de anticuerpos, impidiendo así la formación de complejos inmunes y la reacción anafiláctica. El dextrano se utiliza igualmente en la formulación de colirios destinados al tratamiento sintomático de la insuficiencia lacrimal y para mejorar el bienestar de los portadores de lentillas corneanas ya que mantiene una película lubricante sobre la cornea.

El sulfato de dextrano forma parte de la formulación de asociaciones antiinflamatorias propuestas entre otros campos en traumatología (esguinces, luxaciones, contusio-

nes), flevología (flevitis superficiales) y reumatología (tendinitis, artropatías de pequeñas articulaciones).

El dextranómero (DCI) se utiliza para la detersión mecánica de llagas por absorción de exudados y residuos tisulares: llagas supurantes infectadas o no, especialmente úlceras de las piernas de origen venoso y escarificaciones de decúbito.

Otros empleos de los dextranos. El tratamiento del polímero con epíclorhidrina permite su reticulación y obtener de esta forma soportes para la cromatografía de exclusión sobre gel. La distancia entre los puentes determina poros de tamaño variable que podrá dejar pasar o excluir, en función de su masa molecular, las moléculas que se desea separar. Son numerosas las aplicaciones de esta técnica tanto en bioquímica con fases acuosas, como en química orgánica y en fitoquímica, algunos geles se pueden utilizar en medios no acuosos.

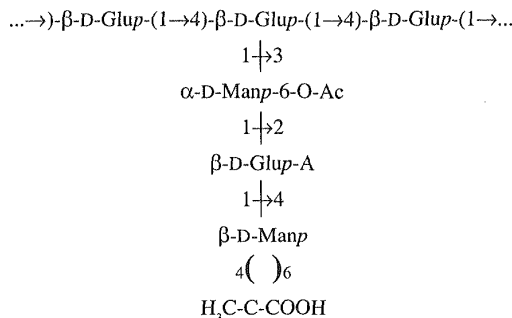
● GOMA XANTÁN

Origen y obtención. La *Xanthomonas campestris* es una bacteria que se desarrolla habitualmente sobre determinadas especies de Brassicaceae donde, utilizando el sustrato vegetal elaboran un exudado gomoso: la «goma» xantán, «poliósido aniónico de masa molecular elevada [...] de alrededor de 1×10^6 [...] contiene como mínimo 1,5% de grupos piruvólicos [...] y se encuentra en forma de sal sódica, potásica o cálcica» (Ph. eur, 3.^a ed., add. 1998).

Industrialmente se produce esta «goma» cultivando la bacteria sobre medios correctamente tamponados, aireados y conteniendo azúcares, una fuente de nitrógeno, así como sales minerales. Una vez finalizada la fermentación, el polímero se precipita por adición de isopropanol, se filtra, seca y tritura. El ensayo del producto oficial propone el control de la ausencia de disolventes residuales (CG), el de otros poliósidos (CCF de un hidrolizado) y de contaminación microbiana. Incluye también la valoración espectrofotométrica de ácido pirúvico (dinitrofenilhidrazina).

Estructura. Sobre un esqueleto análogo al de la celulosa [D-glucopiranosas unidas β -(1→4)] tiene ramificaciones, en la posición 3 de las glucosas, de trisacáridos constituidos, cada uno de ellos, por una molécula de ácido D-glucurónico salificado y de dos moléculas de D-manosa, una de las cuales –la que asegura la ramificación a la cadena principal– está acetilada en 6 y la otra, terminal, a veces se combina con una molécula de ácido pirúvico vía un acetal que implica a sus hidroxilos en C-4 y C-6. Aproximadamente la mitad de estas manosas terminales forman un cetál cíclico con el ácido pirúvico [4,6-O-(1-carboxietilideno)-D-manosa] pero no se conoce su distribución en el polímero. Las ramificaciones determinan una particular conformación que explica su gran resistencia a las enzimas y las propiedades físicas específicas de esta goma.

Propiedades. La goma xantán es soluble en frío y en caliente formando disoluciones acuosas cuya viscosidad prácticamente no se altera por las variaciones de la



temperatura ni por las del pH. El comportamiento de estas disoluciones es del tipo pseudo-plástico: disminuye la viscosidad proporcionalmente al cizallamiento y se recupera instantáneamente la viscosidad inicial cuando éste cesa*. Son raras las incompatibilidades (boratos, hipocloritos, peróxidos, generadores de radicales libres). La goma es compatible con la mayoría de las sales, a concentraciones moderadas de tensioactivos, con la mayoría de los conservantes; se le puede incorporar hasta un 50% de alcoholes. Es compatible con la mayoría de los hidrocoloides vegetales, no gelifica por sí misma pero forma geles termorreversibles en presencia de galactomananas de Fabales (algarrobo). Carece de toxicidad y de sabor.

Empleos. Estabilizante de primera elección para la formulación de suspensiones y emulsiones, la goma xantán es muy solicitada por la pseudo plasticidad de sus disoluciones* y su comercialización a nivel mundial se encuentra en rápida expansión. La utiliza ampliamente la industria agro-alimentaria: en efecto está autorizada (E₄₁₅) a concentraciones variables desde 0,1% (por ej.: sopas deshidratadas) hasta el 0,5% (ej.: cremas de postres). Estabilizante y gelificante, es un constituyente frecuente de salsas (sopas saladas, condimentarias, calientes, etc., estas sopas representan el 50% de su mercado), sopas, helados, postres lacteados y gelificados, conservas, preparaciones a base de frutas (donde asociada a la pectina, evita la sinéresis), panadería (panes de miga [USA]), etc. Son múltiples sus aplicaciones industriales: pinturas, productos de conservación, encerados, explosivos, pesticidas, fotografía, tipografía, textiles, etc.

● LENTINANO

El lentinano es un polímero homogéneo aislado de un hongo, *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. Estructuralmente, es una glucana cuya cadena principal tiene uniones $\beta\text{-(1} \rightarrow 3)$,

* De aquí derivan sus numerosas aplicaciones (extra farmacéuticas): emulsión que se derrama del frasco pero que *permanece* sobre la ensalada, producto de limpieza *fluido en su aplicación* pero que se adhiere a las paredes *sin derramarse*, pinturas para techos, etc.

sustituido por glucosas en uniones (1→6), de masa molecular cercana a 500.000. Las propiedades antitumorales del lentinano se han demostrado sobre diversos modelos experimentales y no parece que sean debidas a propiedades citostáticas sino a una actividad inmunoestimulante. El polímero estimula la proliferación de los linfocitos T en presencia de interleukina-2, así como la actividad de los macrófagos y la producción de interleukina-1. Estudios realizados en Japón han demostrado que la asociación del lentinano con un antitumoral posee en hombre (por vía iv) una eficacia superior a la del antitumoral solo (cáncer de estómago).

Otros muchos hongos, sobre todo Basidiomicetos, elaboran polisacáridos con propiedades semejantes a las del lentinano. Estas son en general glucanas (1→3) lineales (paquimarano) o más o menos ramificadas (esquizofilano), a veces unidas a una proteína (krestina, fracción activa aislada de *Coriolus versicolor*).

Como esta obra se dedica prioritariamente a productos procedentes de vegetales superiores, no se hablará de otros polisacáridos bacterianos o fúngicos: gelano (Gelrite[®], elaborado por *Pseudomonas elodea*), welano (Biozan[®], producido por un *Alcaligenes*), ramsano, curdlano, purulano (secretado por *Aureobasidium pullulans*), escleroglucano (sintetizado por *Sclerotium rolfii*). La utilización de estos productos es esencialmente industrial. La de la goma gelano se propone como gelificante y texturante en productos destinados a la alimentación (E₄₁₈). La goma curdlano, permitida en diversos países asiáticos, podría ser autorizada próximamente en Estados Unidos para usos alimentarios. Sobre estos productos de origen fermentativo consultar los capítulos 13-17 de la obra editada, en 1993, por R.L. Whistler y J.N. BeMiller: *Industrial Gums – Polysaccharides and their Derivatives*, 3ª ed., Academic Press, San Diego.

BIBLIOGRAFÍA

- Srivastava, R. et Kulshreshtha, D.K. (1989). Bioactive polysaccharides from plants, *Phytochemistry*, **28**, 2877-2883.
- Tsukagoshi, S. (1988). Lentinan - A New Polysaccharide for the Treatment of Cancer, *Drugs of Today*, **24**, 91-95.

polisacáridos de vegetales inferiores

Polisacáridos de algas

1. Introducción	45
2. Ácido algínico, alginatos	47
3. Carragenanos	52
4. Agar-Agar	57
5. Otros polímeros	58
6. Bibliografía	59

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los elementos característicos de los diversos filums en que se agrupan las Algas es el de permitir que al lado de organismos unicelulares, organismos pluricelulares formen talos complejos, aglomeraciones de células frecuentemente poco diferenciadas, flexibles, desprovistas de lignina. Salvo raras excepciones, la matriz que contiene a las células de las algas es glucídica y los polisacáridos que la constituyen son polímeros capaces de formar geles: la adaptación al medio marino necesita más flexibilidad que rigidez, la gravedad no ejerce sus efectos de la misma manera sobre las algas que sobre los vegetales terrestres.

Las tres grandes clases de algas a las que pertenecen las especies actualmente utilizadas tienen cada una sus polisacáridos característicos: ácido algínico y fucanas de las Phaeophyceae, galactanas sulfatadas –carragenanos y agar-agar– de las Rhodophyceae, polisacáridos complejos, frecuentemente sulfatados, de las Chlorophyceae. Otros polímeros se encuentran también en las Algas: celulosa en las Chlorophyceae, mananas (*Codium*, *Acetabularia*), xilanas, hemicelulosas y materias pécticas, etc. Junto a estos

polisacáridos estructurales, las Algas tienen también polisacáridos de reserva: almidón de las algas verdes, almidón de las florideas (algas rojas), laminarana- β -(1 \rightarrow 3)-glucana-de algas pardas. En la Phaeophyceae, los azúcares simples predominantes son normalmente polioles: D-manitol, D-sorbitol.

La utilización de las algas en la alimentación humana es una práctica corriente y antigua en Extremo Oriente: el *nori* (en hojas o en laminillas, se prepara a partir de *Porphyra*), el *kombu* (de *Laminaria* desecadas) o el *wakame* (*Undaria* saladas o desecadas) se consumen ampliamente en Japón. El mercado (varias decenas de miles de toneladas) se provee mediante cultivo de algas.

La relativa pobreza en lípidos de las algas, su elevado contenido (30-50%) en polisacáridos no digeribles –normalmente se le reconoce el carácter de fibras alimenticias–, su riqueza en oligoelementos minerales (cationes alcalinos y alcalinotérreos, yodo, hierro) y en vitaminas suscita un creciente interés en los países occidentales y el consumo, aunque todavía marginal, aumenta rápidamente en diversos países de la Unión Europea.

En el caso concreto de Francia, en 1990 se elaboró una normativa que comprende once especies de algas autorizadas como legumbres ocasionales o como condimentos: 1º algas pardas: *Fucus vesiculosus* L., *Ascophyllum nodosum* (L.) Le Jolis, *Himanthalia elongata* (L.) S. Gray, *Undaria pinnatifida* (Harvey) Suringar; 2º algas verdes: diferentes especies de los géneros *Enteromorpha* y *Ulva* [e.g. *U. Lactuca* L.]; 3º algas rojas: *Porphyra umbilicalis* (L.) Kützinger, *Palmaria palmata* (L.) Kuntze, *Chondrus crispus* Lingby; espirulinas. Las algas así comercializadas deben responder a criterios toxicológicos: valores límite de yodo ≥ 5 g/kg) y en metales tóxicos: arsénico (≥ 3 mg/kg), cadmio ($\geq 0,5$ mg/kg), estaño y plomo (≥ 5 mg/kg), mercurio ($\geq 0,1$ mg/kg). Cuando están secas, deben satisfacer asimismo criterios microbiológicos (/g): coliformes fecales ≥ 10 , anaerobios ≥ 100 , aerobios $\geq 10^4$, *Clostridium* ≥ 1 [Texto nº 1705, Boletín del Ministerio de Asuntos Sociales, 28-11-1990, pág. 103]. Poco utilizados en Europa, ya que muy pocos países le reconocen la categoría de alimento (e.g. Irlanda, Dinamarca), las algas se pueden utilizar como condimento en Estados Unidos, con la condición de satisfacer normas de calidad semejantes a las que se encuentran en vigor en Francia (FDA).

Interés económico de las algas

El principal interés económico de las algas es el ser una importante fuente de polisacáridos con propiedades espesantes y gelificantes: la industria mundial de coloides produjo, a finales de los ochenta, 55.000 toneladas* de alginatos, carragenanos y de agar-agar destinados principalmente a la industria agroalimentaria.

Aunque la farmacia tiene un interés prioritario por las propiedades reológicas de los geles obtenidos con los coloides de las algas, también está atenta a las posibilida-

* Fuente: Mabeau, S., Vallat, O. y Brault, D. (1990). Le charme discret del macro-algues. De l'Orient à l'Occident: les principaux marchés, *Biofutur*, (03), 24-39. otros datos (1995): agares: 10.161 t, carragenanos: 25.403 t; alginatos > 25.000 t. Cifras citadas por N. D. Guiry: <http://seaweed.ucg.ie/SeaweedUsesGeneral/IndustrialGums>.

des terapéuticas de los metabolitos secundarios elaborados por los vegetales marinos (terpenoides, polifenoles halogenados, sustancias nitrogenadas diversas) por los mismos motivos que los de los vegetales terrestres son sistemáticamente estudiados por fitoquímicos y farmacólogos.

Se le ofrecen otras salidas a las algas: son desde hace mucho tiempo fuente de sales de potasio y de yodo, forman parte de la composición de fertilizantes líquidos para jardines, invernaderos y algunas producciones agrícolas*, así como de harinas y otros productos para cosmética y la talasoterapia: «filtrados» de algas (*Undaria*, *Fucus*, *Almaria*, *Ulva*, etc.), «concentrados», extractos (acuosos, oleosos, glicólicos), o bien fracciones purificadas (ej.: polipéptidos de *Aosa*). Estos productos, con gran valor añadido, reivindican propiedades no siempre claramente demostradas (ej.: «reestructuración de tejido envejecido» y otros «reafirmantes»). Otras aplicaciones de coloides: las posibilidades de inmovilización de células que permiten desde la producción de anticuerpos monoclonales hasta la refermentación del champagne embotellado.

2. ÁCIDO ALGÍNICO, ALGINATOS

Según la 3.^a edición de la Farmacopea europea, el ácido algínico es «una mezcla de ácidos poliurónicos [...] obtenida principalmente a partir de algas pertenecientes a la familia de las Phaeophyceae [...] que contiene como mínimo el 19% y como máximo el 25% de grupos carboxílicos, calculado en relación a sustancia desecada». La misma Farmacopea describe también el alginato sódico.

Fuentes de ácido algínico. El ácido algínico es un constituyente casi constante en las Pheophyceae. Esta clase reagrupa tanto a las algas bénticas como a las pelágicas cuyos plastos contienen clorofila **a** y clorofila **c**, β -caroteno xantofilas específicas (fucoxantina), su matriz intercelular está constituida esencialmente por alginatos y fucanas y en las vacuolas celulares laminaranas y manitol acompañan a algunos derivados del floroglucinol. Los principales géneros, actualmente utilizados para la obtención industrial de ácido algínico y alginatos, son laminarias y macrocistis y fucus. Estos polisacáridos representan, según las especies, el origen y la estación, del 15 al 40% de la materia seca. Otras Phaeophyceae, pertenecientes a los géneros *Ascophyllum*, *Ecklonia*, *Nereocystis*, *Durvillea* se utilizan igualmente para la producción de ácido algínico.

El ácido algínico es elaborado asimismo por ciertos microorganismos. A corto plazo procesos biotecnológicos podrían permitir a estos microorganismos (e.g. *Azotobacter*, *Pseudomonas*) –siempre que sean económicamente competitivos– segregar exopolisacáridos con características estructurales modificadas y uniformes.

* La agricultura continúa utilizando grandes cantidades de arena calcárea para abono de suelos. Este producto se prepara a partir de especies de algas rojas que acumulan carbonato cálcico como *Phymatolithon calcareum* (Pallas) Adey & McKibbin o *Lithothamnion corallioides* P. Crouan & H. Crouan (Corallinaceae) que se recolectan en Irlanda. Por el contrario, el empleo directo de fuco (alga) sólo se utiliza en algunas zonas litorales muy delimitadas.

- **LAMINARIAS**, *Laminaria* spp., Laminariaceae
principalmente *L. digitata* Lamouroux y *L. hyperborea* (Gunnerus) Fosli

Estas Laminariales son grandes algas perennes de consistencia coriácea, con estípites cilíndrica o cónica sujeta a las rocas por zarcillos ramificados. La estípites se ensancha en el ápice en una larga lamina que puede estar dividida en tiras palmeadas (*L. digitata*) o lanceoladas y enteras con los bordes fuertemente ondulados y con la superficie reticulada. Las laminarias son abundantes en las costas del Canal de la Mancha donde ocupan el nivel infralitoral, entre el nivel de baja mar y unos veinte metros de profundidad. Se recolectan mecánicamente en las costas bretonas, constituyen (en Francia) la principal materia prima consumida por la industria de los coloides.

Estas dos especies de laminarias proporcionan las laminarias quirúrgicas estériles (Ph. fsa., 10ª ed.): estípites limpias, raspadas y troceadas con un diámetro que varía de 2 a 9 mm.

- **MACROCISTIS**, *Macrocystis pyrifera* Agarth., Lessoniaceae

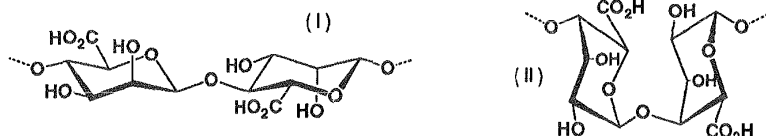
Estas algas gigantes (50 a 100 m) del océano Pacífico tienen una lámina dividida en foliolos unilaterales con la base hinchada en una vesícula hueca que asegura la flotación en superficie; la división de la lámina continúa en la estípites dándole un aspecto ramificado. Los macrocistis son especialmente abundantes en las costas californianas, donde anualmente se recolectan 120.000 t (húmedas) y en los mares australes.

- **FUCUS**, *F. serratus* L., *F. vesiculosus* L., Fucaceae

Estas algas perennes abundan en las costas de los mares templados y fríos del hemisferio norte. En el Canal de la Mancha, colonizan el espacio medio litoral, es decir, la zona del movimiento de las mareas. Fijadas a las rocas por discos adhesivos forman manojos de tiras acintadas, membranosas y dicotómicas. En el fucus vesiculoso (*F. vesiculosus*), especie dioica, los espermatocistos u oogonios están agrupados en conceptáculos terminales y se observa, por una y otra parte del «nervio» medio, la presencia de aerocistos aislados o agrupados por parejas, con pared gruesa. El talo desecado de estas dos especies está inscrito en la 10.ª edición de la Farmacopea francesa: se presenta en fragmentos de pardo negruzco a pardo verdoso a veces recubiertos de eflorescencias blanquecinas, con consistencia córnea, sabor salado y olor marino característico.

Estructura del ácido algínico. El ácido algínico es un polímero lineal construido a partir de dos ácidos urónicos, el ácido D-manurónico y el ácido L-gulurónico. La unión entre los monómeros es de tipo β -(1→4). Estos ácidos se encuentran en el polímero en forma de bloques homogéneos poli-M o poli-G separados por zonas donde pueden alternar (G-M-G-M). Al estado natural, el alginato se encuentra bajo la forma de sales mixtas (Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) de las que una parte debe estar unida a las fucanas.

La proporción relativa de los dos ácidos varía según su origen botánico: así la relación manurónico:gulurónico es de 1,56 en *M. pyrifera*, de 1,85 en *Ascophyllum nodosum*



Ácido algínico: conformación de los bloques manurónicos (I) y gulurónicos (II)

Le Jolis y de 0,45 en las estípites de *L. hyperborea*. La longitud de los bloques, sus proporciones y su secuencia están determinados igualmente por la identidad botánica de la muestra considerada y por otros numerosos factores: fecha de recolección, localización en el alga (fronde, estípite, receptáculo). A título de ejemplo, los segmentos poli-M representan alrededor del 40% del ácido algínico en *M. pyrifera* y los segmentos poli-G el 60% del preparado a partir de *L. hyperborea*.

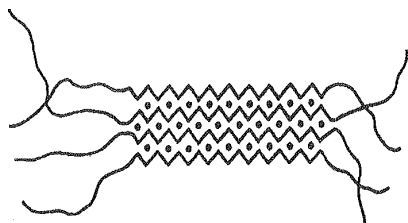
Obtención del ácido algínico y de los alginatos. El ácido algínico posee un carácter marcadamente polianiónico, es insoluble en agua, pudiendo formar sales: sales solubles de sodio, potasio o amonio; sales insolubles de calcio.

La extracción de los talos, troceados o triturados, empieza generalmente por un lavado con agua dulce acidificada que elimina las sales minerales y los azúcares solubles. Continúa por una maceración con agitación de los fragmentos de los talos en agua caliente alcalina (50°C, carbonato sódico) que solubiliza el ácido algínico. Después de filtración y eliminación de los marcos residuales, se precipita el alginato de calcio mediante la adición al filtrado de una disolución de cloruro de calcio: el precipitado, decolorado y desodorizado, se recupera y se puede purificar por redisolución y precipitación bajo la forma de ácido algínico. Se puede también aislar directamente el ácido algínico por acidificación de la disolución alcalina: el polímero se insolubiliza y es arrastrado a la superficie por el anhídrido carbónico formado. En las dos variantes del proceso se preparan a continuación diferentes sales: sódica, potásica, amónica, cálcica así como el alginato de propilenglicol. Principales productores: Reino Unido (Escocia), Noruega, China, Estados Unidos; otros productores: Canadá, Japón, Francia, Chile, España.

Propiedades. Los alginatos de cationes monovalentes y de magnesio a bajas concentraciones se disuelven en agua formando disoluciones coloidales viscosas con comportamiento pseudoplástico. La adición progresiva de cationes divalentes (calcio) provoca la formación de un gel elástico, no termorreversible: los segmentos gulurónicos con conformación plegada retienen por coordinación los iones calcio, en cooperación con una cadena paralela. Esta unión regular del tipo *egg box* se reproduce periódicamente: se forma una red tridimensional con zonas organizadas unidas por los segmentos poli-M o poli (M-G). La estructura del polímero es por consiguiente el elemento determinante del comportamiento reológico de los geles del ácido algínico: la proporción

ción de los bloques poli-G y su longitud condiciona la formación y la fuerza de los geles obtenidos en presencia de calcio*.

En la práctica, es el manejo en la concentración del medio en iones calcio el que modula la textura y la calidad de los geles (utilización de sales de calcio de solubilidad variable, adición de agentes quelantes). Los alginatos presentan pocas incompatibilidades (amonios cuaternarios, iones metálicos).



Gelificación de los alginatos

Coordinación de los iones calcio (•) por los segmentos poli-G. Formación de zonas de unión de tipo *egg box*.

Ensayos. La identidad del ácido algínico se demuestra por la capacidad de una disolución de alginato sódico para permanecer viscosa (adición de sulfato de magnesio) o para formar un gel (adición de cloruro cálcico). Se observará también la reacción coloreada que se desarrolla después del tratamiento por el 1,3-dihidroxi-naftaleno en medio clorhídrico y en caliente. El ensayo incluye especialmente una valoración de cloruros (<1%) una investigación de metales pesados sobre el residuo de calcinación en presencia de óxido de magnesio y una valoración de los carboxilos por acidimetría de retroceso. El ácido algínico debe satisfacer los ensayos de *Escherichia coli* y de salmonelas. El número de gérmenes aerobios viables totales no debe ser superior a 10^3 microorganismos/g.

EMPLEOS DE LOS ALGINATOS

en farmacia

- Los alginatos y el ácido algínico se utilizan en patología digestiva. Por regla general se asocian con bicarbonato sódico y con hidróxido de aluminio y se toman después de las comidas. La acidez gástrica libera ácido algínico dando lugar a un gel viscoso y espumoso (desprendimiento de dióxido de carbono a partir del bicarbonato) que forma una barrera flotante encima del contenido gástrico. En caso de reflujo, lo disminuye y el gel protege la mucosa esofágica de la agresividad del líquido gástrico. Estos polisacáridos se incorporan por consiguiente en preparados destinados al tratamiento sintomático de trastornos ligados a la acidez patógena: reflujo gastro-esofágico, hernias de hiato, pirosis, esofagitis.

* Se puede advertir por otra parte que, *in vivo*, los tejidos más viejos y los más resistentes son los más ricos en ácido L-gulurónico.

La sal sódica del ácido β -poli-D-manurónico se ha propuesto como coadyuvante en los regímenes restrictivos en tratamientos de obesidad.

- El alginato cálcico se comercializa igualmente en forma de algodón antihemorrágico: el alginato forma un gel fibrilar en contacto con la sangre y los exudados provocando una rápida hemostasia. Este algodón de alginato se emplea frecuentemente en casos de supuraciones hemorrágicas externas o de epistaxis así como en estomatología (extracción dental: en mechas compresivas). También está disponible en compresas y en polvo (atomizadores). El polvo micronizado se utiliza para apósitos en pieles en carne viva (tratamiento coadyuvante de úlceras cutáneas).

- Los alginatos se utilizan en tecnología farmacéutica por sus propiedades espesantes, aglutinantes (estabilización de emulsiones, suspensiones) y desintegrantes (formulación de comprimidos). Se emplean también para formulaciones retardadas (comprimidos con matriz hidrófila) y resistentes (cápsulas entéricas). La industria de los cosméticos aprecia sus propiedades filmógenas, suavizantes, hidratantes y su capacidad para formar preparados que se extienden bien sobre la superficie de la piel y que son agradables al tacto.

otros empleos

Se sabe que el ácido algínico y los alginatos carecen de toxicidad a corto y largo plazo y por lo tanto están autorizados como aditivos alimenticios: el ácido algínico (E_{400}), alginatos: Na (E_{401}), K (E_{402}), NH_4 (E_{403}), Ca (E_{404}), propilenglicol (E_{405}). La industria agroalimentaria los emplea como gelificantes, espesantes, emulsificantes y como compuestos que pueden retener agua. La industria textil es también un gran consumidor de alginatos (espesantes de tintes).

Fucus officinales. En Francia, el talo de fucus puede formar parte de la composición de medicamentos a base de plantas con la siguiente indicación: utilizado tradicionalmente como coadyuvante en tratamientos adelgazantes [Note Expl., 1998]. Esta indicación «tradicional» parece basada en una hipótesis aparentemente no comprobada que relaciona aporte de yodo e hipersecreción de hormonas tiroideas y, por tanto, incrementa el catabolismo de las grasas. La misma Note precisa que el talo de *Fucus* es un laxante de fibra, igual que el de las laminarias, carragaen y *Ascophyllum*. Estos talos pueden utilizarse por lo tanto en el tratamiento sintomático del estreñimiento. Sin embargo, en el caso de las tres algas pardas, en el informe «abreviado» de la AMM se debe especificar el contenido límite en principio activo. A título indicativo, el aporte recomendado por la OMS es de 100-140 $\mu\text{g}/\text{día}$ y el límite tolerable de 1 mg [17 $\mu\text{g}/\text{kg}$]; la Note Explicative de 1998 (IV, pág. 37) precisa que el aporte diario de yodo elemental no debe sobrepasar 120 μg en el adulto.

En Alemania, la monografía que la Comisión E ha elaborado en 1990 precisa que las preparaciones de fucus se utilizan, entre otros casos, en trastornos tiroideos y contra la obesidad. La eficacia de dosis inferiores a 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ no ha sido validada para estas indicaciones y dosis superiores a 150 μg son peligrosas por poder inducir o agravar un hipertiroidismo, por lo que la Comisión no recomienda el uso de esta droga.

El riesgo de sobredosificación en yodo por productos a base de algas no es despreciable: la alimentación cotidiana aporta más que la cantidad necesaria, por lo que un

suplemento prolongado, incluso si es escaso, puede provocar trastornos tiroideos en sujetos sensibles a este metaloide. Estos productos no se deben emplear en embarazos, se deben evitar en época de lactancia ya que el yodo puede aparecer en la leche. Algunos autores estiman que el empleo de fucus en niños no es aconsejable. En general, la utilización de productos yodados debe evitarse si no va acompañada del consejo médico.

La capacidad que poseen la mayoría de las algas para concentrar metaloides y metales pesados, obliga a vigilar cuidadosamente su procedencia y realizar los controles pertinentes. Esto es lo que prevé la monografía recientemente incluida en la Farmacopea: ensayos límite de metales pesados y de arsénico, valoración por espectrofotometría de absorción atómica de cadmio (la tasa no debe ser superior a 5 ppm). Los fucus oficiales tienen un contenido en yodo total comprendido entre 0,03 y 0,2%. El contenido en yodo de los productos a base de algas, muy variable, decrece rápidamente en el transcurso del almacenamiento.

3. CARRAGENANOS

Los carragenanos, frecuentemente denominados carragenatos, son, según la Farmacopea francesa: «obtenidos a partir de diversas algas Rhodophyceae, de las familias Gigartinaceae, Solieriaceae, Hypneaceae y Furcellariaceae, después de tratamiento con agua caliente y precipitación por medio de etanol, metanol, 2-propanol o de cloruro potásico [...], contienen como mínimo el 15% y como máximo el 40% de azufre, expresado en sulfatos».

Fuentes de carragenanos. Las fuentes industriales de carragenanos están constituidas por diferentes especies de Rhodophyceae. Estas algas se caracterizan por la presencia de un almidón extraplasmático (almidón de las florideas, con estructura de tipo amilopectina), de ésteres del glicerol, de clorofilas **a** y **d** y por la de pigmentos específicos que absorben las radiaciones azul-verdosas y verdes (ficobiliproteínas: ficoeritrina o compuesto equivalente). La mayor parte de las necesidades se cubren por la explotación de *Chondrus crispus* sobre todo en Canadá (Nueva Escocia), pero también se extraen a partir de otras Rhodophyceae (*Euchema*, *Gymnogongrus*, *Ahnfeltia*, *Gigartina*, etc.), tratadas en gran parte en Dinamarca y Estados Unidos.

● CARRAGAÉN, *Chondrus crispus* Lingby, Gigartinaceae

Conocida también con el nombre de musgo de Irlanda, el carragaén es una especie de pequeña talla, con cladomas multiaxiales ramificados. Vive fijada a las rocas de las costas del océano Atlántico y del Canal de la Mancha donde puede ser recolectada manualmente. Esta especie se cultiva igualmente en estanques.

Estructura de los carragenanos. Los carragenanos son galactanas, polímeros de D-galactosa fuertemente sulfatados, polielectrolitos aniónicos de masa molecular comprendida entre 10^5 y 10^6 . Todos los carragenanos poseen una estructura lineal de tipo $(AB)_n$ con uniones alternas $1 \rightarrow 3$ - $1 \rightarrow 4$ en donde A y B son residuos galactopiranosílicos:



Las unidades A y B están siempre sulfatadas: en C-2 o en C-4 en el caso de la unidad A, en C-2 y/o en C-6 en el de la unidad B. La unidad B puede ser la D-galactosa o su éter interno: 3,6-anhidro-D-galactosa.

Se distinguen clásicamente siete tipos de carragenanos en función de la naturaleza de los enlaces. La estructura de estas unidades repetitivas (ι , κ , λ , μ , ν , θ y ξ) se resumen en la tabla siguiente:

Unidad A	Unidad B	Carragenano
D-galactosa 4-sulfato	D-galactosa 6-sulfato	μ
	D-galactosa 2,6-disulfato	ν
	3,6-anhidro-D-galactosa	κ
	3,6-anhidro-D-galactosa 2-sulfato	ι
D-galactosa 2-sulfato	D-galactosa 2-sulfato	ξ
	D-galactosa 2,6-disulfato	λ
	3,6-anhidro-D-galactosa 2-sulfato	θ

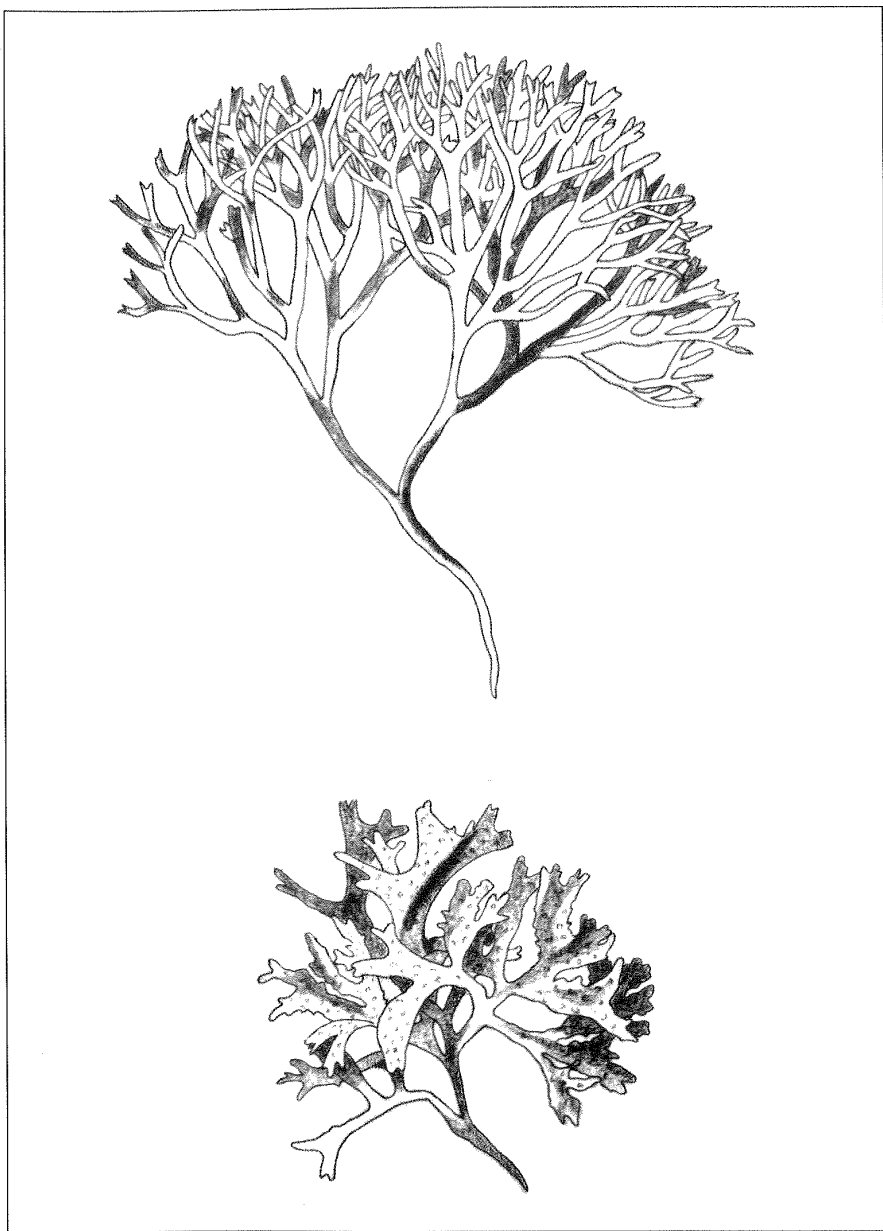
La variabilidad estructural está ligada a la especie productora y a numerosos factores tales como –al menos en *Chondrus crispus*– la alternancia de generaciones:

- la eterificación interna de las unidades B (3,6-anhidro-D-galactosa) y la formación de hemiésteres sulfúricos sobre los hidroxilos en C-4 de las unidades A son específicos del gametofito haploide;
- la sulfatación en C-2 del residuo A no existe nada más que en el tetrasporofito diploide.

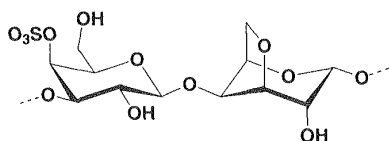
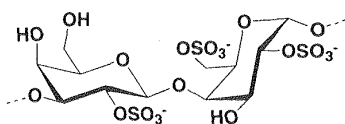
El carragenano mayoritario de los esporofitos es por lo general el λ -carragenano mientras que el κ -carragenano es frecuentemente mayoritario en el gametofito.

Las variaciones en el contenido de 3,6-anhidro-D-galactosa observadas en el carragenano del gametofito, parecen ligadas a un grado de conversión variable entre las estructuras de tipo μ y ν (consideradas como precursoras) y las estructuras desulfatadas, κ e ι respectivamente. Parece que los niveles de conversión (sin duda enzimática) se deben a las condiciones medio ambientales. Es preciso señalar asimismo que la proporción de esporofitos y gametofitos en una población depende de la profundidad... sin olvidar la variabilidad ligada al origen geográfico y a la especie. De hecho, los carragenanos son híbridos de polímeros límites: parece que no existen carragenanos formados por la repetición de un motivo disacarídico único.

Propiedades de los carragenanos. La capacidad para formar geles y las propiedades de los geles obtenidos depende de la estructura del carragenano.



Chondrus crispus Lingby y *Gigartina* sp.

 κ -carragenano λ -carragenano

• Los κ - y ι -carragenanos se disuelven fácilmente en agua caliente: la cadena macromolecular se reparte estadísticamente en el espacio (ovillo estadístico). A temperatura normal, las porciones regulares de las moléculas se asocian en dobles hélices estabilizadas por uniones intercatenarias de baja energía: formándose un gel termorreversible. La existencia de irregularidades en el polímero crea codos que obligan a cada cadena a asociarse con otras cadenas vecinas en una red tridimensional responsable de la coherencia del gel. En el caso de los ι -carragenanos, los grupos sulfato situados en el exterior de la doble hélice impiden, por repulsión electrostática, la asociación de las dobles hélices entre sí; el gel es elástico y no se retrae. Los κ -carragenanos por su parte forman dobles hélices que, por el hecho de la ausencia de hemiésteres sulfúricos en C-2 sobre la unidad B, se pueden agregar entre sí; los geles obtenidos son rígidos, quebradizos y dan lugar a una sinéresis.

• Las disoluciones de λ -carragenanos no gelifican; los grupos hemiésteres en C-2 y C-6 de las unidades B impiden la formación de estructuras helicoidales; solubles en frío, conducen únicamente a la formación de disoluciones muy viscosas.

Los carragenanos interactúan con las galactomananas que refuerzan la cohesión del gel. Interactúan igualmente con las proteínas, en particular con las de la leche con las que producen interacciones iónicas específicas. Son poco numerosas sus incompatibilidades (gelatina en medio ácido, sales de amonio cuaternario) siendo buena la estabilidad de los geles formados.

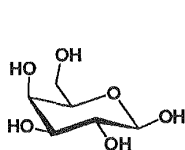
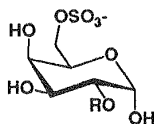
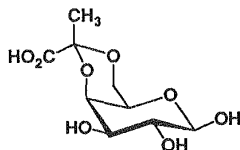
Obtención de los carragenanos. Aunque el principio de la extracción es simple, la ejecución tecnológica necesita una importante habilidad. Después de un lavado que elimina residuos y sales minerales, las algas se extraen con agua caliente ligeramente alcalinizada. Los talos agotados se filtran bajo presión y se eliminan. El sobrenadante se concentra parcialmente y se le adiciona un alcohol (por ejemplo el 2-propanol) que induce la precipitación del polisacárido. Los carragenanos se escurren, secan y trituran. Si es necesario, se puede (en el laboratorio) fraccionar el carragenano por precipitación selectiva del κ -carragenano con ayuda de cloruro potásico, la fracción λ permanece en la disolución.

Ensayos. Entre las numerosas determinaciones cualitativas y cuantitativas requeridas por la Farmacopea se citan:

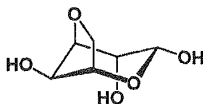
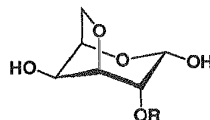
– caracterización de la galactosa (por CCF) después de hidrólisis sulfúrica del polímero;

- valoración de la viscosidad aparente de una disolución de 15 g/l a 75°C;
- ensayo límite de metales pesados;
- contenido residual en metanol y 2-propanol (por CG: < 0,1%);
- valoración de sulfatos mediante perclorato bórico después de mineralización en oxígeno.

Empleo de los carragenanos. La industria farmacéutica utiliza las propiedades de los geles tanto para aplicaciones farmacotécnicas (formulación de pastas, cremas, emulsiones, etc.) como para aplicaciones terapéuticas o dietéticas: tratamiento sintomático del estreñimiento (por aumento del volumen del bolo fecal), mucoprotector en proctología, coadyuvante en regímenes restrictivos (sensación de saciedad). Los carragenanos forman parte igualmente de la formulación de productos higiénicos y cosméticos: pastas dentífricas, champús, cremas, geles, leches, lociones, etc.

 β -D-galactosaR = H: α -D-galactosa-6-sulfato4,6-carboxietiliden- β -D-galactosaR = SO₃⁻: α -D-galactosa-2,6-disulfato

Unidades constituyentes
de galactanas sulfatadas
de las algas rojas

3,6 anhidro- α -L-galactosaR = H: 3,6-anhidro- α -D-galactosaR = SO₃⁻: 3,6-anhidro- α -D-gal-2-sulfato

La utilización actual de los carragenanos se centra especialmente en el terreno agroalimentario: estos polímeros (κ - y ι -carragenanos), que no se absorben, no digeribles y no tóxicos (E₄₀₇) se incorporan a bajas concentraciones:

- como gelificantes, estabilizantes, inhibidores de la cristalización de helados, etc., en productos lácteos (se aprovecha la interacción con las proteínas de la leche) pero también en productos acuosos (ejemplo en salsas para recubrir alimentos);
- como estabilizantes de emulsiones o espesantes (λ -carragenanos).

Carragenanos semi-refinados. Aparecidos hace una veintena de años en Filipinas, estos productos están constituidos por *Eucheuma* simplemente lavada, triturada,

deseada y prensada. Admitidos en Estados Unidos, en la actualidad pueden ser utilizados en la Unión Europea (carragenano refinado por el método alternativo, E_{407a}). Mucho más baratos que los carragenanos, pueden sustituirlos ya que este producto contiene entre 15 y 20% de polímeros insolubles.

4. AGAR-AGAR (GELOSA)

Según la 3ª edición de la Farmacopea europea, el agar-agar está «constituido por los poliósidos de diversas especies de Rhodophyceae, en particular del género *Gelidium*. El agar-agar se extrae por tratamiento de las algas con agua a ebullición; el extracto se filtra en caliente, después se concentra y deseca».

Fuentes de agar-agar. Como los carragenanos, el agar-agar se extrae a partir de los talos de diversas Rhodophyceae, sobre todo de las Florideas. Entre las numerosas especies utilizables se pueden citar los *Gelidium*, algas de los mares templados y cálidos cuyos frondes tienen una ramificación pennada (*G. corneum* [Hudson] Lamouroux, *G. amansii* Lamouroux). Se pueden citar también diversas *Gracilaria* (*G. confervoides* Greville de las costas del Atlántico Norte, *G. lichenoides* Agardh de Java) así como algunas especies pertenecientes a los géneros *Gelidiella* o *Pterocladia*.

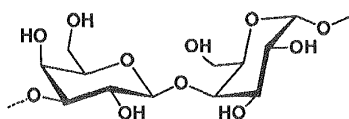
Todas estas algas son de pequeño tamaño y viven fijadas sobre las rocas. La producción de agar-agar, inicialmente japonesa, se realiza actualmente en numerosos países: Corea, España, Portugal, Marruecos, Chile, México, Estados Unidos de América, Australia, Nueva Zelanda, etc.

Las algas, recolectadas en sus lugares naturales o cultivadas sobre soportes artificiales, tradicionalmente se desecan al sol antes de ser procesadas. Se lavan con agua dulce y seguidamente se extraen con agua caliente. Después de filtración y eliminación de los marcos, la mayor parte del agua sobrenadante se elimina mediante congelación, lo que provoca una separación de fases. *In fine*, el producto se lava, decolora, seca y tritura.

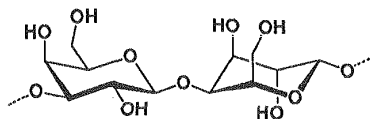
Estructura del agar-agar. Este polisacárido es una galactana compleja, antiguamente considerada como la mezcla de dos fracciones, agarosa y agarpectina. De hecho, es una mezcla variable de formas intermedias entre tres formas límite: la agarosa, la piruvil-agarosa y una forma fuertemente sulfatada, pobre en éteres internos.

La agarosa es un polímero lineal débilmente sulfatado, construido según una estructura lineal de tipo (AB)_n con uniones alternas 1→3-1→4, donde las unidades A son D-galactosas parcialmente metiladas y las unidades B los enantiómeros L de la galactosa, casi siempre de tipo 3,6 anhidro-L-galactosa.

La piruvil-agarosa, igualmente poco sulfatada, contiene una gran proporción de anhídridos internos (3, 6) y una pequeña parte de sus unidades A son 4,6-*O*-(1-carboxietiliden)-D-galactosas (es decir que los grupos hidroxilos en C-4 y C-6 están unidos en un cetol cíclico formado por reacción con el ácido pirúvico). Las proporciones de las diferentes formas son muy variables según la especie productora.



encadenamiento
....(1→3)-β-D-gal-(1→4)-α-D-gal....
(carragenanos)



encadenamiento
....(1→3)-β-D-gal-(1→4)-α-L-gal....
(agar-agar)

Caracteres, ensayos, propiedades y empleos. El agar-agar se presenta en forma de cintas o de copos de incoloros a amarillo pálido, traslúcidos y resistentes. Se puede caracterizar por una reacción coloreada fugaz en presencia de yodo y por la precipitación de los iones sulfato después de calentamiento en medio ácido. Soluble en caliente (disolución al 1%), el agar-agar forma un gel hacia los 30-35°C, gel que se licúa por encima de los 80°C. El ensayo del agar-agar comprende la determinación del índice de hinchamiento (>10, comprendido en el 10% del valor que indica la etiqueta), del contenido de cenizas totales (<5%), de la pérdida por desecación (<20%), así como la búsqueda de gelatina (no debe haber cambios en presencia de ácido pícrico) y la valoración de materias insolubles en agua acidificada (<1%). Tiene que satisfacer los ensayos de *Escherichia coli* y salmonelas. El número de gérmenes aerobios totales no debe ser superior a 10³ microorganismos/g.

El agar-agar se disuelve en agua caliente y forma, por enfriamiento, geles espesos: la agarosa forma estructuras en doble hélice que se agregan en una red tridimensional reteniendo las moléculas de agua. No es asimilable, no fermenta y tampoco es tóxico, es un laxante mecánico porque aumenta el volumen e hidratación del bolo fecal, regularizando el tránsito. Se puede también emplear para preparar formulaciones de tipo curas gastrointestinales.

Es un soporte de cultivo clásico en bacteriología, se utiliza también para la producción de vegetales *in vitro*. Por formar geles de gran resistencia tiene múltiples aplicaciones en bioquímica: como soporte para la cromatografía de exclusión, utilizado solo o asociado con poliacrilamida; para cromatografía de afinidad después de introducirle diversas sustancias, igualmente es soporte en técnicas de electroforesis e inmunológicas. Como los demás hidrocoloides de origen vegetal, el agar-agar está inscrito en la categoría de agentes de textura autorizada (E₄₀₆) y por esta razón se utiliza en la industria agroalimentaria.

5. OTROS POLÍMEROS

Furcellarano

Este polímero se aísla de *Furcellaria fastigiata* (L.) Lamouroux, pequeña alga roja abundante en los mares fríos (Dinamarca, Suecia), su estructura es próxima a la de los

κ -carragenanos. Las propiedades reológicas de sus disoluciones hacen que se utilice en alimentación animal. A veces es preconizada por los fitoterapeutas (agar danés).

Fucanas

Las fucanas son polisacáridos sulfatados que se encuentran en la matriz intercelular de las Phaeophyceae. Forman un conjunto de polímeros heterogéneos y polidispersos, principalmente constituidos por L-fucosa, D-xilosa y ácido D-glucurónico; al estado natural se encuentran en forma de proteoglicanos. Algunos autores distinguen clásicamente tres categorías de estructuras:

- fucoidanas, polímeros de L-fucosa-4-sulfato con uniones α -(1 \rightarrow 2), más o menos sustituidos por osas neutras, ácidos urónicos u otros residuos sulfatados;
- ascofilanas, son xilofucouronanas, frecuentemente poli- β -(1 \rightarrow 4)-D-manuronanas sustituidas lateralmente por cadenas cortas sulfatadas;
- sargazanas o glucuronofucoglucanas, son cadenas lineales de glucosa o de galactosa unidas (1 \rightarrow 4) y sustituidas en C-5 por restos fucosil-3-sulfato o por un ácido urónico.

Estos polisacáridos ejercen un efecto anticoagulante como lo hace otro polisacárido azufrado –la heparina– a pesar de presentar diferencias estructurales marcadas (ausencia de nitrógeno, modo de unión diferente, masa molecular más elevada y polidispersión más débil). El mecanismo de acción propuesto también es diferente.

Diversas fucanas presentan asimismo posibles e interesantes propiedades antitumorales sobre algunos modelos experimentales. Su efecto parece debido a una activación de la reacción inmunitaria no específica.

BIBLIOGRAFÍA

- Boisson-Vidal, C., Collic-Jouault, S., Fischer, A.M., Tapon-Bretonnière, J., Sternberg, C., Durand, P. et Jozefonvicz, J. (1991). Biological Activities of Fucans Extracted from Brown Seaweeds, *Drugs Fut.*, **16**, 539-545.
- Bowen, I.H. et Cubbin, I.J. (1997). *Fucus vesiculosus* and Allied Brown Algae, in « *Adverse Effects of Herbal Drugs* », (De Smet, P.A.G.M., Keller, K., Hânsel, R. et Chandler, R.F., eds.), vol. 3, p. 37-50, Springer-Verlag, Berlin.
- Johnson, F.A., Craig, D.Q.M. et Mercer, A.D. (1997). Characterization of the Block Structure and Molecular Weight of Sodium Alginates, *J. Pharm. Pharmacol.*, **49**, 639-643.
- Le Luyer, B., Mougenot, J.F., Mashako, L., Chapoy, P., Olives, J.P., Morali, A., Chevallier, B., Ginies, J.L., Dupont, C., Dagonne, M., Juifbielsky, M.C. et Morer, I. (1992). Étude multicentrique de l'alginate de sodium dans le traitement des régurgitations du nourrisson, *Ann. Pédiatr. (Paris)*, **39**, 635-640.
- Mabeau S. et Fleurence, J. (1993). Seaweed in Food Products : Biochemical and Nutritional Aspects, *Trends Food Sci. Technol.*, **4**, 103-107.
- Matsuhiro, B. et Urzua, C. C. (1992). Heterogeneity of Carrageenans from *Chondrus crispus*, *Phytochemistry*, **31**, 531-534.

- Michel, A.S., Mestdagh, M.M. et Axelos, M.A.V. (1997). Physico-chemical Properties of Carrageenan Gels in Presence of Various Cations, *Int. J. Biol. Macromol.*, **21**, 195-200.
- Michel, C. et Macfarlane G.T. (1996). Digestive Fates of Soluble Polysaccharides from Marine Macroalgae : Involvement of the Colonic Microflora and Physiological Consequences for the Host, *J. Appl. Bacteriol.*, **80**, 349-369.
- Milford, C.A., Bleach, N.R., Sudderick, R.M., O'Flynn, P.E. et Mugliston, T.A. (1991). Calcium Alginate as a Nasal Pack, *Revue de Laryngologie*, **112**, 261-263.
- Percival, E. et McDowell, R. (1990). Algal Polysaccharides, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 2 : Carbohydrates », (Dey, P.M., éd), p. 523-547, Academic Press, San Diego.
- Rehm, B.H.A. et Valla, S. (1997). Bacterial Alginates : Biosynthesis and Applications, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **48**, 281-288.
- Sayag, J., Meaume, S. et Bohbot, S. (1996). Healing Properties of Calcium Alginate Dressings, *J. Wound Care*, **5**, 357-362.
- Seymour, J. (1997). Alginate Dressings in Wound Care Management, *Nursing Times*, **93**, (44), 49-52.

Acerca de los metabolitos de algas, y en general, sobre las sustancias naturales de origen marino, ver entre otros:

- Faulkner, D.J. (1998). Marine Natural Products, *Nat. Prod. Rep.*, **15**, 113-158.
- McConnell, O.J., Longley, R.E. et Koehn, F.E. (1994). The Discovery of Marine Natural Products with Therapeutic Potential, in «The Discovery of Natural Products with Therapeutic Potential», (Gullo, V.P., éd.), p. 109-174, Butterworth-Heinemann, Boston.

polisacáridos de vegetales superiores

Polisacáridos homogéneos

1. Almidón	62
A. Principales fuentes de almidón	62
cereales productores de almidones	62
almidones de tubérculos y de rizomas	65
almidones de semillas	67
características y ensayos de los almidones	67
B. Obtención del almidón	68
C. Estructura y composición: amilosa y amilopectina	69
D. Propiedades del almidón	70
E. Almidones modificados	71
F. Empleos de los almidones	72
2. Celulosa	72
A. Fuentes y estructura	72
B. Algodoneros y algodones	73
C. Celulosa y derivados hemisintéticos	76
3. Fibras alimenticias	78
A. Definición	78
B. Principales constituyentes de las fibras alimenticias de origen parietal	78
C. Fuentes de fibras alimenticias	79
D. Efectos biológicos de las fibras alimenticias	80
E. Ensayos: determinación de las fibras alimenticias	83
F. Empleos de las fibras alimenticias	83
4. Fructanas	85
drogas con inulina	86
achicoria (86), diente de león (87), otras drogas	87
5. Bibliografía	88

- Michel, A.S., Mestdagh, M.M. et Axelos, M.A.V. (1997). Physico-chemical Properties of Carrageenan Gels in Presence of Various Cations, *Int. J. Biol. Macromol.*, **21**, 195-200.
- Michel, C. et Macfarlane G.T. (1996). Digestive Fates of Soluble Polysaccharides from Marine Macroalgae : Involvement of the Colonic Microflora and Physiological Consequences for the Host, *J. Appl. Bacteriol.*, **80**, 349-369.
- Milford, C.A., Bleach, N.R., Sudderick, R.M., O'Flynn, P.E. et Mugliston, T.A. (1991). Calcium Alginate as a Nasal Pack, *Revue de Laryngologie*, **112**, 261-263.
- Percival, E. et McDowell, R. (1990). Algal Polysaccharides, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 2 : Carbohydrates », (Dey, P.M., éd), p. 523-547, Academic Press, San Diego.
- Rehm, B.H.A. et Valla, S. (1997). Bacterial Alginates : Biosynthesis and Applications, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **48**, 281-288.
- Sayag, J., Meaume, S. et Bohbot, S. (1996). Healing Properties of Calcium Alginate Dressings, *J. Wound Care*, **5**, 357-362.
- Seymour, J. (1997). Alginate Dressings in Wound Care Management, *Nursing Times*, **93**, (44), 49-52.

Acerca de los metabolitos de algas, y en general, sobre las sustancias naturales de origen marino, ver entre otros:

- Faulkner, D.J. (1998). Marine Natural Products, *Nat. Prod. Rep.*, **15**, 113-158.
- McConnell, O.J., Longley, R.E. et Koehn, F.E. (1994). The Discovery of Marine Natural Products with Therapeutic Potential, in «The Discovery of Natural Products with Therapeutic Potential», (Gullo, V.P., éd.), p. 109-174, Butterworth-Heinemann, Boston.

polisacáridos de vegetales superiores

Polisacáridos homogéneos

1. Almidón	62
A. Principales fuentes de almidón	62
cereales productores de almidones	62
almidones de tubérculos y de rizomas	65
almidones de semillas	67
características y ensayos de los almidones	67
B. Obtención del almidón	68
C. Estructura y composición: amilosa y amilopectina	69
D. Propiedades del almidón	70
E. Almidones modificados	71
F. Empleos de los almidones	72
2. Celulosa	72
A. Fuentes y estructura	72
B. Algodoneros y algodones	73
C. Celulosa y derivados hemisintéticos	76
3. Fibras alimenticias	78
A. Definición	78
B. Principales constituyentes de las fibras alimenticias de origen parietal	78
C. Fuentes de fibras alimenticias	79
D. Efectos biológicos de las fibras alimenticias	80
E. Ensayos: determinación de las fibras alimenticias	83
F. Empleos de las fibras alimenticias	83
4. Fructanas	85
drogas con inulina	86
achicoria (86), diente de león (87), otras drogas	87
5. Bibliografía	88

Trataremos aquí sólo las glucanas (almidón y celulosa) y las fructanas. El estudio de las fibras alimenticias no se separará del de la de celulosa: la composición de estas fibras insolubles es compleja pero la celulosa es frecuentemente el elemento preponderante.

1. ALMIDÓN

Es la principal sustancia de reserva de los vegetales, el almidón es una fuente energética indispensable para la alimentación del hombre y de numerosos animales. Está presente en todos los órganos vegetales y se concentra preferentemente:

- en granos de cereales (avena, trigo, maíz, arroz, centeno, sorgo) y en semillas de leguminosas (haba panosa, guisante, garbanzo, haba, lenteja) o de otras (castaña);
- en frutos: fruto del árbol del pan (*Artocarpus communis* Forst., Moraceae), plátano (*Musa × paradisiaca* L., Musaceae);
- en órganos subterráneos –en este caso preferentemente se dice fécula– de diversas especies: raíces tuberizadas de patata, mandioca o ñames, rizomas de taros;
- incluso en la médula como es el caso del sagú, preparado a partir de las estípites de una palmera, *Metroxylon sagu* Rottb. (= *M. rumphii* Martius).

En 1987 se estimó su producción mundial en 22,5 millones de toneladas, el almidón es un producto industrial con múltiples aplicaciones: el mismo año, el 58% (es decir 280.000 toneladas) del consumo francés se utilizó para usos no alimenticios (textil, papel, cartón), la farmacia y la química consumieron 63.000 toneladas.

A. PRINCIPALES FUENTES DE ALMIDÓN

Cereales productores de almidones

El almidón es un constituyente casi universal de los vegetales: nos limitaremos a citar las fuentes que tienen mayor interés industrial, las que son recogidas por las Farmacopeas así como algunos ejemplos significativos. Es más, estos productos –sobre todo en el caso de los cereales– son objeto de empleo esencialmente no farmacéutico y de una bibliografía abundante: el lector interesado podrá recurrir a ella.

Cereales. Las Poaceae (se denominan todavía frecuentemente Gramíneas) son plantas generalmente herbáceas, raramente leñosas, anuales o vivaces. Los tallos son simples, huecos y llevan hojas dísticas envolventes con limbo paralelinervio. Las inflorescencias son complejas en panículos o espigas de espiguillas. La flor está reducida a tres estambres y a un gineceo pseudo-monómero.

El fruto de las Poaceae (excluidas las Bambusoideae) es un cariósipide, *i.e.* un aquenio en el cual el tegumento seminal está soldado al pericarpio; el embrión es pequeño, basilar y exterior respecto al albumen, de dimensiones variables según las especies,

este fruto puede estar desnudo o envuelto por las glumillas adherentes o soldadas (cebada, avena). El corte transversal de un cariópside muestra, del exterior al interior:

- un pericarpio con células esclerosas que se vacían durante la maduración;
- un endocarpio con células transversas y con células tubulares;
- un tegumento seminal fino recubriendo una capa de células ricas en lípidos y en aleurona;
- un albumen con grandes células amiláceas.

Composición química del grano entero (constituyentes no glucídicos). En general el contenido en agua se aproxima al 10%. La proporción de elementos minerales es baja, sobre todo en el maíz. Fósforo y hierro se encuentran en cantidades notables en el arroz y en el trigo; sin embargo los cereales son pobres en calcio. Los lípidos (triglicéridos, lecitinas, estéridos) se encuentran sobre todo almacenados en el germen, su contenido en relación a la masa del grano, varía del 2 al 5%. La proporción de proteínas varía más netamente, del 8 (arroz) al 15% (trigo). Por otra parte estas proteínas son deficitarias en determinados aminoácidos, lo que limita su valor dietético relativo. Por orden creciente de valor biológico se encuentran el trigo (refinado), maíz, mijo, trigo (grano entero), cebada, avena y arroz, sobre todo el arroz moreno. Todos los cereales son deficitarios en vitamina A y el proceso de refinado elimina gran parte de las vitaminas del grupo B, inicialmente presentes en los granos enteros. No cabe duda de que con el cultivo de las Poaceae nació –en el Neolítico– la agricultura, cada una de las grandes poblaciones humanas unió su suerte a un cereal principal. En la actualidad todavía el 80% de las calorías necesarias para la humanidad son aportadas por los cereales.

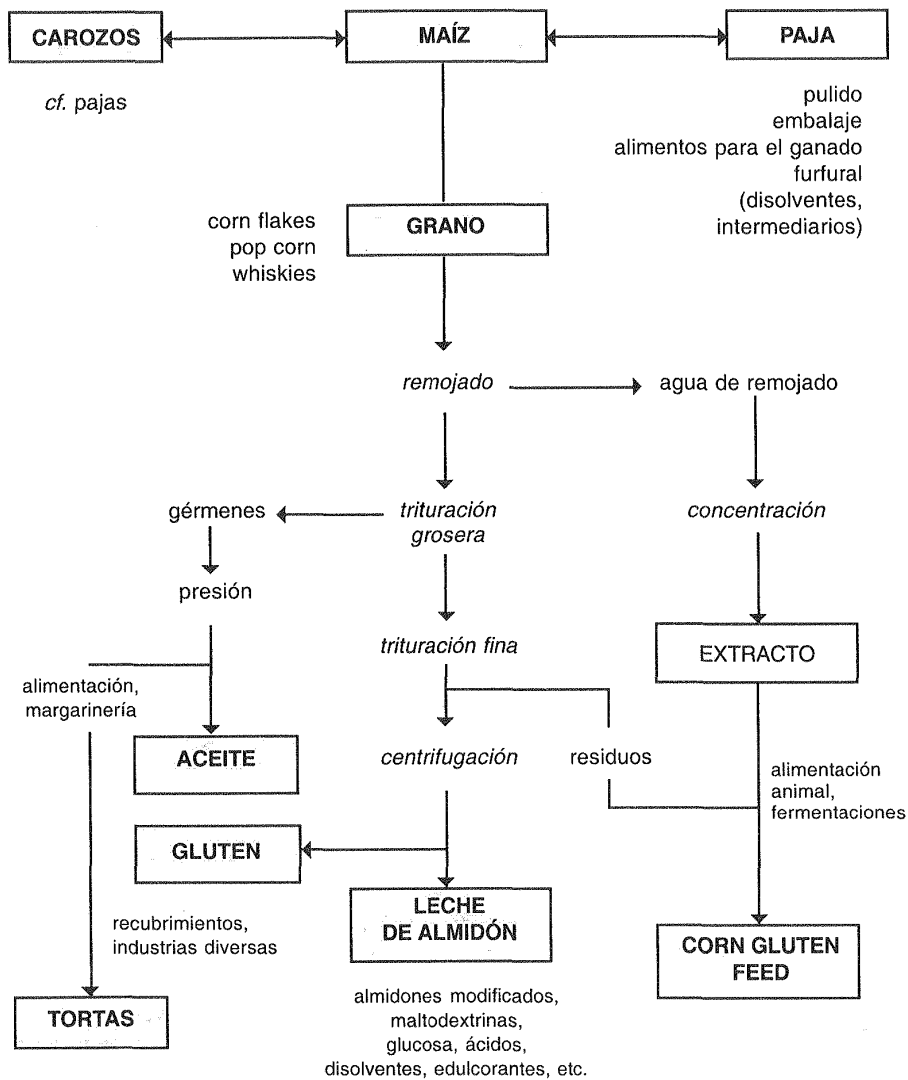
● **TRIGOS** (*Triticum* sp.), **ARROZ** (*Oryza* sp.), **MAÍZ** (*Zea mais* L.)

Estas plantas, extensamente cultivadas, interesan a la farmacia no sólo por su almidón sino también por: su fracción lipídica (aceite de germen de trigo, aceite de maíz oficial), sus fibras (salvado de trigo) o su contenido en fibras (arroz moreno), el gluten o la cefna (recubrimiento de comprimidos), el insaponificable del aceite de maíz (propuesto para el tratamiento de parodontopatías), los estilos de maíz* (tradicionalmente utilizados para favorecer la eliminación renal de agua y como coadyuvante en regímenes de adelgazamiento [Note Expl., 1998]), en productos de transformación del almidón: dextrinas, azúcares, polioles, y los subproductos, materias primas para las fermentaciones o para la industria química. A modo de ejemplo se incluye en la tabla de la página siguiente un resumen de los numerosos productos que provienen del maíz y de la almidonería.

* En la reciente monografía (suppl. 1997) del estilo de maíz precisa que contiene como mínimo 1,5% de potasio determinado por fotometría de llama sobre la fracción hidrosoluble del residuo de la incineración. El contenido en cenizas totales no es superior al 7%.

Principales empleos del maíz, *Zea mais*, Poaceae

almidonería por vía húmeda



Las ceramidas y glicosilceramidas que se pueden extraer del trigo y del arroz constituyen una alternativa de las ceramidas animales (las ceramidas son esfingosinas *N*-aciladas por un ácido graso; la industria cosmética las utiliza por su posible capacidad en la prevención o atenuación del envejecimiento cutáneo).

Otros cereales

Que poseen interés alimenticio

Son muy numerosos y su estudio no se contemplará aquí: avena (*Avena sativa* L., su fruto puede comercializarse con la siguiente indicación: «tratamiento sintomático del estreñimiento» [Note Expl., 1998]) mijos y boronas (diversas especies de *Digitaria*, *Eleusine*, *Echinochloa*, *Panicum*, *Paspalum*, *Pennisetum*, *Setaria*), centeno (*Secale cereale* L.), sorgo (*Sorghum bicolor* L.), cizañas (= arroz espontáneo: *Zizania aquatica* L., *Z. latifolia* [Griseb] Stapf).

Que poseen interés farmacéutico: CEBADA, *Hordeum vulgare* L.

No hay duda de que fue el primer cereal cultivado (7000 a. J.C.), en Oriente Medio. Aparte de su valor biológico y de su importancia en la industria agroalimentaria, tiene algunos empleos en farmacia.

1. La diastasa de la cebada germinada (Ph. fsa, 10.^a ed.) está constituida por las amilasas obtenidas mediante maceración acuosa a partir de la cebada germinada. Contiene como mínimo una unidad amilásica por mg, es decir que posee una actividad enzimática que, en condiciones definidas, libera por hidrólisis de un sustrato de almidón soluble un micromol de residuo glucídico reductor por minuto.

2. La malta. Esta preparación se obtiene por germinación de los granos en medio húmedo. Después de algunos días, los granos germinados se desecan, se les quita sus radículas (las raicillas) y se muelen. La malta es un alimento muy asimilable porque la germinación acarrea una hidrólisis del almidón en dextrina y maltosa, de las proteínas en polipéptidos y aminoácidos; además es rica en amilasa. La malta se utiliza en dietética infantil (leches y harinas) y en insuficiencias digestivas.

3. La hordenina o *N,N*-dimetiltiramina. Presente en las raicillas, es un simpaticomimético débil cuya acción se ejerce principalmente a nivel intestinal. Se ha utilizado en el tratamiento sintomático de las diarreas infantiles y del adulto. Aunque sus efectos simpaticomiméticos sean débiles, estos compuestos se deben utilizar con prudencia en hipertensos y en los casos de tratamiento con los IMAO.

Almidones de tubérculos y de rizomas

● PATATA, *Solanum tuberosum* L., Solanaceae

Los tubérculos de la patata constituyen, después del maíz, la segunda fuente mundial de almidón. El raspado de los tubérculos y los sucesivos lavados conducen a la

leche de fécula. Un quintal de patatas permite obtener de 15 a 23 kg de fécula. La fécula de patata tratada con enzimas da lugar a un gel de textura parecida a la de las materias grasas: en la industria alimentaria reemplaza en parte a los aceites y a las grasas en los productos con bajo contenido en calorías. Tratada con enzimas, acetilada y atomizada, es un sustituto de la goma arábiga, un aglutinante, un filmógeno.

● Otros tubérculos se producen y cultivan en el mundo por su valor alimenticio. Es el caso de los ñames, de la mandioca, de distintos *arrow roots* e incluso de la batata.

Los ñames son Dioscoreaceae pantropicales pertenecientes al género *Dioscorea* (*D. alata* L., *D. batatas* Decne., *D. bulbifera* L., *D. × cayensis* Lam., *D. esculenta* [Lour.] Burkill., *D. opposita* Thumb., etc.). Estos tubérculos, a veces voluminosos (varias decenas de kg), son bastante pobres en proteínas (1-3%, en fresco) y en lípidos (<0,3%, en fresco) y muy ricos en almidón: 25-30% en tubérculo fresco (80-90% en materia seca). Se consumen hervidos, enteros o machacados: desecados se pueden transformar en harina o en copos. Más de un 95% de los 30 millones de toneladas que se producen en el mundo lo hacen en África (Nigeria, Costa de Marfil, Benin, Ghana, etc.)*.

La mandioca, *Manihot esculenta* Crantz (Euphorbiaceae) constituye un alimento amiláceo principal de las zonas tropicales del globo en todos los continentes. Una vez pelado, cortado y torrefactado –lo que disminuye en gran medida su contenido en heterósidos cianógenos (cf. pág. 196)– sirve para la preparación de comidas (*gari* [África], *farinha* [América del Sur]). Se destina igualmente a la preparación de harinas, de *chips* y de almidones brutos y transformados (tapiocas). (Producción mundial, 165 millones de toneladas: Nigeria, Brasil, Tailandia, Zaire, Indonesia, etc.). El tubérculo pelado, fresco, contiene 35% de almidón, 0,5-1,5% de proteínas, 0,3% de lípidos.

Determinados almidones de tubérculos forman parte de la formulación de harinas destinadas a la alimentación de niños pequeños: es el caso del *arrow root*, término que normalmente designa la harina obtenida a partir del tubérculo de *Maranta arundinacea* L. (Marantaceae) o *arrow root* de las Indias Occidentales o de San Vicente. El término se aplica también a los productos provenientes de *Canna edulis* Ker-Gawler (Cannaceae) o *arrow root* de Queensland. La bibliografía menciona igualmente al *arrow root* de Florida, comestible tras ebullición (*Zamia* spp., Cycadaceae) y el *arrow root* de Tahití (tubérculo de *Tacca leontopetaloides* [L.] Kuntze, Taccaceae). El *arrow root* de la India es la *Curcuma angustifolia* Roxb. y el *arrow root* de Brasil (*Ipomoea batatas* [L.] Lam., Convolvulaceae) es la batata, ampliamente consumida en China, este país asegura más del 90% de la producción mundial, es decir 120 millones de toneladas.

● En ciertos casos no son los tubérculos sino los rizomas los que se utilizan por su valor alimenticio: los «taros», especialmente ricos en almidón, son los rizomas de diversas Araceae tropicales pertenecientes a los géneros *Colocasia* (*C. esculenta* [L.]

* Estos datos (1997) son los de la FAO (<http://www.fao.org/>). Estadísticas (en francés): <http://apps.fao.org/lm500/nph-wrap.pl?Production.Crops.Primary&Domain=SU&Language=français>

Schott = taro), *Xanthosoma* (*X. sagittifolium* [L.] Schott = tannia), *Cyrtosperma*, *Alocasia* y *Amorphophallus*. Representan una parte importante de la alimentación humana de las islas y del entorno del Océano Pacífico (producción mundial = 6,5 millones de toneladas: Nigeria, Ghana, China, etc.). Los glúcidos de estos rizomas –su contenido varía entre 15 y 30% del tubérculo fresco– se encuentran constituidos por un 80% de almidón. Es necesaria una cocción previa dada la presencia de rafidios de oxalato cálcico y/o de proteínas tóxicas.

Almidones de semillas

Se trata esencialmente de semillas de Fabaceae comúnmente denominadas leguminosas o legumbres secas: guisantes (*Pisum sativum* L.), garbanzos (*Cicer arietinum* L.), habas (*Vicia faba* L.), lentejas (*Lens culinaris* Medikus), judías* (*Phaseolus vulgaris* L., *P. acutifolius* A.Gray, *P. coccineus* L., *P. lunatus* L.), guisante de Angola (= *Cajanus cajan* [L.] Millsp.), etc. Estas especies, especies próximas y sus numerosísimas variedades se cultivan en el mundo entero. En estas semillas, el almidón representa del 45 al 70% de la materia seca de la harina total. Este almidón, generalmente rico en amilosa (25 al 45%), no es el único azúcar de estas semillas: contienen generalmente oligosacáridos no digeribles por el hombre y cuya degradación por las bacterias cólicas es en parte el origen de las flatulencias frecuentemente asociadas al consumo de legumbres secas.

Características y ensayo de los almidones oficiales

Características. La 3.^a edición de la Farmacopea europea dedica cuatro monografías a los almidones más frecuentemente utilizados en farmacotecnia: almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz. Describe asimismo los carboximetilalmidones sódicos (tipos A y B, i.e. sales sódicas de almidón de patata reticulado parcialmente O-carboximetilado). Por su parte, la 10.^a edición de la

* Muchas de las leguminosas designadas por el vocablo de judías (en español es sinónimo también, habichuela, alubia o frijol) no pertenecen al género *Phaseolus*. Citaremos a título de ejemplo, la judía mung que procede de *Vigna radiata* (L.) Wilczek, la judía adzuki (*V. angularis* [Willd.] Ohwi & Ohashi) o también la judía jacinto, semilla de *Lablab purpureus* (L.) Sweet. La misma confusión reina en los guisantes que con frecuencia son proporcionados por especies que no pertenecen al género *Pisum*, ni al género *Cicer*: el garbanzo negro es una *Vigna* (*V. mungo* [L.] Hepper), el guisante caffè –igualmente denominado judía njugo o voandzou– es la *Voandzea subterranea* Thouars (= *Vigna subterranea* [L.] Verdc.) y el guisante de Tahití (conocido por los biólogos con el nombre de haba Jack) es la semilla de *Canavalia ensiformis* (L.) DC. Esta serie interminable de ejemplos demuestra, si fuera necesario, la utilidad de la nomenclatura binominal latina.

Farmacopea francesa describe los almidones de trigo y de maíz «para premezclas medicamentosas».

Los almidones son polvos muy finos, blancos (aunque el almidón de maíz puede ser ligeramente amarillento), insolubles en agua, rechinan bajo la presión de los dedos. Su diferenciación se realiza por un cuidadoso examen microscópico: granos de tamaño variable (2-45 μm) con hilo y estrías muy poco visibles en el almidón de trigo; granos angulosos (2-23 μm) o redondeados (25-32 μm) con hilo central y sin estrías concéntricas del almidón de maíz; grandes granos ovoideos (30-100 μm) con hilo excéntrico y estrías concéntricas del almidón de patata; pequeños granos poliédricos (2-5 μm , frecuentemente asociados) con hilo central y sin estrías del almidón de arroz. A la luz polarizada todos los almidones presentan una cruz negra centrada sobre el hilo.

Ensayo. Los almidones se identifican por su capacidad para formar engrudo y por colorearse de azul en presencia de yodo, deben satisfacer diversos ensayos: acidez; contenido en elementos extraños (*i.e.* de fragmentos de membranas celulares o de protoplasma): trazas o, < 0,1% en los almidones para premezclas; pérdida por desecación (< 15%; patata, < 20%); cenizas sulfúricas (< 0,6%; arroz, < 1,0%; patata, < 0,6%). Los almidones para premezclas deben además ser de una determinada granulometría (menos del 5% de residuo sobre un tamiz de 250). Los almidones se pueden transformar en almidón pregelatinizado (Ph. eur., 3.^a ed., add. 1998).

B. Obtención del almidón

El almidón se extrae, sobre todo, del grano de maíz y de los tubérculos de patata y, en menor medida, del trigo y de la mandioca.

El almidón de maíz se prepara de la forma siguiente (vía húmeda): después de eliminar las impurezas (raspajos, residuos diversos) por cribado y ventilación, los granos se ablandan mediante remojo de 30 a 48 horas en agua a 50°C a la que se añade dióxido de azufre. El agua de remojo, cargada de proteínas, azúcares solubles, ácido láctico, vitaminas y elementos minerales, se recupera: servirá de elemento básico en la composición de medios de cultivo destinados a fermentaciones industriales como, por ejemplo, la producción de antibióticos por microorganismos (*corn steep liquor*). El excedente, mezclado con los residuos, se destina al mercado de alimentos para el ganado (*corn gluten feed*).

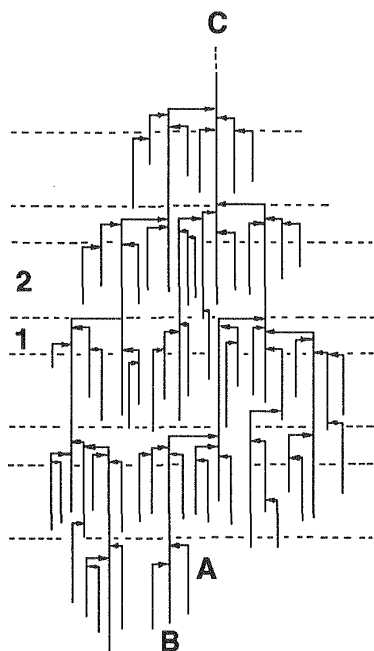
Una trituración grosera en medio acuoso de los granos ablandados permite eliminar, por diferencia de densidad, el germen, fuente de un aceite con cierto interés dietético. La mezcla pastosa residual, constituida por fragmentos de granos desgerminados, se reduce a polvo fino y después de tamización y centrifugación permite separar las proteínas (gluten del maíz) y el almidón.

En este estadio, el almidón se encuentra en forma de leche. La mala conservación de esta forma y el costo de su transporte explican que la mayor parte de la producción se transforme inmediatamente, en el mismo lugar, y el resto se deseque. Un quintal de maíz produce alrededor de 63 kg de almidón.

C. Estructura y composición: amilosa y amilopectina

Al estado natural, el almidón (sería más correcto hablar de almidones, ya que la composición varía algo según su origen botánico) se encuentra bajo la forma de una estructura lentamente organizada por una biosíntesis orientada: el grano. Su semi-cristalinidad se atestigua por la aparición, a la luz polarizada, de una cruz negra de birrefringencia. La forma del grano, su tamaño y el emplazamiento del hilo varían según la especie de que se trate y, por este hecho, son frecuentemente elementos preciosos para la identificación microscópica de las muestras (ver anteriormente). Los granos de almidón se corresponden con un homopolímero casi puro de D-glucosa: 98-99%. Los demás constituyentes son lipídicos (0,1-0,7% según el origen botánico), proteicos (0,05-0,5%) y minerales (el contenido en cenizas varía del 0,05 al 0,3%).

La fracción glucídica es una mezcla de dos polímeros: amilosa, esencialmente lineal y amilopectina, molécula ramificada. Los almidones se diferencian claramente por sus contenidos respectivos en amilosa: 16-17% en el arroz, 20% en la patata, 23-24% en la cebada, 25-28% en el trigo, hasta el 35% en los guisantes lisos, excepcionalmente el 65-70% en los amilomaíces o, por el contrario, menos del 1% en los maíces céreos o *waxy mais*.



Estructura de la amilopectina

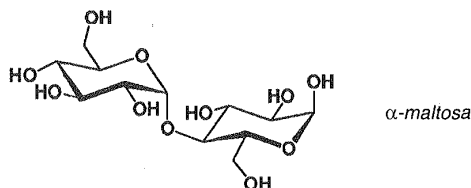
Modelo propuesto por Robin *et al.*
Las líneas punteadas delimitan las zonas ramificadas amorfas (1) y las zonas potencialmente cristalinas (2).

Robin, J.-P., Mercier, C., Charbonnière, R. y Guilbot, A. (1974). Lintnerized Starches. Gel Filtration and Enzymatic Studies of Insoluble Residues from Prolonged Acid Treatment of Potato Starch, *Cereal. Chem.*, **51**, 389-406.

La **amilosa** está constituida por unidades de D-glucosa en su conformación 4C_1 (la más estable) unida casi exclusivamente por enlaces α -(1 \rightarrow 4). Se observa la existencia

de cadenas cortas en ramificaciones α -(1 \rightarrow 6). El GP medio varía según el origen botánico y la forma de preparación de 500 a 6.000.

La *amilopectina*, constituyente mayoritario de los almidones, es uno de los mayores polisacáridos conocidos, su masa molecular puede llegar, en ciertos cultivos, de 10^7 a 10^8 . Su estructura está ramificada en racimos: de cadenas lineales α -(1 \rightarrow 4) desde 15 a más de 60 unidades, repartidas según una distribución trimodal, siendo enlazadas unas con otras por uniones α -(1 \rightarrow 6) que representan alrededor del 5-6% del conjunto de uniones.



Se han propuesto diversos modelos estructurales: el más clásico [esquema] está constituido por tres tipos de cadenas: las cadenas A no están ramificadas y están unidas por su extremidad reductora a las cadenas B. Las cadenas B están sustituidas en uno o en varios de sus hidroxilos en C-6 por cadenas A y religadas por su extremidad reductora a una cadena C. Esta cadena C es la única que posee una extremidad reductora libre. Las zonas de ramificación son amorfas mientras que las zonas correspondientes a las cortas cadenas lineales son cristalinas (tienen la posibilidad de formar una estructura helicoidal). La proporción relativa de cadenas cortas y largas así como el número medio de racimos que lleva la cadena larga varían en función del origen del almidón (tubérculos, cereales). En ciertos almidones (guisantes rugosos, determinados genotipos de la cebada y ciertos maíces ricos en amilosa) se observa la presencia de una cantidad notable de una glucana de estructura intermedia entre la amilosa y la amilopectina.

D. Propiedades del almidón

La amilosa puede, por el hecho de su carácter esencialmente lineal y por la homogeneidad de las uniones interosídicas, tomar una conformación helicoidal y formar complejos con moléculas hidrófobas como el yodo y los ácidos grasos, pero también alcoholes, lípidos y emulsificantes. La reacción de la amilosa con el yodo es la base de la caracterización analítica del almidón. La formación de complejos por inserción de alcoholes alifáticos en la cavidad helicoidal hidrófoba de la molécula de amilosa puede, bajo ciertas condiciones, permitir el fraccionamiento de la amilosa y de la amilopectina*.

* Esta misma propiedad es la que se aprovecha para retrasar el enranciamiento de los panes: la molécula incluida es, en este caso, un monoglicérido de ácido graso, pero el mecanismo de este efecto permanece sin aclarar.

La amilopectina es responsable de la estructura cristalina del almidón, que varía según su origen (almidón de cereales de tipo A, almidón de tubérculos y almidones retrógrados de tipo B) y depende especialmente del modo de apilamiento de las dobles hélices (simetría hexagonal o monoclinica) y del grado de hidratación.

Comportamiento del almidón en presencia de agua. Los granos de almidón no son hidrosolubles a temperatura ambiente, pero retienen una gran cantidad de agua. Hacia los 55-60°C, los granos se hinchan irreversiblemente, la estructura granular se destruye y desaparece la cristalinidad: se produce gelatinización. Si se calienta más (hasta los 100°C) las moléculas de amilosa difunden en el medio: es la solubilización, el almidonado, la formación de un sistema compuesto de granos de almidón hinchados («fantasmas») dentro de una matriz de macromoléculas amilósicas solubilizadas. Por enfriamiento, las macromoléculas se reorganizan y se forma un gel: es el fenómeno de retrogradación que, a veces se acompaña de sinéresis. La cinética de retrogradación del almidón se puede modificar por asociaciones diversas (otros polisacáridos, lípidos).

E. Almidones modificados

Con el fin de modificar las propiedades reológicas de los geles y de ese modo ampliar las posibilidades de empleo del almidón, se puede modificar su estructura inicial de diversas maneras:

1. Haciendo variar las proporciones respectivas de amilopectina y de amilosa: esencialmente es un trabajo de selección varietal;
2. Por tratamiento físico: almidones pregelatinizados (cocción previa y deshidratación), extrusionados o compactados;
3. Por modificación química, sirviéndose de la reactividad de las funciones alcohólicas secundarias y primarias:
 - oxidación con hipoclorito sódico,
 - esterificación con anhídrido acético (acetatos de almidón), con ácidos fosfóricos (fosfatos de almidón),
 - eterificación: obtención de hidroxialquilalmidones (almidones no iónicos), de carboximetilalmidón (aniónico) y «cationización» por introducción de aminas terciarias o de amonios cuaternarios,
 - hidrogenación, se aplica de hecho a los oligosacáridos procedentes de la despolimerización (ver polioles);
4. Por reticulación. El almidón se trata con epíclorhidrina, formol, oxícloruro de fósforo o anhídridos de ácidos, a una temperatura inferior a la de gelatinización, lo que induce la formación de un pequeño porcentaje de puentes intramoleculares. La reticulación disminuye el hinchamiento, aumenta la resistencia al cizallamiento y permite la esterilización;

5. Por despolimerización controlada. La hidrólisis parcial del almidón, que se puede obtener en medio ácido, se realiza en la actualidad frecuentemente por vía enzimática. Para ello se recurre a enzimas desramificantes (del tipo pululanasa o isoamilasa) que rompen las uniones α -(1 \rightarrow 6), a amilasas (α -amilasa que produce oligosacáridos o β -amilasa que induce una hidrólisis recurrente a partir de la extremidad no reductora de las cadenas lineales y producirá maltosa) y amiloglucosidasas, exoenzimas hidrolizantes que hidrolizan de forma repetitiva tanto las uniones 1 \rightarrow 4 como las 1 \rightarrow 6 y que producen glucosa. El campo de aplicación de estas técnicas enzimáticas es la producción de malto-dextrinas (dextrinización), de jarabe de glucosa y de hidrolizados (sacarificación de malto-dextrinas) y la de fructosa (isomerización).

F. Empleos de los almidones

El principal uso de los almidones y de sus derivados en farmacia es el de ser coadyuvantes en la formulación de comprimidos: diluyentes, ligantes (engrudo), desintegrantes, antigremos. El almidón es también una base de reacciones para la obtención de dextrinas y ciclodextrinas, polioles, gluconatos y de forma más general, de productos bio-industriales (fermentación, producción de goma xantán).

Junto a los múltiples empleos en la industria agroalimentaria, se conocen de los almidones innumerables aplicaciones en otros sectores: para la obtención de papel (se consume casi la mitad del almidón «no alimentario»), industria textil, engrudos y adhesivos, tratamiento de las aguas y de los minerales, piensos.

2. CELULOSA

A. Fuentes y estructura

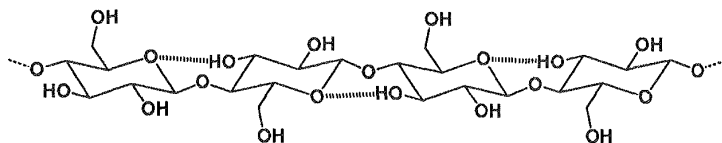
La celulosa es sin duda el biopolímero más universal. Raro en los Procariotas, se encuentra en numerosas Talofitas clorofilicas (Algas) o no (Micofitos), se deposita en microfibrillas en las paredes celulares de todos los Cormófitos.

Constituyente de la madera, se encuentra mayoritariamente en numerosas plantas con fibras textiles: lino, cáñamo, yute, ramio y, casi pura, en los pelos que recubren las semillas del algodón. El *Acetobacter xylinum* es una de las pocas bacterias capaz de sintetizarla y podría, con el desarrollo de la biotecnología, constituir una fuente de celulosa microfibrilar pura.

La celulosa que se utiliza en la actualidad proviene de la deslignificación de la madera en medio ácido o alcalino (industria papelera) y de los *linters* de algodón (industria química); se pueden también utilizar los productos de degradación de las pajas. La fibra del algodón se utiliza directamente por la industria textil. Actualmente se están desarrollando otros procedimientos piloto que permitan recuperar la celulosa y los demás constituyentes de la madera (hemicelulosas, ligninas). Esto ocurre con la extracción en caliente con metanol, seguida de un tratamiento con sosa metanólica; o

con «la explosión» de la madera, tratamiento muy breve por vapor de agua a 200-250°C bajo una presión de 35-40 bar seguida de un brusco retorno a la presión normal. Este procedimiento conduce a la obtención de una celulosa de GP controlado, de mono- y oligosacáridos, de fenoles solubles y de lignina.

Estructura. La celulosa es un polímero lineal, constituido por unidades de D-glucosa unidas en β -(1 \rightarrow 4). Las moléculas de D-glucopiranososa se encuentran en forma de silla de conformación 4C_1 ; los hidroxilos del ciclo, el hidroximetilo y la unión osídica están en posición ecuatorial. Todos los hidrógenos son axiales. La naturaleza β de la unión entraña la rotación de 180° de una unidad de cada dos (el motivo básico es la celobiosa) y confiere a la molécula una estructura en forma de cinta consolidada por enlaces de hidrógeno intramoleculares, en particular entre el hidroxilo que lleva el C-3 y el átomo de oxígeno intracíclico de la unidad vecina. Las uniones hidrógeno intermoleculares asocian las cadenas en microfibrillas cuya cristalinidad se observa bien por espectrometría de difracción de rayos X (que revela al mismo tiempo la existencia de regiones amorfas). El grado de polimerización varía de 300 a 15.000 (teniendo una masa molecular de 5×10^4 a $2,5 \times 10^6$) según el origen botánico, la edad del tejido, el procedimiento de obtención. En las paredes secundarias de los vegetales superiores, el GP es de 6 a 10.000; en las cápsulas de algodón no abiertas puede llegar a 15.000.



B. Algodoneros y algodones: *Gossypium* spp., Malvaceae

Las farmacopeas europea[‡] (3.^a ed.) y francesa[†] (10.^a ed.) dedican diversas monografías al algodón, a la celulosa y a sus derivados: algodones (cardado crudo⁺, hidrófilo[‡] e hidrófilo superior[†], normales o estériles), celulosa polvo[‡] y celulosa microcristalina[‡], guata de celulosa en borra[†], en hoja[†] o bien quirúrgica[†], guata de viscosa hidrófila[‡] e hidrófoba[†], acetato y acetoftalato de celulosa[‡], carboximetilcelulosa (= carmelosa sódica[‡]), hidroxietilcelulosa[‡], hidroxipropilmetilcelulosa = (hipromelosa[‡]), metilcelulosa[‡].

Los algodoneros, plantas muy cultivadas y de importancia económica considerable y el algodón, han sido objeto de numerosas obras y publicaciones y continúan suscitando múltiples trabajos. Únicamente se reseñarán algunos datos concretos ya que al menos en términos terapéuticos, la importancia del algodón en farmacia es muy relativa.

Los algodoneros. Las diferentes razas y variedades del algodonerero cultivadas en la actualidad, se reparten en cuatro especies: dos diploides asiáticas con fibras gruesas



Gossypium herbaceum L.

y cortas (*G. arboreum* L., *G. herbaceum* L.) y dos tetraploides (anfidiplóides) americanas: *G. hirsutum* L. con fibras intermedias y *G. barbadense* L. con fibras largas. Los algodones son arbustos o arbolillos perennes con hojas de tetra- a heptalobuladas, más o menos escotadas. Las flores, acompañadas de tres largas brácteas dentadas, poseen una corola de blanco-crema a amarillo que enrojece rápidamente después de la floración, marcada –salvo en *G. hirsutum*– con una mancha roja en la base de los pétalos. Los numerosos estambres se encuentran soldados por sus filamentos en una columna estaminal. El fruto es una cápsula esférica, ovoide o piriforme ($4-8 \times 3-4$ cm), con 3-5 cavidades multi-ovuladas. Las semillas (6-12 por cavidad) llevan largos pelos o fibras.

Las fibras. Las fibras nacen en la superficie de la semilla y pueden ir acompañadas por una pelusa de pelos cortos, el *linter*: se habla entonces de semillas vestidas; en el caso de que el *linter* falte, se habla de semillas desnudas. Las fibras tienen una coloración blanca, crema, castaño claro, a veces verdosa. Originarias de una célula epidérmica, son monocelulares. Muy alargadas (la longitud viene influida por las condiciones hídricas, varía de 15 a 40 mm para un diámetro, genéticamente determinado, de 12-25 μ m), tienen una pared fina recubierta de una cutícula cerosa y están replegadas varias veces en el interior del volumen carpelar. Durante la maduración el pelo se engrosa por superposición, sobre la cara interna de su pared, de sucesivas capas de celulosa. En la madurez, el protoplasma central se vacía y da lugar a un lumen; la fibra se riza y es lo que determina sus cualidades textiles.

Químicamente, la fibra está compuesta por celulosa ($95 \pm 4\%$), proteínas ($1,6 \pm 0,3\%$), ceras ($0,9 \pm 0,3\%$) y pectinas. La celulosa representa de un 23 a un 37% de la semilla entera desecada. Esta contiene además de un 19 a un 25% de proteínas, del 10 al 28% de lípidos y hasta un 1% de gósipol, un sesquiterpeno tóxico para la mayoría de las especies animales.

Tratamiento de las semillas. Después de un primer desecado, natural o mediante corriente de aire caliente, la semilla de algodón se limpia, desbroza de restos de la cápsula y se desgrana mecánicamente. Las fibras a continuación se seleccionan en función de su calidad comercial. Si las semillas están vestidas se recupera el *linter* que se destina a usos diversos (mantas, fieltros) y a la industria química.

La siguiente etapa es la recuperación del aceite contenido en la semilla: una trituración laminada da lugar a los copos; la cocción controlada de éstos precipita las proteínas, elimina el gósipol y mejora la extracción posterior del aceite. Bien sea extraído por presión o disolventes, el aceite se desmucilagina, neutraliza, lava, decolora y desodoriza antes de ser destinado al consumo. Las tortas se utilizan en alimentación animal (los rumiantes destoxifican parcialmente el gósipol). Las harinas, con la condición de estar desprovistas de gósipol, y de no estar contaminadas por aflatoxinas pueden utilizarse para la alimentación humana y de los animales monogástricos.

Algodones oficinales. Los algodones descritos en las farmacopeas tienen fibras de longitud igual o superior a 10 mm y deben satisfacer determinado número de ensayos: ausencia de fibras extrañas, pérdida por desecación, contenido de cenizas sulfúricas.

En el caso del algodón hidrófilo (algodón limpiado, blanqueado y cuidadosamente cardado), se verifica su neutralidad, la ausencia de materias colorantes compensadoras (sobre un percolado en etanol de 96°) y de sustancias tensoactivas; no debe contener más del 0,5% de sustancias solubles en agua o en dióxido de etilo. Se mide su poder de absorción mediante un estricto protocolo: debe alcanzar un mínimo de 23 g de agua por gramo de algodón.

El algodón cardado crudo debe de presentar un poder hidrófobo mínimo, un poder de absorción de agua bajo (menos del 20% de su masa). Se debe proceder además a determinar su contaminación microbiana (gérmenes aerobios viables totales, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*).

Otros productos. La guata de celulosa quirúrgica está constituida por fibras aisladas no fasciculadas, extraídas industrialmente de la madera por desincrustación termoquímica seguida de blanqueamiento. Debe de satisfacer ensayos muy parecidos a los que se aplican en el algodón hidrófilo.

La celulosa en polvo tiene utilidad en farmacotecnia: como diluyente-aglutinante y desintegrante en la compresión, estabilizante de suspensiones.

C. Celulosa y derivados hemisintéticos

La celulosa es un polímero polihidroxilado que se puede esterificar y eterificar fácilmente.

La esterificación conduce a productos (nitrato, acetato de celulosa) de múltiples usos (fabricación de explosivos y plastificantes, películas, filtros, [filtros para cigarrillos], membranas para diálisis); el acetofalato forma películas gastrorresistentes. Igualmente se utiliza el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (para microencapsulación y para obtención de microgránulos de liberación sostenida).

La eterificación conduce a polímeros hidrosolubles con numerosas aplicaciones tecnológicas: metil-, etil-, propil- y carboximetilcelulosa. Estas moléculas se obtienen por la acción de un halogenuro de alquilo sobre la celulosa previamente tratada por un agente alcalino. Se añade frecuentemente al medio óxido de etileno u óxido de propileno que conduce a éteres mixtos: metilhidroetil- y metilhidroxipropil celulosa.

En todos estos derivados la hidrosolubilidad depende del grado de sustitución de los hidroxilos del polímero original; la mayoría se disuelven en agua formando disoluciones muy viscosas, lo que lleva a su amplia utilización en el campo de la tecnología farmacéutica y de la cosmética como filmógenos, espesantes, estabilizantes, flexibilizantes, lubricantes: en comprimidos, geles, cremas, lociones, dentífricos, productos de maquillaje. Una elección acertada del polímero permite además al galénico proceder a recubrimientos específicos (gastrorresistentes, microgránulos de liberación sostenida) y a microencapsulaciones.

Carmelosa. Este éter iónico hidrosoluble, la carboximetilcelulosa, se prepara fácilmente por la acción del ácido monocloraacético sobre la celulosa alcalina en

2-propanol. Su grado de sustitución (GS) varía habitualmente de 0,5 a 1,2*. Pese a que tiene un cierto número de incompatibilidades (cationes trivalentes, antibióticos, alcaloides) es un auxiliar de fabricación en farmacotecnia: compresión directa y por vía húmeda, estabilizante de suspensiones. En algunos países constituye también un compuesto de regímenes hipocalóricos (quita-hambre).

Hipromelosa. La hidroxipropilcelulosa se utiliza, entre otras aplicaciones, en disolución en «contactología» para facilitar el uso de lentillas corneanas (nunca en lentillas hidrófilas), de las lentes de contacto, de prótesis oculares. Se dispone igualmente de pequeños bastones para introducirlos en el canal conjuntival inferior con el fin de estabilizar la película lacrimal (en formas severas del síndrome del ojo seco). La metil celulosa se emplea igualmente en colirios con indicaciones parecidas y para proteger el epitelio corneano en el transcurso de exploraciones funcionales oculares.

Otras plantas con fibras celulósicas

Se citarán aquí, sin desarrollar su estudio, algunas plantas tradicionalmente utilizadas por sus fibras:

1. Los cepoqueros de Indonesia y Tailandia (*Ceiba pentandra* [L.] Gaertner) y queseros (*Bombax ceiba* L., Malvaceae). Los pelos del endocarpio de la cápsula, muy ricos en celulosa, no están rizados y no pueden ser hilados. La cavidad central de las fibras se llena de aire lo que proporciona a este material gran flotabilidad (ej.: relleno de salvavidas);

2. El lino (estudiado además por su mucílago y su aceite). Las fibras se obtienen por fermentación y trituration de los tallos, su contenido en celulosa se aumenta por blanqueo. Las «fibras pericíclicas del tallo de *Linum usitatissimum* L.» sirven para la obtención del «hilo de lino estéril» (Ph, fsa, 10.^a edición);

3. El cáñamo, cuyas variedades «con fibras» se utilizan para la fabricación de papeles especiales (sobre todo el papel de cigarrillos y de infusiones), de productos no tejidos y de productos anejos (paneles para muebles, camas de paja para animales, aumentar el contenido en fibras, semillas para los pájaros);

4. El yute (*Corchorus capsularis* L., Tiliaceae), planta anual cultivada en la India, el ramio (*Boehmeria nivea* [L.] Gaudich., Urticaceae), el kenaf (*Hibiscus cannabinus* L., Malvaceae), el sisal (*Agave sisalana* Perrice, Agavaceae), el abaca (*Musa textilis* Née, Musaceae), el yute del Congo (*Urena lobata* L., Malvaceae), las *Triumfetta* africanas (Tiliaceae), etc.

La distinción de todas estas fibras naturales se efectúa por un cuidadoso examen microscópico: morfología de las paredes y extremos, tamaño y forma de la sección y por ensayos químicos sencillos.

* En el caso concreto de los ésteres de la celulosa, el GS varía de 0 a 3: existen tres hidroxilos sustituibles (en C-2, C-3 y C-6).

3. FIBRAS ALIMENTICIAS

A. Definición

La expresión «fibras alimenticias» universalmente adoptada por especialistas en nutrición y por dietéticos es difícil de definir porque representa más un concepto nutricional y fisiológico que una categoría definida de sustancias químicas.

La noción de fibra, en principio aplicada a la celulosa, se convierte posteriormente en la de fibra bruta (es decir residuo vegetal que resiste a los tratamientos químicos ácidos y alcalinos diluidos) ha evolucionado hacia el concepto, más fisiológico, de fibra alimenticia, término inicialmente empleado para designar «los residuos vegetales resistentes a la digestión por los enzimas del tracto digestivo del hombre» lo que incluye tanto a las macromoléculas de las paredes celulares de vegetales como a ciertos polisacáridos intracelulares. Tal definición *fisiológica* explica bien la noción de fibras pero no permite describirlas. Para hacerlo es necesario tener en cuenta criterios químicos y considerar que las fibras alimenticias están constituidas por «el conjunto de la lignina y de los polisacáridos vegetales diferentes de las α -glucanas». Ciertos autores –y ciertos organismos oficiales– reducen las fibras alimenticias únicamente a los polisacáridos no amiláceos. Para otros, esta definición parece demasiado restrictiva: excluye el papel de las ligninas así como el de la fracción «resistente» de los almidones (de 5 a 20 g de almidón intacto alcanzan diariamente el intestino grueso).

En la actualidad existe la tendencia de clasificar las fibras alimenticias en función de su hidrosolubilidad: fibras insolubles (*e.g.* celulosa) y fibras solubles. La noción de fibra soluble abarca polisacáridos complejos como las pectinas (glucanogalacturonanas) y otros hidrocoloides susceptibles de formar disoluciones viscosas o geles (galactomananas de la goma guar, heteroxilanas de los plantagos, etc.).

El aporte en fibras en un régimen normal, proviene mayoritariamente de las paredes celulares de los vegetales que constituyen nuestra alimentación: frutos, legumbres, semillas diversas y productos de cereales; algunos polímeros no parietales (gomas, mucílagos) y ciertos aditivos alimenticios (polisacáridos que confieren textura) participan igualmente de este aporte en fibras. En el plano estrictamente fisiológico, es conveniente tener en cuenta productos como los almidones resistentes (fracciones de almidón nativo, almidón modificado por tratamientos térmicos), productos inducidos por la cocción (reacción de Maillard) y ciertos oligosacáridos.

B. Principales constituyentes de las fibras alimenticias de origen parietal

(a) – **polisacáridos.** Se distinguen diversos tipos:

- celulosa: es un elemento estructural básico. Forma las microfibrillas que se reúnen en fibras de estructura cristalina variable (débil en las paredes primarias, fuerte en las paredes secundarias). La celulosa es totalmente insoluble en agua;
- pectinas: son sobre todo abundantes en los frutos de las Dicotiledóneas y características del espacio intercelular, son poligalacturonanas muy hidrófilas que constitu-

yen en parte la matriz en la que se incluyen las fibras de celulosa de la pared (sobre la estructura y propiedades de las pectinas, ver pág. 118);

– hemicelulosas: este término más bien vago se aplica (para simplificar) a los polisacáridos parietales no celulósicos ni pécticos. Son polisacáridos extraíbles por disoluciones alcalinas diluidas, son polímeros mixtos de osas neutras y ácidas, homo- o heteropolisacáridicos, cuya estructura varía en función de múltiples factores (especie vegetal, grado de secundarización de la pared): xiloglucanas (sobre todo en Dicotiledóneas), xilanas, glucuronoxilanas, arabinoxilanas, glucuronoarabinoxilanas (constituyentes principales de las paredes de Monocotiledóneas, conocidas bajo el nombre de pentosanas), β -glucanas no celulósicas de ciertos cereales, etc.

(b) – *lignina*. En general es poco abundante en los tejidos vegetales ingeridos por el hombre (legumbres, frutos), es un heteropolímero tridimensional formado por unidades fenilpropánicas. Muy hidrófoba, se incrusta progresivamente en las paredes secundarizadas confiriendo rigidez, impermeabilidad y resistencia a los vegetales.

(c) – *otros elementos*. La pared celular primaria contiene pequeñas cantidades de glicoproteínas, sobre todo glicoproteínas ricas en hidroxiprolina, las extensinas; contienen igualmente elementos minerales*.

C. Fuentes de fibras alimenticias

Observación: se consideran únicamente las fibras parietales *stricto sensu*; las galactomananas y las pectinas serán objeto de un tratamiento separado.

La mayor parte de los frutos frescos (manzana, naranja, albaricoque, ciruela, piña, [citadas en orden decreciente de riqueza en fibras totales, *i.e.* de 30 a 18%]) y hortalizas (coliflor, zanahoria, lechuga, cebolla, tomate [de 12 a 9% de fibras totales]) así como algunas legumbres secas (judías, guisantes, 20% de fibras totales) aseguran un aporte no despreciable en fibra. En la práctica, se recurre sobre todo a productos como el salvado de trigo para suplementar la dieta alimenticia en fibras (> 40%, sobre todo de fibras insolubles). Se puede utilizar asimismo derivados de la avena.

Salvado de trigo. El salvado de trigo representa alrededor del 18% de la masa del cariósido. Se presenta en forma de partículas de tamaño variable (salvados gruesos, tamaño medio: 1 mm; salvados finos, tamaño medio: 0,5 mm). El salvado comprende las envolturas del fruto y la fracción de la almendra que la molinería no llega a desprender. Es rico en sales minerales (K, P –en forma de fitato–, Mg, etc.) y en fibras (45% de media), también contiene proteínas (17%), almidón (15-20%) y azúcares (7-8%): por tanto no carece de aporte calórico.

* Sobre la estructura y las funciones de la pared celular se puede ver: Bacic, A., Harris, P. J. y Stone, B. A. (1988). Structure and Function of Plant Cell Walls, in «The Biochemistry of Plants, vol 14: Carbohydrates», (Preiss, J.,éd.), p. 297-371, Academic Press, San Diego.

D. Efectos biológicos de las fibras alimenticias

La composición de las fibras es variable, no todas tienen el mismo valor biológico y es muy difícil establecer una relación precisa entre la composición de las fibras y las propiedades biológicas que se les atribuye. Los posibles efectos fisiológicos dependen en gran parte de la naturaleza de las fibras, de su granulometría, de su porosidad, de su *solubilidad*: la riqueza relativa en fibras solubles o insolubles en agua condiciona en gran parte los efectos fisiológicos*. La reactividad del polímero respecto a otras moléculas presentes en el tubo digestivo (adsorción, capacidad de intercambio iónico) igualmente depende en gran manera de su estructura. Es más, los tratamientos sufridos por las fibras durante la preparación industrial o doméstica de los alimentos modifica sus propiedades físico-químicas y por consiguiente sus efectos fisiológicos. Por lo tanto se impone cierta prudencia antes de generalizar algunos de los efectos observados, sobre todo si estos no han sido validados en un gran número de sujetos y durante un periodo de tiempo suficiente.

Se pueden distinguir tres grupos de efectos de las fibras alimenticias: la acción sobre el tránsito intestinal, la posible sobre la protección de cánceres colorrectales y las acciones metabólicas.

• *Acción sobre el tránsito intestinal*

El efecto es doble. Posee en primer lugar un efecto sobre la masa de las heces que aumenta en proporciones generalmente importantes (127% después de la ingestión de 20 g de salvado de trigo). Esta acción la efectúan sobre todo las fibras insolubles y parece debida, entre otras, a la capacidad de retención de agua por la fracción no degradada de fibras en el colon y por el tamaño de las fibras. El aumento de la población bacteriana participa igualmente en el incremento del volumen fecal. El otro efecto de las fibras alimenticias se relaciona con la duración del tránsito intestinal que se normaliza alrededor de las 48 horas: reducción de tránsitos largos, alargamiento de tránsitos cortos. Esta actividad es debida igualmente a las fibras insolubles (salvado, celulosa). Se sabe en la actualidad que este efecto de volumen está sin duda reforzado por la acción de los ácidos alifáticos de cadena corta formados durante la degradación bacteriana de la parte hidrosoluble de las fibras (propionato, butirato, etc.): dichos ácidos provocan contracciones fásicas del ileon e inhiben las contracciones cólicas no propulsivas.

Estudios epidemiológicos sobre poblaciones o grupos socioeconómicos que tienen hábitos alimenticios diferentes, así como trabajos experimentales, ponen claramente en evidencia la responsabilidad de los regímenes pobres en fibras en la frecuencia del

* Las fibras de los cereales esencialmente no hidrosolubles, se hinchan y absorben varias veces su masa de agua mientras que las pectinas o las galactomananas pueden formar geles o disoluciones espesas.

estreñimiento. Otros estudios señalan igualmente el probable papel de las fibras en la prevención de la diverticulosis cólica.

• **Possible prevención del cáncer colorrectal**

En 1971 Burkitt asoció la escasa frecuencia de cáncer colorrectal observada en africanos con el consumo por parte de éstos de productos vegetales completos, especialmente de fibras. Más tarde, algunas decenas de estudios testimoniales y un pequeño número de estudios en serie han sugerido, en su gran mayoría, la existencia de una posible correlación entre un régimen rico en fibras y pobre en proteínas y lípidos animales y una menor incidencia de dicho cáncer. Sobre esta base la hipótesis no es unánime, al menos drásticamente formulada: algunos autores subrayan el carácter a veces contradictorio de los resultados obtenidos en las experiencias realizadas en animales y en los datos epidemiológicos (alguno de los cuales pueden considerarse sesgados). Algunos autores ponen de manifiesto el hecho de que numerosas encuestas podrían ser más válidas si se tuviera en cuenta el conjunto de valores nutricionales y no solamente las fibras: alimentación rica en vegetales (es decir, en fibras y en «micronutrientes», *e.g.* lignanos, compuestos azufrados) y más pobres en factores promotores (especialmente lípidos). Otros autores señalan –lo cual es lógico– que estas contradicciones pueden deberse a la heterogeneidad estructural de las «fibras». Los efectos protectores observados podrían deberse a las fibras insolubles de los cereales que ejercen efectos directos: adsorción de ácidos biliares (de los que se sospecha son promotores de la carcinogénesis cólica) y de cancerígenos hidrófobos –lo que se ha demostrado *in vitro* y, en algunos casos, en animales–, dilución de toxinas por aumento del volumen fecal, aceleración del tránsito. También se deben considerar los efectos indirectos: modificaciones en el metabolismo bacteriano, papel de los productos de degradación, sobre todo de ácidos que disminuyen el pH del colon (lo que insolubiliza a los ácidos biliares) y que ejercen una acción compleja sobre las células cólicas. Pese a las divergencias de interpretación y el carácter hipotético del mecanismo de acción, que abre un debate sobre el interés de un suplemento sistemático de fibras en la dieta, los expertos recomiendan que es conveniente fomentar una alimentación que comprenda una proporción mayor de legumbres, frutos y cereales ricos en fibras.

• **Acciones metabólicas**

Los trabajos publicados tratan fundamentalmente de las interacciones entre las fibras y las sales minerales, entre las fibras y la colesterolemia y entre las fibras y la glucemia*. La influencia de las fibras sobre la asimilación de los minerales es comple-

* Aunque las fibras disminuyen la digestibilidad de las proteínas, ello no tiene consecuencias importantes habida cuenta de la gran (demasiada) riqueza proteica de los regímenes alimenticios de nuestros países industrializados.

ja: por una parte los polisacáridos ácidos pueden retener cationes, por otra, productos como el salvado son ricos en sales minerales (pero son poco absorbibles –antes de la cocción– por el hecho de su combinación con el ácido fítico). Globalmente los especialistas estiman «poco verosímil que una alimentación rica en fibras produzca déficit de minerales».

El consumo diario de fibras solubles (entre 6 y 40 g de pectina, 100-150 g de alubias, 10-30 g de zaragatona o de guar) o insolubles (25-100 g de salvado) disminuye el colesterol (–10%) y el LDL-colesterol (–10 a –14% según la colesterolemia inicial): el análisis, publicado en 1994, de 77 estudios realizados con estos productos muestra que poseen casi siempre un efecto favorable sobre estas dos constantes (en un 88 y 84% de los estudios realizados respectivamente) y que esta acción es independiente de la disminución del aporte diario en grasas y colesterol alimenticios. Por el contrario no se ha observado una disminución marcada de la trigliceridemia y del HDL-colesterol. En animal, se ha demostrado que el efecto varía según la naturaleza de las fibras –es mínimo en el salvado, máximo en la zaragatona que es más eficaz que las gomas de avena y guar– y que se acompaña de un elentecimiento en la aparición de lesiones ateromatosas. En el hombre, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos ponen de manifiesto que el aporte regular de fibras ejerce un efecto positivo en la prevención de enfermedades coronarias.

¿Cómo actúan las fibras? La viscosidad de las fibras solubles actúa negativamente sobre el transporte y el metabolismo del colesterol: al formar un gel, las fibras tendrían un efecto secuestrador de diversas moléculas, especialmente esteroides y ácidos biliares*. Estos últimos, al estar menos disponibles, disminuyen la formación de las micelas necesarias para la absorción de los lípidos; por otra parte, al ser menos reabsorbidos, se sintetizan en mayor cantidad a partir del colesterol –consecuencia del retrocontrol–. También pueden intervenir otros mecanismos: así en el caso del salvado, se ha mencionado la inhibición de la lipasa pancreática. Igualmente se supone que existe una inhibición de la síntesis hepática de colesterol por ácidos grasos de cadena corta que se liberan por la degradación bacteriana de las fibras en el colon.

Igualmente, estudios epidemiológicos han demostrado que en países en desarrollo, donde el consumo de productos procedentes de cereales es elevado, disminuye en gran medida la prevalencia de la diabetes. Diversos estudios sobre diabéticos han confirmado que un suplemento en fibras solubles (de la goma guar o de pectinas) disminuye la velocidad de la absorción intestinal de glucosa. Aunque este efecto es claro después de una comida con glucosa y con una elevada dosis de fibras, los resultados producidos en estudios prolongados en el tiempo son contradictorios o de difícil interpretación. En el caso más favorable, el suplemento en fibras solubles posee un efecto muy limitado sobre la glucemia de los diabéticos (pero una alimentación rica en polisacáridos com-

* Se produce en este caso un mecanismo de la misma naturaleza que el mencionado para explicar el modo de acción de las resinas sintéticas básicas (colestiramina, DCI) que inhiben el ciclo entero-hepático de los ácidos biliares y aumentan su eliminación fecal.

plejos posee al menos la ventaja de disminuir el aporte energético realizado por los lípidos y las proteínas que pueden agravar los efectos secundarios del diabético). Como en el caso anterior, pueden proponerse varios mecanismos de acción para explicar la actividad sobre la reabsorción intestinal de la glucosa: consecuencia de la aceleración del tránsito, de una alteración de los movimientos de convección del agua y de la glucosa en el intestino, de una disminución de la absorción por la mucosa intestinal, de una mayor accesibilidad de la α -amilasa a su sustrato, de una variación de la actividad de los factores que regulan la actividad secretora y la motilidad, etc.

E. Ensayos: determinación de las fibras alimenticias

Se han propuesto numerosísimos métodos para determinar el contenido en fibras de un vegetal: métodos gravimétricos químicos que utilizan detergentes ácidos y neutros y que proporcionan un residuo de fibra cuya composición varía según el protocolo; métodos gravimétricos enzimáticos que dan un valor global, métodos directos, etc. El método oficial (para los productos del salvado) consiste en determinar la suma de las masas de fibras alimenticias solubles e insolubles. Su principio es el siguiente: la muestra a analizar se deslipida (éter dietílico) y el almidón, gelatinizado en autoclave, se hidroliza por incubación en presencia de amiloglucosidasa. Otro tratamiento enzimático (tripsina) elimina las proteínas. Se procede a continuación a la pesada del residuo seco (fibras insolubles) y del precipitado obtenido por adición de etanol al sobrenadante procedente de la acción de la amiloglucosidasa (fibras solubles). El resultado final tiene en cuenta los elementos minerales (calcinación) y las proteínas no hidrolizadas residuales.

F. Empleos de las fibras alimenticias

Formas de empleos. Las harinas de panadería son muy pobres en fibras, tanto más cuanto menor sea el nivel de cernido (o de extracción, i.e., la proporción de la almendra extraída). Existen sin embargo en el mercado harinas con gran tasa de extracción (pan integral) y harinas enriquecidas en salvado (pan con salvado).

Las formas más frecuentemente utilizadas en dietética son los productos de galletería enriquecidos en fibras (bizcochos, galletas). Se puede igualmente recurrir a formas galénicas, por ejemplo granulados, comprimidos, etc.

Indicaciones. La utilización principal es la normalización del tránsito intestinal; las fibras procedentes de cereales (salvado grueso), tienen un gran poder de absorción de agua y son poco fermentables, parecen en este caso preferibles a las fibras solubles que son en ocasiones fuente de flatulencias: 10-20 g/día en 2-3 tomas acompañadas de un aporte hídrico suficiente; el aumento de la dosis se hará preferiblemente de manera progresiva y el tratamiento, asociado a medidas higieno-dietéticas elementales. Se recomienda no utilizar estos productos en niños pequeños sin conocimiento médico.



***Taraxacum officinale* Weber**

Los productos a base de fibras se utilizan igualmente en los regímenes de adelgazamiento: las fibras no participan en el aporte energético y, al diluir los nutrientes ingeridos, permiten obtener más rápidamente una sensación de saciedad.

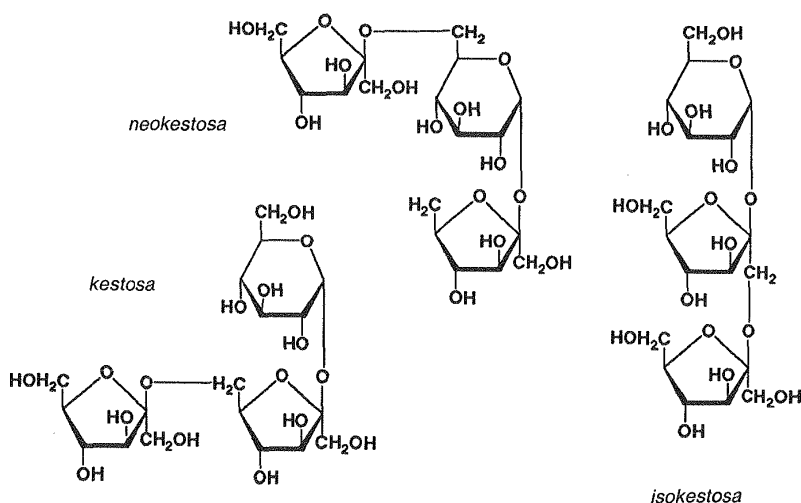
Las demás utilizaciones se relacionan con el establecimiento de regímenes, especialmente de los diabéticos: en este caso las fibras se asocian frecuentemente a un régimen hipocalórico en el que lo esencial del aporte energético está cubierto por polisacáridos del tipo almidón.

Más generalmente, las recomendaciones nutricionales actuales sugieren aumentar la proporción de alimentos ricos en fibras en nuestra alimentación: el aporte cotidiano en fibras es de 20-25 g en la mayoría de los países industrializados aunque parece deseable un aporte de 35 g.

4. FRUCTANAS

Las fructanas son polímeros de fructosa unidas por un enlace β -(2 \rightarrow 1) con una molécula de glucosa terminal: se puede considerar que son los homólogos superiores de la sacarosa. Como el almidón constituyen una forma de almacenamiento del carbono fijado en la fotosíntesis; se encuentra exclusivamente a nivel vacuolar.

Estos polímeros son bastante frecuentes en los vegetales, acumulándose sobre todo en una decena de familias: inulinas de Dicotiledóneas, principalmente de Asteraceae, Boraginaceae, y Campanulaceae, fleína y fructanas ramificadas de Monocotiledóneas, en particular de Poaceae y Liliaceae. Habitualmente se concentran en los órganos subterráneos (raíces, bulbos, tubérculos, rizomas) y su contenido, variable según la estación, puede ser importante (50% o más).



En las fructanas de tipo inulina (Asteraceae, Boraginaceae) la unidad básica es un motivo $\beta(2\rightarrow1)$ -D-fructofuranosílico (el primer término de la serie es el trisacárido isokestosa).

En las fructanas de tipo fleina (Poaceae), la unidad básica es un motivo $\beta(2\rightarrow6)$ -D-fructofuranosílico y el primer término de la serie es la kestosa. Las fructanas ramificadas (neokestosa y homólogos superiores sin glucosa en el extremo de la cadena) son más raras (por ejemplo en *Asparagus officinalis* L.).

Las fructanas, polímeros muy flexibles (poseen en efecto tres enlaces entre los ciclos: C-C-O-C en lugar de C-O-C que se encuentran en la mayoría de los polisacáridos), son levóginas y no reductoras, muy solubles en agua caliente y muy sensibles a la hidrólisis ácida. El grado de polimerización, frecuentemente bastante bajo (de 10 en el ajo y cebolla a 250 en algunas Poaceae), varía según la especie y estado fisiológico: las denominaciones específicas (inulina, triticina, asparagosa) no designan generalmente más que una mezcla de homólogos de GP diferentes en una serie determinada (kestosa, isokestosa).

La inulina (¡las inulinas!) inyectada por vía intravenosa no se metaboliza y no se fija a las proteínas plasmáticas. Se elimina por vía renal, no se excreta ni absorbe a nivel tubular, se filtra a nivel glomerular; aumenta la presión osmótica del líquido tubular. Puede ser interesante para la exploración de la función renal.

Administrada por vía oral, llega a nivel del colon sin ser absorbida ni degradada.

Drogas con inulina. Algunas drogas tradicionalmente utilizadas en medicina popular se caracterizan por su riqueza en inulina. Se presentan como diuréticas pero su actividad (que no siempre ha sido objeto de trabajos experimentales y menos de ensayos clínicos) no está claramente atribuida a tal o cual de sus constituyentes.

● **ACHICORIA, *Cichorium intybus* L., Asteraceae**

Se cultivan variedades mejoradas de esta especie con vistas a la producción de raíces, utilizadas, después de la torrefacción a 130-140°, como sucedáneo del café (peladuras, polvos instantáneos, extractos). Esta Asteraceae, frecuente en los bordes de los caminos y en los lugares incultos se identifica fácilmente por sus capítulos terminales y axilares de flores azules todas liguladas.

La raíz de achicoria es especialmente rica en inulina (50-60% de la droga seca). Debe su amargor a lactonas sesquiterpénicas. Tradicionalmente es utilizada por vía oral: 1° como colerético y colagogo; 2° para facilitar las funciones de eliminación renales y digestivas; 3° para favorecer la eliminación renal de agua; 4° como coadyuvante de regímenes de adelgazamiento; 5° en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como: hinchamiento epigástrico, digestiones lentas, eructos, flatulencias [Note Expl., 1998].

Desde septiembre de 1995, los fructo-oligosacáridos se pueden utilizar en Francia con el nombre de «fibras alimenticias». Estas fibras solubles se obtienen a partir de la achicoria y de la patata; otros fabricantes recurren a una síntesis enzimática a partir de sacarosa. En tecnología alimenticia, los derivados de la inulina son sustitutos de la sacarosa; con ellos se pueden obtener cremas en las que se reproduce la textura y la sensación al paladar de las grasas.

● **DIENTE DE LEÓN**, *Taraxacum officinale* Weber, Asteraceae

Caracteriza a esta planta herbácea, vivaz muy común en las praderas, en los jardines y sobre el borde de los caminos, el poseer una raíz robusta pivotante, hojas basales dispuestas en roseta y profundamente divididas en lóbulos desiguales triangulares, con capítulos solitarios de flores amarillas y achenios coronados de finos penachos.

La raíz de diente de león es especialmente rica en potasio, fructosa e inulina: el contenido en fructosa es máximo en primavera, mientras que el contenido en inulina llega al 40% en otoño. El amargor de todas las partes de la planta se debe a lactonas sesquiterpénicas (eudesmanólidos y germacranólido: tetrahidro - ridentina, glucósidos del taraxacolido y del ácido taraxínico). La droga también contiene alcoholes triterpénicos pentacíclicos (taraxasterol, pseudotaraxasterol, sus acetatos y sus derivados hidroxilados [arnidiol, faradiol]) y esteroides. Las hojas contienen asimismo flavonoides.

Los datos farmacológicos sobre esta droga son casi inexistentes (diurética en ratas). En base a la tradición las raíces y las hojas se utilizan en Francia por vía oral [Note Expl., 1998] como colerética y colagoga y para favorecer la eliminación renal de agua; la raíz puede también reivindicar la siguiente indicación «tradicionalmente utilizada para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva». En Alemania, la Comisión E señala que la planta, colerética, diurética y estimulante del apetito se utiliza en casos de hinchamientos y flatulencias, de trastornos de la secreción biliar y de pérdida de apetito. En ausencia de consejo médico, se encuentra contraindicada en casos de litiasis.

Aparentemente desprovista de toxicidad, el diente de león puede inducir a veces dermatitis alérgicas (de contacto); es una reacción cruzada con otras Asteraceae con lactonas sesquiterpénicas

Drogas con fructanas diferentes de la inulina

Se puede citar aquí una Poaceae, la pequeña grama, *Elytrigia repens* (L.) Desv. Ex Nevski (= *Elymus repens* [L.] Gould (= *Agropyrum repens* [L.] P. Beauv.), cuyo rizoma desprovisto de las raíces adventicias (Ph. Eur, 3ª ed., add. 1999) puede reivindicar indicaciones (tradicionales) de la misma naturaleza que las drogas con inulina mencionadas anteriormente: favorecer la eliminación renal de agua; favorecer las funciones de eliminación urinaria y digestiva; como coadyuvante en regímenes de adelgazamiento [Note Expl., 1998].

Este rizoma contiene del 3 al 10% de fructanas. Los demás constituyentes conocidos son un mucílago, polioles y una pequeña cantidad de aceite esencial (0,2 ml/kg) y cumaratos de alcanoles. La droga se considera rica en sales minerales.

Se puede también citar el espárrago (*Asparagus officinalis* L., Liliaceae) inscrito en la Farmacopea francesa (10ª edición) y cuyas raíces y rizomas se consideran susceptibles de favorecer la eliminación renal de agua. Se conoce mal su composición: además de fructanas contiene saponósidos con genina esteroídica que en parte podrían justificar la mencionada actividad.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Anderson, J.W. (1995). Dietary Fibre, Complex Carbohydrate and Coronary Artery Disease, *Can. J. Cardiol.*, **11**, suppl. G, 55G-62G.
- Demigné, C. et Rémésy, C. (1993). Le rôle des aliments végétaux riches en fibres dans la nutrition préventive, *Méd. Hyg.*, **51**, 2822-2832.
- Ferguson, L.R. et Harris, P.J. (1996). Studies on the Role of Specific Dietary Fibres in Protection against Colorectal Cancer, *Mutation Res.*, **350**, 173-184.
- Glore, S.R., van Treeck, D., Knehans, A.W. et Guild, M. (1994). Soluble Fiber and Serum Lipids: A Literature Review, *J. Am. Diet. Assoc.*, **94**, 425-436.
- Le Marchand, L., Hankin, J.H., Wilkens, L.R., Kolonel, L.N., Englyst, H.N. et Lyu, L.-C. (1997). Dietary Fiber and Colorectal Cancer Risk, *Epidemiology*, **8**, 658-665.
- Meflah, K., Cherbut, C., Riboli, E., Kaaks, R. et Corpet, D. (1996). Fibres alimentaires et cancer colorectal, in « Alimentation et cancer », (Riboli, E., Decloître, F. et ColletRibbing, C., eds.), chap. **22**, p. 402-424, Tec & Doc - Lavoisier, Paris.
- Morrison, W.R. et Karkalas, J. (1990). Starch, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 2: Carbohydrates », (Dey, P.M., éd.), p. 323-352, Academic Press, Londres.
- Nagengast, F.M., van den Ban, G., Ploemen, J.P., Leenen, R., Zock, P.L., Katan, M.B., Hectors, M.P.C., de Haan, A.F.J. et van Tongeren, J.H.M. (1993). The Effect of a Natural High-fibre Diet on Faecal and Biliary Bile Acids, Faecal pH and Whole-gut Transit in Man. A Controlled Study, *Eur. J. Clin. Nutr.*, **47**, 631-639.
- Nuttall, F.Q. (1993). Dietary Fiber in the Management of Diabetes, *Diabetes*, **42**, 503-508.
- Onwuene, I.C. et Charles, W.B. (1994). Tropical Root and Tuber Crops - Production, perspectives and future prospects, FAO, Rome.
- Stahl, B., Linos, A., Karas, M., Hillenkamp, F. et Steup, M. (1997). Analysis of Fructans from Higher Plants by Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry, *Anal. Biochem.*, **246**, 195-204.
- Williams, C.L., éd. (1995). The Role of Dietary Fiber in Childhood, Proceedings of a Conférence Held on May 24, 1994 in New York, *Pediatrics*, **96**, suppl., 985-1027.

polisacáridos de vegetales superiores

Polisacáridos heterogéneos

1. Generalidades: gomas y mucílagos	90
2. Gomas (exudados)	90
goma de <i>Sterculia</i>	91
goma arábica	93
goma tragacanto	97
goma ghatti	99
3. Polisacáridos derivados de la manosa: «mucílagos neutros»	99
algarrobo	100
guar	101
konjac	103
alholva	103
4. Polisacáridos heterogéneos ácidos: «mucílagos ácidos»	106
A. Plantaginaceae con mucílagos	106
zaragatona	109
ispagula	109
otros llantenos	110
B. Polisacáridos de Malvales	111
malva, altea	111
tilo	113
C. Otras drogas con «mucílagos»	117
lino	117
membrillo	118
5. Pectinas	118
6. Bibliografía	121

- Roberts, D.C.K., Truswell, A.S., Bencke, A., Dewar, H.M. et Farmakalidis, E. (1994). The Cholesterol-lowering Effect of a Breakfast Cereal Containing Psyllium Fibre, *Med. J. Aust.*, **161**, 660-664.
- Sprecher, D.L., Harris, B.V., Goldberg, A.C., Anderson, E.C., Bayuk, L.M., Russell, B.S., Crone, D.S., Quinn, C., Bateman, J., Kuzmak, B.R. et Allgood, L.D. (1993). Efficacy of Psyllium in Reducing Serum Cholesterol Levels in Hypercholesterolemic Patients on High- or Low-fat Diets, *Ann. Intern. Med.*, **119**, 545-554.

Tilo

- Buchbauer, G. et Jirovetz, L. (1992). Ätherisches Lindenblütenöl - Aromastoffanalyse, *Dtsch.-Apoth. Ztg.*, **132**, 748-750.

Lino

- Cui, W., Mazza, G. et Biliaderis, C.G. (1994). Chemical Structure, Molecular Size Distributions, and Rheological Properties of Flaxseed Gum, *J. Agric. Food Chem.*, **42**, 1891-1895.
- Phipps, W.R., Martini, M.C., Lampe, J.W., Slavin, J.L. et Kurzer, M.S. (1993). Effect of Flax Seed Ingestion on the Menstrual Cycle, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **77**, 1215-1219.
- Prasad, K. (1997). Dietary Flax Seed in Prevention of Hypercholesterolemic Atherosclerosis, *Atherosclerosis*, **132**, 69-76.
- Kobaisy, M., Oomah, B.D. et Mazza, G. (1996). Determination of Cyanogenic Glycosides in Flaxseed by Barbituric Acid-pyridine, Pyridine-pyrazolone, and High-performance Liquid Chromatography Methods, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 3178-3181.
- Thompson, L.U., Seidl, M.M., Rickard, S.E., Orcheson, L.J. et Fong, H.H.S. (1996). Antitumorigenic Effect of a Mammalian Lignan from Flaxseed, *Nutr. Cancer*, **26**, 159-165.

Pectinas

- O'Neill, M., Albersheim, P. et Darvill, A. (1990). The Pectic Polysaccharides of Primary Cell Walls, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 2 : Carbohydrates », (Dey, P.M., éd.), p. 415-441, Academic Press, Londres.
- Thakur, B.R., Singh, R.K. et Handa, A.K. (1997). Chemistry and Uses of Pectin - A Review, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **37**, 47-73.

Lípidos vegetales: generalidades

1. Generalidades	123
2. Triacilglicerolos	124
A. Estado natural, localización	124
B. Estructura de los triacilglicerolos	124
C. Propiedades de los glicéridos y de los ácidos grasos	129
3. Obtención de los aceites	129
4. Control de drogas con lípidos: ensayos de aceites	131
A. Generalidades	131
B. Farmacopea y aceites	134
5. Bibliografía	136

1. GENERALIDADES

Los lípidos son sustancias naturales, ésteres de ácidos grasos y de un alcohol o de un poliol. Son constituyentes de estructuras celulares como los fosfo- y glicolípidos de membranas, elementos de revestimiento como ceras o cutinas, también constituyen sustancias de reserva, fuente de energía celular.

Los lípidos —se denominan también «cuerpos grasos»— son sustancias hidrófobas y a veces anfífilas, solubles en los disolventes orgánicos apolares o poco polares, no volátiles: se habla de «fijos», en contraposición a aceites «esenciales».

Se distinguen habitualmente:

- lípidos simples, ésteres de ácidos grasos y de un alcohol que puede ser:
 - glicerol, constituyente de *triacilglicerolos* o *triglicéridos*;
 - alcohol alifático de elevada masa molecular, constituyente de *céridos*;

– lípidos complejos: fosfolípidos, glicolípidos. Desempeñan un papel fundamental en los organismos vivos, en particular como constituyentes de las membranas pero, a excepción de las lecitinas, no poseen en la actualidad aplicación farmacéutica o industrial, por lo que no se mencionarán.

De la misma forma –y como para las osas– no se abordará el origen biosintético de los lípidos, su catabolismo, sus interconversiones metabólicas, ni las propiedades fundamentales que los caracterizan y que dependen del dominio estricto de la bioquímica. Teniendo en cuenta su utilización en farmacotecnia y sus diversas aplicaciones (dietética, cosmética, industria agroalimentaria, etc.) citaremos los aceites vegetales –la Farmacopea habla de aceites *grasos* (!)– después de recordar algunas nociones generales de los triacilgliceroles que los constituyen.

2. TRIACILGLICEROLES (TRIGLICÉRIDOS)

A. Estado natural, localización

Los triacilgliceroles se encuentran prácticamente ausentes en los órganos vegetativos (hojas). Se almacenan en forma de inclusiones oleosas –oleosomas originarios del retículo endoplasmático– que, a veces, confluyen en gran acúmulo en las células de los tejidos de reserva; esto es cierto especialmente a nivel de las semillas donde pueden llegar a representar más del 50% de la masa seca. El contenido en triglicéridos de las semillas aumenta a lo largo de la maduración hasta que, paralelamente, desaparecen los fosfolípidos y los glicolípidos de los tejidos seminales jóvenes. Excepcionalmente la semilla puede acumular ésteres de ácidos grasos y alcoholes alifáticos de cadena larga en vez de triacilgliceroles (*cf.* jojoba). Aunque es menos frecuente, hay frutos que concentran triacilgliceroles en su pericarpio: aceituna, aguacate, baya de laurel, etc.

B. Estructura de los triacilgliceroles

Son triésteres de un triol, el glicerol, y de ácidos grasos, es decir de ácidos carboxílicos alifáticos, de longitud variable y que tienen normalmente un número par de átomos de carbono.

Naturaleza de los ácidos grasos. La gran mayoría de los ácidos grasos vegetales se dividen en dos grupos: ácidos grasos saturados y sus homólogos insaturados. En los dos grupos, los más frecuentes poseen 16 o 18 átomos de carbono.

Ácidos grasos saturados. Son raros en los vegetales los ácidos grasos de menos de 12 átomos de carbono: se encuentran –sobre todo los ácidos con C_8 y C_{10} – en los triglicéridos de las semillas de las palmeras, principalmente constituidos por ácido láurico y mirístico. Hasta C_{14} , los ácidos grasos se encuentran raramente en cantidad importante: manteca de laurel (C_{12}), manteca de nuez moscada (C_{14}). Los ácidos grasos

cuya cadena lleva 20 átomos de carbono o más son igualmente poco frecuentes: con excepción del aceite de cacahuete, no representan normalmente cada uno de ellos más del 0,5% de los ácidos grasos constitutivos de los aceites. El ácido palmítico es el constituyente saturado mayoritario en los aceites vegetales.

Ejemplos:

C _{6:0}	:	ácido hexanoico	=	ácido caproico
C _{8:0}	:	ácido octanoico	=	ácido caprílico
C _{10:0}	:	ácido decanoico	=	ácido cáprico
C _{12:0}	:	ácido dodecanoico	=	ácido láurico
C _{14:0}	:	ácido tetradecanoico	=	ácido mirístico
C _{16:0}	:	ácido hexadecanoico	=	ácido palmítico
C _{18:0}	:	ácido octadecanoico	=	ácido esteárico
C _{20:0}	:	ácido eicosanoico	=	ácido araquídico
C _{22:0}	:	ácido docosanoico	=	ácido behénico
C _{24:0}	:	ácido tetracosanoico	=	ácido lignocérico
C _{26:0}	:	ácido hexacosanoico	=	ácido cerótico
C _{28:0}	:	ácido octacosanoico	=	ácido montánico
C _{30:0}	:	ácido triacontanoico	=	ácido melísico

Ácidos grasos insaturados. Los más abundantes son los C₁₈, la configuración de la (o de las) insaturación (es) sigue la regla general Z* y, en las moléculas poliinsaturadas, los dobles enlaces se suceden según un motivo 1,4-diénico**.

* Los ácidos grasos *trans*, presentes en la leche, mantequilla y grasas animales –se forman a través de una hidrogenación ruminal–, aparecen en grasas vegetales por isomerización que ocurre después de hidrogenación (margarinas). La dieta alimenticia aporta entre 8 y 10 g/día y persiste la interrogación sobre su inocuidad. Cf.: Are *Trans* Fatty Acids a Serious Risk for Disease? Discussion (1997). *Am. J. Clin. Nutr.*, **66**, suppl., 1018S-1019S, así como los artículos de A. Ascherio, A. y W.C. Willett: Health Effects of *Trans* Fatty Acids (pág. 1006S-1010S), y de S. Shapiro: Do *Trans* Fatty Acids Increase the Risk of Coronary Artery Disease? A Critique of the Epidemiologic Evidence (pág. 1011S-1017S).

** Observaciones sobre la nomenclatura. Los ácidos grasos no escapan a la regla general: el carbono del carboxilo es el número 1, las insaturaciones y sustituyentes eventuales se nombran según las reglas clásicas. Sin embargo, los especialistas en lípidos (sobre todo fisiólogos y nutriólogos) utilizan frecuentemente una nomenclatura de tipo «n-x» donde x es el número de átomos de carbono entre el doble enlace distal y el metilo en el extremo de la cadena. Esta nomenclatura resalta mejor las analogías estructurales de una serie. Así, el ácido linoleico es un ácido de C₁₈, n-6, los ácidos α- y γ-linolénicos son respectivamente n-3 y n-6. Se habla también de ácidos grasos ω-6 u ω-3 y de familia ω-6 u ω-3, el carbono del metilo terminal sería ω (respecto al C-2, que es α); ej.: ácido linoleico, ácido γ-linolénico y ácido araquidónico son ω-6. En la práctica, se abrevia frecuentemente la designación de los ácidos grasos caracterizando sencillamente el número de carbonos y el de insaturaciones, los dos números están separados por « : » (ej.: C_{18:1}). Hay que precisar además el lugar de las insaturaciones (ej.: C_{18:2} Δ^{9, 12}) o C_{18:2} (9, 12).

Ejemplos (de la serie C₁₈):

C _{18:1}	:	ácido 9- octadecanoico	=	ácido oleico
C _{18:2}	:	ácido 9, 12-octadecadienoico	=	ácido linoleico
C _{18:3}	:	ácido 9, 12, 15-octadecatrienoico	=	ácido α -linolénico

Menos frecuentes son los ácidos insaturados de cadena corta ($\leq C_{16}$) o de cadena que cuente con 20 o más carbonos:

C _{14:1}	:	ácido 9-tetradecenoico	=	ácido miristoleico
C _{16:1}	:	ácido 9-hexadecanoico	=	ácido palmitoleico
C _{20:1}	:	ácido 9-eicosenoico	=	ácido gadoleico
C _{22:1}	:	ácido 13-docosenoico	=	ácido erúico

Los isómeros de posición de los anteriores son igualmente poco frecuentes:

C _{18:1}	:	ácido 6- octadecenoico	=	ácido petroselinico
C _{18:1}	:	ácido 11-octadecenoico	=	ácido <i>cis</i> -vacénico
C _{18:3}	:	ácido 6, 9,12-octadecatrienoico	=	ácido γ -linolénico

Algunos son excepcionales:

C _{20:4}	:	ácido 5,8,11,14-octadecatetraenoico	=	ácido araquidónico
-------------------	---	-------------------------------------	---	--------------------

Otros ácidos grasos insaturados. Junto a estos ácidos grasos «clásicos» se conocen numerosísimas estructuras particulares, en general restringidas en su distribución a un género, a una familia o a un grupo de familias. Ejemplo: las insaturaciones habitualmente *Z* pueden ser *E* (ej.: ácido eleostearico, C_{18:3} (9*Z*,11*E*,13*E*)); una de las insaturaciones puede ser un triple enlace (ácido crepenfínico). Pueden llegar a tener hasta seis insaturaciones y éstas pueden ser conjugadas (ácidos grasos alénicos, ej.: ácido parinárico, C_{18:4} (9*E*,11*E*,13*E*,15*E*));

Ácidos grasos oxidados. El ácido graso puede estar oxidado:

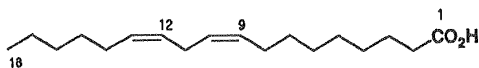
- ácidos grasos cetónicos como el ácido licánico de los aceites de Chrysobalanaceae (*Licania*, *Couepia*), especialmente el aceite de «oitica» del Brasil (ácido 4-oxo-9*E*,11*Z*,13*Z*-octadecatrienoico);
- ácidos grasos hidroxilados (ácido ricinoleico = 12-hidroxi-9*Z*-octadecenoico, ácido lesquerólico = 14-hidroxi-11*Z*-eicosenoico);
- epoxi-ácidos grasos (ácido vernólico, en C_{18:1} (9) epoxi-12,13).



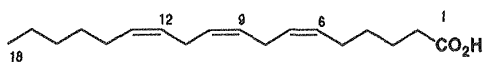
ácido oleico

 $C_{18:1}$ (9)

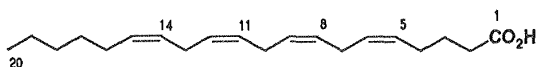
ácido erúico

 $C_{22:1}$ (13)

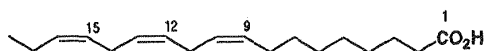
ácido linoleico

 $C_{18:2}$ (9, 12)

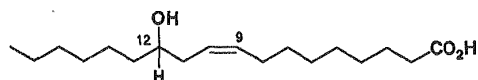
ácido γ-linolénico

 $C_{18:3}$ (6, 9, 12)

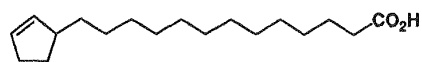
ácido araquidónico

 $C_{20:4}$ (5, 8, 11, 14)ácidos $n-6$ = $\omega-6$ 

ácido α-linolénico

 $C_{18:3}$ (9, 12, 15)ácido $n-3$ = $\omega-3$ 

ácido ricinoleico



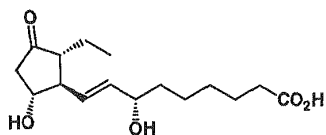
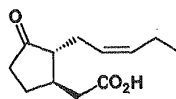
ácido chaulmoógrico



ácido estercúlico



ácido crepenínico

ácido ciclopentánico, aislado de *Lemna minor*

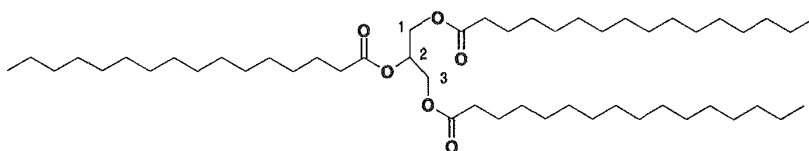
ácido jasmónico

Ácidos grasos ciclados. En algunos casos la cadena carbonada se encuentra parcialmente ciclada: ácidos grasos ciclopropánicos y ciclopropénicos de las Sterculiaceae (ácidos malvático y estercúlico) o del aceite de las semillas de lichi (*Litchi sinensis* Sonn., Sapindaceae), ácidos grasos ciclopenténicos de las Flacourtiaceae*.

También se conocen estructuras ciclopentánicas hidroxiladas que se asemejan a las de las prostaglandinas de los organismos animales. Algunas de estas moléculas –como ocurre con el ácido (-)-jasmónico y sus derivados– con propiedades hormonales, son reguladoras del crecimiento vegetal.

Estructura de los ésteres del glicerol. Un triacilglicerol (triglicérido) puede ser homogéneo o heterogéneo, según que las moléculas de los ácidos grasos que esterifican las tres funciones alcoholílicas del glicerol sean idénticas o diferentes. En general, los triacilgliceroles son heterogéneos y un aceite vegetal es una mezcla compleja de triésteres. Es preciso señalar sin embargo que los ácidos grasos saturados esterifican preferentemente la función alcohol primaria (posiciones α y α') del glicerol y que los ácidos grasos insaturados esterifican principalmente su función alcohol secundaria (posición β).

La nomenclatura oficial de los triacilgliceroles sustituye las denominaciones clásicas α , α' y β por la numeración 1, 2, 3 de los carbonos del D-glicerol representado según la convención de Fischer, alcohol secundario a la izquierda, C-1 encima y C-3



triacilglicerol: tripalmitato

* Estos ácidos (ácido chaulmoógrico [= ácido 13-ciclo-2-pentenil-*n*-tridecanoico], ácido hidnocárpico, ácido górrico) son constituyentes de los triglicéridos de los aceites de chaulmoogras utilizados antes del descubrimiento de las sulfonas, en el tratamiento de la lepra. Se preparaban a partir de las semillas de Flacourtiaceae de la India y de la península Indochina (*Hydnocarpus kurzii* [King] Warb., *H. Anthelminthica* Pierre ex Lanessan y otras spp.). Se encuentran también en semillas de especies africanas (*Caloncoba echinata* [Oliver] Gilg.) y sudamericanas (*Carpotroche brasiliensis* Endl.). Cf. Norton, S.A. (1994). Useful Plants of Dermatologic. I. *Hydnocarpus* and Chaulmoogra, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **31**, 683-686.

Las Flacourtiaceae no son utilizadas en Francia, a no ser la *Aphloia madagascariensis* Clos., que se considera diurética y que figura todavía en un pequeño número de especialidades. Las hojas de esta *Aphloia* contienen una tetrahidroxixantona, taninos y saponósidos, ésteres en C-28 de ácidos urs-12-en-28-oicos hidroxilados. Dijoux, M.-G., Lavaud, C., Massiot, G., Le Men-Olivier, L. y Sheeley, D.M. (1993). A Saponin from Leaves of *Aphloia madagascariensis*, *Phytochemistry*, **34**, 497-499.

debajo. Se numeran seguidamente los radicales recurriendo, por comodidad, a las denominaciones usuales (ej.: 1-palmitil-2-oleil-3-esterilglicerol, 1,3-dipalmitil-2-linoleilglicerol). En la práctica, se admite recurrir a una simbología reducida: los precedentes ejemplos se convierten en POS, PLP.

C. Propiedades de los glicéridos y de los ácidos grasos

Los triacilgliceroles son solubles en los disolventes orgánicos, e incluso en acetona, lo que les diferencia de los fosfolípidos. Tratados por un hidróxido alcalino, liberan una molécula de glicerol y tres moléculas de ácidos grasos: el índice de saponificación que se determina por este método informa sobre la longitud media de las cadenas (*vide infra*). Los triacilgliceroles de ácidos grasos insaturados se enrancian: dejados al aire libre, producen más o menos rápidamente malos olores. Este fenómeno está ligado a la peroxidación de los ácidos grasos insaturados: los peróxidos formados se pueden polimerizar —es el fin que se busca en las pinturas a base de aceite de lino u otros aceites secantes—, también se pueden romper produciendo aldehídos, cetonas y ácidos de olor desagradable.

A temperatura ambiente los ácidos grasos son líquidos si su cadena carbonada consta de menos de 10 átomos de carbono; en caso contrario son sólidos. Todos ellos son insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos. Los insaturados absorben en el ultravioleta lo que permite plantear su valoración. Por ser ácidos formarán sales: esto constituye la base de la industria de jabones y detergentes (sales alcalinas, sales de bases orgánicas). Por ser ácidos serán esterificables: la volatilidad de los esteres metílicos, mayor que la de los ácidos, permite su estudio por CG.

3. OBTENCIÓN DE LOS ACEITES

El principio de la obtención de aceites no ha variado desde la descripción de la obtención del aceite de oliva por Plinio o la, más antigua, prensa asiria para el aceite de sésamo, hasta las más modernas prensas de tornillo: la presión de la materia prima produce directamente el aceite. Los procedimientos actuales utilizan igualmente disolventes orgánicos y, en ambos casos, el aceite bruto se somete habitualmente a diversas operaciones de refinado.

Antes de proceder a la recuperación del aceite contenido en los órganos vegetales a tratar, se impone un control cuidadoso de la materia prima (elementos extraños, semillas deterioradas, etc.) y normalmente son necesarias operaciones preliminares, bien sean generales (lavado, secado) o específicas: lavado de las aceitunas, eliminación de la pelusa del algodón, descorticado del cacahuete, de la soja o del girasol.

- **Extracción por presión.** Generalmente se utilizan prensas de rosca con las que se obtiene mayor rendimiento en aceite que con las antiguas prensas hidráulicas: trabajan a una presión más elevada y, ventaja suplementaria, funcionan continuamente. Antes de ser prensadas, las semillas oleaginosas ricas en proteínas sufren una cocción a 90°C

que libera aceite al romper las estructuras celulares y coagular las proteínas. La cocción suele ir seguida de un secado rápido.

- **Extracción por disolventes.** Este tipo de extracción se puede aplicar tanto a las semillas intactas como a las desengrasadas parcialmente prensado. El disolvente –generalmente hexano (PE: 65°C) –se vierte sobre las semillas limpias, descortizadas y groseramente trituradas. Se recupera así una fase orgánica, disolución del aceite en el disolvente –la miscela– y una harina desengrasada embebida de disolvente. Las instalaciones industriales generalmente funcionan según un esquema de contracorriente. La proporción de recuperación del aceite varía del 95 al 99%.

- **Refinado del aceite bruto.** Los aceites brutos pueden contener agua, ácidos grasos libres, lecitinas, resinas, pigmentos (caroteno, clorofila), esteroides, ceras, sustancias olorosas y sápidas, así como a veces contaminantes externos (pesticidas). El refinado conlleva sucesivamente:

- demucilagínación (degomado). Se hace con el propósito de eliminar las lecitinas, proteínas y otros constituyentes que existen en el aceite en forma de dispersión coloidal. En la práctica se procede a una hidratación en caliente del aceite: los coloides forman un gel denso que se separa del aceite, más ligero. El gel se elimina y el aceite se deshidrata a vacío. En la mayoría de los casos, este tratamiento se reemplaza por inyección de ácido fosfórico al aceite calentado: después de neutralizar con hidróxido sódico precipitan los fosfolípidos;

- neutralización. Los ácidos grasos libres, siempre presentes en el aceite bruto, se neutralizan por hidróxido sódico diluido. El jabón que se forma (*soapstock* = pasta de neutralización) arrastra por adsorción una parte de las impurezas: colorantes, fenoles, esteroides, ceras, trazas metálicas y diversos productos de oxidación. El jabón y el hidróxido sódico en exceso se eliminan tras lavado con agua caliente;

- decoloración: por paso sobre tierras adsorbentes o sobre carbón activo. El agente decolorante se elimina por filtración.

- descerado. Los aceites brutos que contienen muchas ceras (girasol, maíz, algodón, etc.), se liberan de las mismas mediante enfriamiento (winterización): las ceras cristalizadas se eliminan por filtración;

- desodorización. Los aldehídos y cetonas responsables de los olores poco agradables de los aceites brutos se eliminan mediante inyección de vapor de agua en el aceite llevado a elevada temperatura ($> 200^{\circ}\text{C}$), y a vacío.

- **Tratamientos posteriores de los aceites.** Conciernen esencialmente a la industria agroalimentaria: hidrogenación, interesterificación, etc. (margarinería, consultar obras especializadas). En cualquier caso las tortas se recuperan, tratan (se elimina el disolvente) y, llegado el caso se destoxifican. Salvo empleos especiales, se destinan a la nutrición animal.

4. CONTROL DE DROGAS CON LÍPIDOS: ENSAYOS DE ACEITES

A. Generalidades

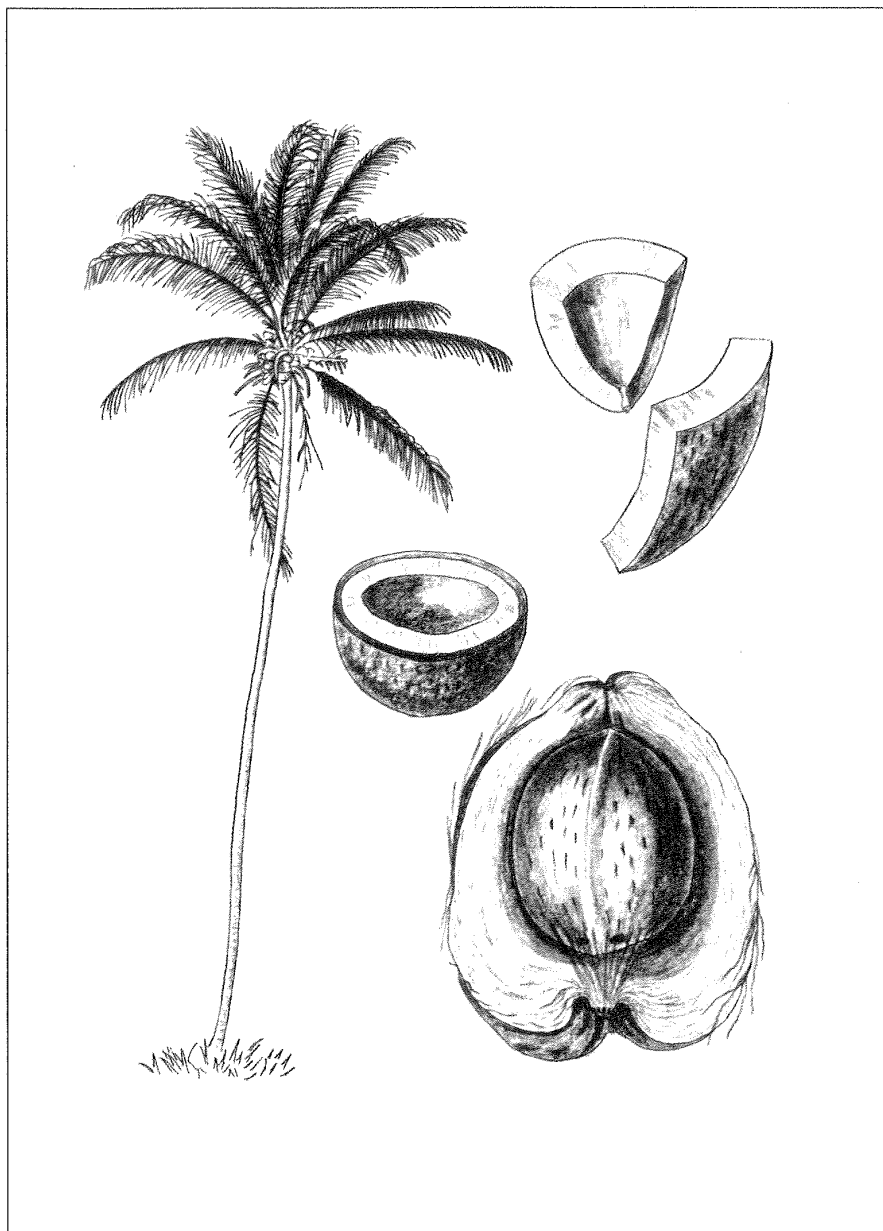
El control de las drogas con lípidos no es diferente del de otras drogas: verificación de la identidad y de la ausencia de falsificaciones, seguida de la determinación del contenido en aceite, constituye lo esencial del ensayo y no presenta importantes problemas*. En el caso del aceite en sí, el control es más complejo: la evaluación de la pureza pasa obligatoriamente por técnicas analíticas finas que permitan determinar la composición en ácidos grasos, la estructura glicerídica, la composición de la fracción insaponificable. El principio de los métodos empleados se expone y comenta en obras especializadas, los métodos están normalizados (AFNOR, AOCS, ISO) y su aplicación atañe en primer lugar a las industrias agroalimentarias: por lo que no se recordarán aquí más que algunos datos básicos.

- La determinación de la composición en ácidos grasos es fácil; se realiza sobre los ésteres metílicos obtenidos por metilación** después de saponificación o, más directamente, por metanolisis alcalina. Este método es con mucho el más utilizado para el análisis de grasas. En cromatografía isoterma, los ésteres de ácidos grasos se identifican por su «longitud de cadena equivalente», *i.e.* la longitud de la cadena grasa saturada que tendría, en las mismas condiciones de trabajo, el mismo volumen de retención que el ácido graso estudiado. Este valor se deduce de la relación existente entre el logaritmo del volumen de retención reducido y el número de átomos de carbono del ácido graso. El contenido de cada componente se determina por el método de normalización (en porcentaje de la superficie total de todos los picos). Este conocimiento de la composición en ácidos grasos no es siempre suficiente para afirmar la pureza del aceite analizado: serán necesarios análisis complementarios, sobre todo el estudio de «marcadores» que constituyen determinados compuestos de la fracción insaponificable.

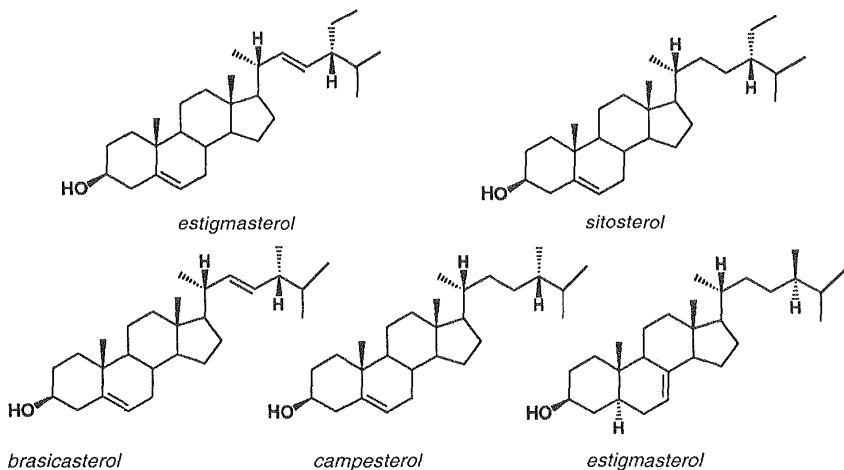
- Los principales constituyentes del insaponificable son hidrocarburos saturados e insaturados, alifáticos o tetraterpénicos (carotenos), esteroides, alcoholes triterpénicos, alcoholes grasos, vitaminas (tocoferoles, tocotrienoles). Los esteroides son, bajo el punto de vista analítico, los elementos más interesantes del insaponificable. Están representados generalmente por entre 2 y 5 esteroides mayoritarios normalmente Δ^5 -esteroides (sitosterol, campesterol, estigmasterol). La composición en esteroides y las relaciones de composición esterólica que pueden deducirse constituyen buenos indicadores de la

* En la industria de las oleaginosas, se puede utilizar un método extractivo (determinación del extracto hexánico, [norma NF ISO 659]), o uno por espectrometría de resonancia magnética nuclear de baja resolución y onda continua (norma NF ISO 5511).

** En caso de que el aceite contenga ácidos grasos de cadena corta, es necesario adaptar el método de metilación teniendo en cuenta la volatilidad y la solubilidad de sus ésteres.



Cocos nucifera L.



identidad: ciertos esteroides son específicos (brassicasterol de las Brassicaceae) o, al menos, su contenido es significativo (Δ^7 -estigmasterol del aceite de girasol o de cártamo [Asteraceae]). En los casos más corrientes, este análisis de esteroides puede permitir la detección de adiciones fraudulentas. Se procede generalmente al análisis de los esteroides y, ocasionalmente, al de los tocoferoles. En los dos casos, es necesario extraer previamente el insaponificable (dióxido de etilo, hexano) y fraccionarlo, lo que se hace fácilmente por cromatografía en capa fina preparativa. La fracción esteróica recuperada se analiza directamente por CG.

- En lo que respecta al estudio de la estructura glicerídica, hay que elegir entre la complejidad del problema (el número de combinaciones posibles entre los ácidos grasos y el glicerol) y la necesidad de trabajar de forma rutinaria; es lo que se hace al determinar una estructura simplificada con la ayuda de los métodos cromatográficos clásicos:

- reparto de los triacilglicerol por masa molecular (CG);
- separación e identificación de los principales triacilglicerol por CLAR en fases reversas. La separación de los triacilglicerol por grupos en función de su insaturación global es interesante para descubrir las adulteraciones de un aceite por otro;
- hidrólisis selectiva y análisis de los 2-monoglicéridos.

- La determinación de diversos índices, exigidos por las farmacopeas, es a veces interesante para la evaluación de la calidad, pero no siempre es significativa: por ejemplo, un aceite peroxidado, *calentado* a más de 120°C tendría un índice de peroxidación muy bajo. En estos casos la medida de la absorbancia es más significativa para detectar los productos originados por la ruptura de los peróxidos (*vide infra*).

B. Farmacopea y aceites

El control de los aceites inscritos en la Farmacopea europea incluye determinaciones comunes y, llegado el caso, ensayos específicos del aceite considerado; se mencionarán en las correspondientes monografías. Las determinaciones comunes son las siguientes:

1. Densidad relativa (2.2.5*);

2. Índice de acidez (2.5.1). Es el número que expresa en miligramos la cantidad de hidróxido potásico necesario para la neutralización de los ácidos libres presentes en 1 g de sustancia. Mide el estado de alteración de un aceite o, en su caso, la calidad del refinado.

3. Índice de peróxido (2.5.5). Es el número que expresa en miliequivalentes de oxígeno activo la cantidad de peróxido contenido en 1.000 g de sustancia (determinado por el método descrito en la Farmacopea);

4. Insaponificable (2.5.7). Son las «sustancias, no volátiles a 100-105°C, obtenidas por extracción, con un disolvente orgánico, de una disolución de la sustancia a examinar después de saponificación». En la práctica, se extrae una dilución acuosa del medio de saponificación con dióxido de etilo; después de lavados y eliminación del disolvente, el residuo se pesa. Se debe verificar la ausencia de cantidades significativas de ácidos grasos en este residuo (acidimetría);

5. Aceites extraños en aceites. Este ensayo se puede realizar por cromatografía en capa fina (2.4.21), pero las monografías que lo exigen (todas menos el aceite de ricino) prescriben efectuar esta investigación por cromatografía en fase gaseosa (2.4.22).

En CCF, se utilizan placas previamente impregnadas por migración de una disolución de parafina en éter de petróleo**. La disolución problema está constituida por la mezcla de los ácidos grasos obtenidos por saponificación, y la disolución testigo está formada por la mezcla de ácidos grasos obtenidos de la saponificación de una mezcla (19-1) de los aceites de maíz y colza. Después de desarrollar el cromatograma, las manchas correspondientes a los ácidos grasos se revelan con vapores de yodo.

El análisis por CG no se realiza sobre el aceite sino sobre los ésteres metílicos de los ácidos grasos que lo constituyen (metilación por reflujo bajo nitrógeno en metanol anhidro en medio alcalino, seguida de extracción con heptano de los ésteres de los ácidos grasos). Se opera comparando con una disolución testigo de ésteres metílicos y

* Las cifras remiten a los párrafos de la 3.^a edición de la Farmacopea europea.

** Frecuentemente se utilizan capas de sílice impregnadas de una disolución acuosa de nitrato de plata: la interacción entre los iones Ag^+ y los dobles enlaces permiten una buena resolución de los ácidos grasos insaturados (mono-, di-, y trienos, Z y E, etc.).

el cromatograma se somete a una doble evaluación: cualitativa (curva de calibración, longitud de la cadena equivalente) y cuantitativa (integración). Para cada monografía, la Farmacopea precisa los contenidos mínimos y/o máximos de los ácidos grasos normalmente contenidos en el aceite considerado. Se puede también trabajar a temperatura programada lineal.

6. La mayoría de las monografías requieren además la determinación de:

- impurezas con reacción alcalina (2.4.19): neutralización de una disolución acetónica de aceite en presencia de azul de bromotimol;
- índice de refracción (2.2.6);
- índice de saponificación (2.5.6). Es el número que expresa en miligramos la cantidad de hidróxido potásico necesaria para la neutralización de los ácidos libres y la saponificación de los ésteres presentes en 1 g de sustancia*. Este índice es tanto mayor cuanto más cortas sean las cadenas grasas de los ácidos que componen los triacilglicerolos;
- contenido en agua (2.5.12), cuando los aceites se destinan a la preparación de formas farmacéuticas administradas por vía parenteral; se determina por semimicrovaloración y debe ser inferior a un límite fijado en cada monografía (0,05, 0,1 o 0,3%). Se advierte además que los valores límite de los índices de acidez y peróxido son más bajos en el caso de aceites destinados a la vía parenteral.
- esteroides (2.4.23). Después de aislar el insaponificable (2.5.7) y separar la fracción esterólica por CCF preparativa (2.2.27), esta se sililea y posteriormente se analiza por CG (2.2.28). Los picos se identifican por comparación con testigos (insaponificables de los aceites de colza y de girasol); un testigo interno (betulina = lup-20(29)-eno-3 β ,28-diol) permite la valoración de los diferentes constituyentes.

7. En algunos casos la Farmacopea exige igualmente la medida de la absorbancia (2.2.25): los dienos conjugados y las alquenonas originadas en la descomposición de los peróxidos absorben respectivamente a 232 y 270 nm: se determinará la relación A_{232}/A_{270} (aceite de oliva) o, simplemente, la absorbancia hacia 270 nm (aceite de «huesos», aceite de oliva refinado p.p.i., aceite de ricino)**.

* Se puede por lo tanto deducir, si es necesario, el índice de éster que es igual a la diferencia entre el índice de saponificación y el índice de acidez. El índice de saponificación se puede determinar asimismo por reflectancia en el infrarrojo cercano.

** En el caso de la relación A_{232}/A_{270} , ésta debe ser superior a un valor básico (cuanto mayor es la descomposición, más aumenta el contenido en productos secundarios de la oxidación). En el caso de una única medida a 270 nm, el valor debe ser inferior a un valor límite publicado. La oxidación de los aceites en contacto con el aire origina aldehídos: esto explica que se pueda, si es necesario, apreciar el estado de oxidación determinando el índice de anisidina (formación de derivados coloreados por la reacción de los aldehídos con la *p*-anisidina).

La determinación de otros índices clásicos (índice de yodo, de hidroxilo*), como por otra parte el ángulo de rotación óptica (2.2.7), sólo se exige para el aceite de ricino (por el hecho de su particular composición).

La determinación de la composición en triglicéridos por CLAR (2.2.29) sólo se exige actualmente para el aceite de sésamo.

5. BIBLIOGRAFÍA

- AFNOR (1993). Recueil de normes françaises. Corps gras, graines oléagineuses, produits dérivés, 5^e éd., Afnor, Paris.
- Dacosta, Y. (1998). La supplémentation nutritionnelle par les acides gras oméga-3, Lavoisier Tec et Doc, Paris.
- Haumann, B.F. (1997). Mechanical Extraction - Capitalizing on Solvent-free Processing, *INFORM*, 8 (2), 165-174.
- Karleskind, A., éd. (1992). Manuel des corps gras, 2 vol., Lavoisier - Tec et Doc, Paris.
- Wolff, J.-P. (1991). Analyse et dosage des lipides, in « Techniques d'analyse et de contrôle dans les industries agro-alimentaires », (Multon, J.-L., éd.), vol. 4, p. 157-199, Lavoisier - Tec et Doc, Paris.
- Lie Ken Jie, M.S.F., Pasha, M.K. et Syed-Rahmatullah, M.S.K. (1997). Fatty Acids, Fatty Acid Analogues and their Derivatives, *Nat. Prod. Rep.*, 14, 163-189.

* Índice de yodo (2.5.4): es el número que expresa en gramos la cantidad de halógeno, calculada en yodo, susceptible de fijarse, en condiciones precisas, a 100 g de sustancia. Permite la evaluación de la insaturación global de la sustancia grasa. Índice de hidroxilo (2.5.3): es el número que expresa en miligramos la cantidad de hidróxido potásico necesario para la neutralización del ácido que se combina por acilación a 1 g de sustancia (aplicable, entre otros, al aceite de ricino).

Lípidos: aceites vegetales

1. Aceites que son objeto de monografía en la Farmacopea (europea o francesa)	138
aceite de almendra	138
aceite de cacahuete	139
aceite de maíz	142
aceite de «huesos»	142
aceite de oliva	143
aceite de ricino	144
aceite de sésamo	146
aceite de soja	148
lecitinas de soja	149
otros emulsificantes	150
2. Aceites de uso frecuente en alimentación	150
aceite de colza	150
aceite de girasol	152
3. Otros aceites alimenticios	153
aceites de Palmae	153
4. Aceites diversos	156
A. Aceites con ácido γ -linolénico	156
aceite de onagra	157
aceite de borraja	159
B. Sapotaceae con aceites	159
5. Insaponificables y compuestos relacionados	160
A. Insaponificables: aguacate	160
B. Insaponificables: tocoferoles	160
C. Compuestos relacionados con los insaponificables	161
ciruelo de África	161
palmera de Florida	163
6. Bibliografía	165

La determinación de otros índices clásicos (índice de yodo, de hidroxilo*), como por otra parte el ángulo de rotación óptica (2.2.7), sólo se exige para el aceite de ricino (por el hecho de su particular composición).

La determinación de la composición en triglicéridos por CLAR (2.2.29) sólo se exige actualmente para el aceite de sésamo.

5. BIBLIOGRAFÍA

- AFNOR (1993). Recueil de normes françaises. Corps gras, graines oléagineuses, produits dérivés, 5^e éd., Afnor, Paris.
- Dacosta, Y. (1998). La supplémentation nutritionnelle par les acides gras oméga-3, Lavoisier Tec et Doc, Paris.
- Haumann, B.F. (1997). Mechanical Extraction - Capitalizing on Solvent-free Processing, *INFORM*, 8 (2), 165-174.
- Karleskind, A., éd. (1992). Manuel des corps gras, 2 vol., Lavoisier - Tec et Doc, Paris.
- Wolff, J.-P. (1991). Analyse et dosage des lipides, in « Techniques d'analyse et de contrôle dans les industries agro-alimentaires », (Multon, J.-L., éd.), vol. 4, p. 157-199, Lavoisier - Tec et Doc, Paris.
- Lie Ken Jie, M.S.F., Pasha, M.K. et Syed-Rahmatullah, M.S.K. (1997). Fatty Acids, Fatty Acid Analogues and their Derivatives, *Nat. Prod. Rep.*, 14, 163-189.

* Índice de yodo (2.5.4): es el número que expresa en gramos la cantidad de halógeno, calculada en yodo, susceptible de fijarse, en condiciones precisas, a 100 g de sustancia. Permite la evaluación de la insaturación global de la sustancia grasa. Índice de hidroxilo (2.5.3): es el número que expresa en miligramos la cantidad de hidróxido potásico necesario para la neutralización del ácido que se combina por acilación a 1 g de sustancia (aplicable, entre otros, al aceite de ricino).

Lípidos: aceites vegetales

1. Aceites que son objeto de monografía en la Farmacopea (europea o francesa)	138
aceite de almendra	138
aceite de cacahuete	139
aceite de maíz	142
aceite de «huesos»	142
aceite de oliva	143
aceite de ricino	144
aceite de sésamo	146
aceite de soja	148
lecitinas de soja	149
otros emulsificantes	150
2. Aceites de uso frecuente en alimentación	150
aceite de colza	150
aceite de girasol	152
3. Otros aceites alimenticios	153
aceites de Palmae	153
4. Aceites diversos	156
A. Aceites con ácido γ -linolénico	156
aceite de onagra	157
aceite de borraja	159
B. Sapotaceae con aceites	159
5. Insaponificables y compuestos relacionados	160
A. Insaponificables: aguacate	160
B. Insaponificables: tocoferoles	160
C. Compuestos relacionados con los insaponificables	161
ciruelo de África	161
palmera de Florida	163
6. Bibliografía	165

1. ACEITES QUE SON OBJETO DE MONOGRAFÍA EN LA FARMACOPEA EUROPEA O FRANCESA

● ACEITE DE ALMENDRA

Para la 3.^a edición de la Farmacopea europea, este aceite es «el aceite graso obtenido por expresión en frío a partir de las semillas maduras de *Prunus dulcis* (Miller) D.A. Webb var. *dulcis* o del *Prunus dulcis* (Miller) D.A. Webb var. *amara* (DC) Buchheim o de una mezcla de las dos variedades». La Farmacopea describe asimismo el aceite refinado de almendra.

La planta, la droga. El almendro es una Rosaceae con flores blancas o rosas ampliamente cultivado en la región mediterránea: España, Italia, Grecia, Turquía, África del Norte, así como en Irán o incluso en el oeste de los Estados Unidos. El fruto es una drupa oblonga con epicarpio verde claro, aterciopelado; la semilla oval y aplanada, posee un tegumento fino, arrugado y que se separa fácilmente. El sabor es dulce, oleoso, ligeramente azucarado. Las semillas de las dos variedades (*amara* y *dulcis*, ricas en aceite 50-60%) se distinguen únicamente por la presencia, en la variedad *amara*, de un heterósido cianógeno, genciobiósido del mandelonitrilo: el amigdalósido. Su hidrólisis produce dos moléculas de glucosa y, por descomposición del nitrilo mandélico, aldehído benzoico y ácido cianhídrico.

Composición* en ácidos grasos del aceite (principales ácidos grasos, %, Ph. eur., 3.^a ed.): longitud inferior a C₁₆ <0,1; palmítico, 4-9; palmitoleico, <0,6; margárico, <0,2; esteárico, <3; oleico, 62-86; linoleico, 20-30; linolénico, <0,4; araquídico, gadoleico, behénico y erúxico, <0,1.

El insaponificable (<0,7%) contiene sobre todo β -sitosterol y Δ^5 -avenasterol (respectivamente 73 a 87% y más de un 10% de los esteroides totales); el contenido en colesterol es <0,7%, el de brasicasterol <0,3% (Ph. eur.). El α -tocoferol es el mayoritario: representa del 92 al 99% de los tocoferoles totales.

Ensayos. Además de los ensayos habituales, la Farmacopea prescribe la investigación del aceite de «huesos» de melocotón o albaricoque (ausencia de coloración en presencia de ácido nítrico) así como del aceite de sésamo (ausencia de coloración verde-azulada en presencia de una disolución de furfural en anhídrido acético adicionado de ácido sulfúrico [investigación de sesamol]). La composición de la fracción esterólica así como la de ácidos grasos (y por tanto la caracterización de aceites extraños) se determina por CG.

* Para los aceites oficiales, los valores indicados en este capítulo son los de las farmacopeas. El resto de los valores se han tomado, salvo mención especial, del manual de sustancias grasas de A. Karleskind (*op.cit.*).

Empleos. El aceite de almendra se utiliza principalmente en cosmética y dermatología. A veces se sustituye por el aceite de avellana (*Corylus avellana* L.*, *Corylaceae*) cuya almendra contiene 50-60% de aceite de composición semejante. La industria cosmética utiliza asimismo una fracción que contiene sobre todo proteínas de pequeña masa molecular asociadas a glúcidos. Este «principio activo» disminuye la irritación cutánea y la sensación de calor (formulaciones para después del sol y afeitado, como desmaquillante, etc.).

Las almendras amargas (así como otras semillas de *Rosaceae*, sobre todo las de albaricoque) también se emplean para la obtención de esencia de almendras amargas. Después de eliminar el epicarpio, a las almendras de estas diferentes especies se les priva de su aceite y la torta se somete a arrastre en corriente de vapor de agua. La esencia bruta se trata con sulfato ferroso e hidróxido cálcico con el fin de eliminar el ácido cianhídrico, después se somete a una nueva hidrodestilación. Esta esencia, compite en parte con el benzaldehído sintético**, se utiliza para la aromatización, principalmente en la industria agroalimentaria. Debe conservarse en atmósfera de nitrógeno y al abrigo del aire para evitar la formación de ácido benzoico. Se puede estabilizar por adición de etanol.

● ACEITE DE CACAHUETE

Este aceite (Ph. eur., 3.^a ed.), uno de los más consumidos en el mundo, se obtiene de las semillas descorticadas de una *Fabaceae*, *Arachis hypogaea* L. Esta especie es originaria de la zona tropical sudamericana habiéndose empleado desde muy antiguo: del cultivo de *tlacacahuatl* –de ahí el nombre de cacahuete– se tienen testimonios en Perú a lo largo del 3.^{er} milenio a. de J.C. Introducido en África occidental en el siglo XVI y después en Asia, es en la actualidad una de las oleaginosas más cultivadas del planeta: China, India, África occidental (Nigeria, Senegal, Sudán, Congo, etc.), Estados Unidos, Indonesia, etc.

* Ácido oleico: 66-83%, ácido linoleico: 8-25%, trioleína: 44-60%. En relación con este arbusto indígena se puede indicar que las hojas se emplean igualmente por sus virtudes medicinales. Tradicionalmente se utilizan [Note Expl., 1998]: en manifestaciones subjetivas de los trastornos funcionales de la insuficiencia venosa, tales como pesadez de piernas y en la sintomatología hemorroidal; en el tratamiento sintomático de diarreas ligeras y, por vía tópica (colutorios, pastillas), como antiálgico en las afecciones de la cavidad bucal y/o de la orofaríngea. La composición de la droga se conoce mal: se sabe sin embargo que contiene proantocianidoles; cf.: Parcerisa, J., Richardson, D.G., Rafecas, M., Codony, R. y Boatella, J. (1997). Fatty Acid Distribution in Polar and Nonpolar Lipid Classes of Hazelnut Oil (*Corylus avellana* L.), *J. Agric. Food Chem.*, **45**, 3887-3890.

** El origen natural de esta esencia –llamada FFPA, i.e. *free from prussig acid*– se puede garantizar mediante estudios isotópicos que, llegado el caso, pueden traducir la utilización de moléculas procedentes de la petroquímica.



Olea europaea L.

La planta, la droga. Desde el punto de vista botánico se trata de una especie herbácea anual de talla modesta con porte erguido o inclinado, con una particularidad ligada a su fructificación: el ovario de la flor está situado sobre un corto soporte, el ginóforo; éste se alarga desmesuradamente después de la fecundación y se curva hacia el suelo, hundiendo gradualmente el ovario fecundado en la tierra; allí, el ovario se va transformando en una vaina ovoide indehisciente dilatada a nivel de las 1-3 semillas que contiene: éste es el cacahuete. Las semillas están constituidas por dos cotiledones oleosos recubiertos por un tegumento fino, de coloración variable. El contenido en aceite de la almendra puede pasar del 50% (industrialmente, 100 kg de frutos dan 70 kg de semillas las cuales proporcionan, por presión-extracción, 34 kg de aceite). Las tortas se pueden utilizar para la alimentación del ganado, el contenido de la semilla en proteínas varía del 20 al 35%.

Composición en ácidos grasos del aceite (principales ácidos grasos,%, Ph. eur., 3.^a ed.): < C₁₆, < 0,4; palmítico, 7-16; esteárico, 1,3-6,5; oleico, 35-72; linoleico, 13-43; linolénico, < 0,6; araquídico, 1-3; gadoleico, 0,5-2,1; behénico, 1-5; erúxico, < 0,5; lignocérico 0,5-3. Los límites extremos dados por la Farmacopea tienen en cuenta la variabilidad debida al origen geográfico, los aceites africanos —sea cual sea la variedad botánica considerada— son mucho más ricos en ácido oleico (48-66%) que los aceites sudamericanos en los cuales, *a contrario*, el contenido en ácido linoleico es más importante (35-41%).

El insaponificable (0,6-1%; < 1% [Ph. eur.]) contiene principalmente β -sitosterol y campesterol (respectivamente 58 a 67% y 12 a 19% de los esteroides totales), así como α - y γ -tocoferol (respectivamente 42 a 65% y 30 a 52% de los tocoferoles totales).

Ensayos, empleos. El ensayo es el clásico de los aceites. También se investiga el aceite de sésamo (ver: aceite de almendra) y los aceites semi-secantes: saponificación y determinación de la temperatura de solidificación. En farmacia, este aceite es un excipiente. Cuando se destina a la preparación de formas para vía parenteral, el aceite de cacahuete no debe contener más del 0,3% de agua y su índice de acidez debe ser inferior al 0,5%.

La farmacotecnia utiliza igualmente el aceite de cacahuete hidrogenado (Ph. eur., 3.^a ed., add. 1998 [ácidos grasos,%]): < C₁₄, < 0,5; mirístico, < 0,5; palmítico, 7-16; esteárico, 3-19; oleico e isómeros, 54-78; linoleico e isómeros, < 10; araquídico, 1-3; eicosenoicos, < 2,1; behénico, 1-5; erúxico e isómeros, < 0,5; lignocérico, 0,5-3).

El cacahuete, tanto al natural como en forma de productos derivados (harinas, aceite, mantequilla, etc.), está muy presente en la alimentación humana. Es también una de las causas principales de alergia alimentaria. A veces mortal, esta alergia es generalmente severa: trastornos respiratorios, edema de laringe, eczema, trastornos gastrointestinales. Tratar la alergia inmediatamente es la condición para que las personas sensibles puedan sobrevivir (adrenalina, corticoides). Para estas personas, es imperativo proceder a la prohibición total del cacahuete y sus derivados de su régimen alimenticio (lo que no se facilita por un etiquetado a veces insuficiente).

● ACEITE DE MAÍZ

Se ha visto (*cf.* drogas con polisacáridos) el interés de este cereal por sus estilos (fitoterapia) y sobre todo su amplia utilización en farmacotecnia por su almidón y derivados. Durante los procesos de preparación del almidón, se priva del germen a los granos mojados antes de triturarlos finamente: se recuperan los gérmenes que pueden contener hasta un 20% de lípidos (gérmenes secos). La Farmacopea precisa que el aceite se obtiene a partir del cariósido, «privado de la mayor parte del cotiledón» (Ph. fsa, 10.^a ed.).

Composición en ácidos grasos del aceite (principales ácidos grasos,%): longitud inferior a C₁₆, < 0,1; palmítico, 8-13; esteárico, 1-4,5; oleico, 24-33; linoleico, 45-62; linolénico, 0,5-1,5; araquídico, gadoleico y behénico, < 0,5; erúxico, < 0,1.

El insaponificable (0,8-2%) contiene principalmente β -sitosterol y campesterol (respectivamente 63 a 70% y 16 a 21% de los esteroides totales), así como γ - y α -tocoferol (respectivamente 68 a 89% y 8 a 22% de los tocoferoles totales).

A modo de ensayo, el aceite de maíz debe satisfacer los ensayos generales de los aceites (índices, aceites extraños, etc.). Debe igualmente estar exento de aceite de sésamo (ver aceite de almendra), aceite de colza, aceite de cártamo y aceite de girasol. La investigación de estos aceites precisa una CG de esteroides, principalmente valoración del brasicasterol. Es igualmente obligatorio determinar el contenido en tocoferoles (cromatografía del aceite sobre un adsorbente muy selectivo seguida de valoración colorimétrica de los tocoferoles [α - α' -dipiridilo y cloruro férrico]; contenido no inferior a 0,1%).

● ACEITE DE «HUESOS»

Para la Farmacopea francesa (10.^a ed.), el aceite de «huesos» es el aceite graso obtenido a partir de las almendras de diversas especies de *Prunus*, por presión en frío. La Farmacopea dedica igualmente una monografía al aceite de «hueso» refinado «obtenido por refinado y desodorización» del aceite bruto.

Los «huesos» utilizados son las almendras de albaricoques (*P. armeniaca* L.), melocotones (*P. persica* Stokes), cerezas* (*P. cerasus* L.) y ciruelas (*P. domestica* L.).

* A propósito de las cerezas se indica el interés de su jarabe como aromatizante y se citará aquí una droga inclasificable que no tiene —como puede comprenderse— apenas interés fitoquímico y farmacológico: el «pedúnculo del fruto de una variedad de cerezo» la tradición popular habla simplemente de «rabos de cereza» y atribuye a sus infusiones virtudes «diuréticas». La *Note Explicative* de 1998 retiene la siguiente indicación: «tradicionalmente utilizado para facilitar funciones de eliminación urinaria y digestiva y para favorecer la eliminación renal de agua». Sin embargo se sabe que contienen un glucósido de isoflavona: Khalid, S.A., Gellert, M., Szendrei, K. y Duddeck, H. (1989). Prunetin 5-O- β -D-glucopyranoside, an Isoflavone from the Peduncle of *Prunus avium* and *P. cerasus*; *Phytochemistry*, 28, 1560-1561.

Composición en ácidos grasos del aceite (principales ácidos grasos,%): longitud inferior a C_{16} , < 0,1; palmítico, 4-9; esteárico, < 4; oleico, 58-80; linoleico, 10-32; linolénico < 0,1; araquídico y gadoleico, < 0,2; erúxico, < 0,1.

El aceite, que no presenta ni olor ni sabor a almendras amargas, debe satisfacer los ensayos habituales de aceites y no contener aceite de girasol (CG de esteroides). El aceite refinado debe responder a los criterios de calidad más estrictos (índices de acidez y de peróxido más bajos < 0,5 en lugar de < 2 y < 10 en lugar de < 15, respectivamente-, impurezas con reacción alcalina); no debe estar contaminado con aceite de sésamo (reacción con furfural). Se puede utilizar como el aceite de almendra.

● ACEITE DE OLIVA

Este aceite es objeto de dos monografías: aceite de oliva (Ph. eur. 3.^a ed., add. 1998) y aceite de oliva refinado para preparaciones inyectables (Ph. fsa, 10.^a ed.). En la definición del aceite de oliva, la Farmacopea precisa que se puede obtener a partir de «drupas maduras por presión en frío o por cualquier otro medio mecánico apropiado». En el caso del aceite refinado la redacción es sensiblemente diferente puesto que el aceite es «preparado a partir del fruto [...], por presión en frío, por centrifugación o por otros procedimientos mecánicos reconocidos».

La droga. El olivo es un árbol que se cultiva por sus frutos alimenticios y, secundariamente, por sus hojas utilizadas en fitoterapia (ver pág. 595). Las aceitunas son drupas elipsoidales (1-3 × 1-1,5 cm) cuyo epicarpio fino y liso pasa, durante la maduración, progresivamente de verde a púrpura negruzco. Este epicarpio recubre un mesocarpio carnoso y oleoso que rodea a un hueso duro con endocarpio esclerificado. Los frutos, producidos en toda la zona mediterránea (Italia, España, Grecia, Turquía, Portugal, Marruecos, Siria, etc.) pueden ser recolectados verdes (para la industria de conservas) o en estado de madurez más avanzado (para alimentación e industrias aceiteras, generalmente en variedades con frutos de pequeño tamaño).

Químicamente se observa que el fruto fresco es rico en agua (40-45%), en glúcidos (10-20%) y sobre todo en lípidos que representan alrededor del 30% del fruto maduro, siendo alrededor del 50% en el pericarpio y del 35-40% en la almendra (el endocarpio esclerificado constituye ponderalmente el elemento más importante, mientras que la almendra no representa más que el 15% de la masa total).

Composición en ácidos grasos del aceite (principales ácidos grasos,%, Ph. eur., 3.^a ed.): longitud inferior a C_{16} , < 0,1; palmítico, 7,5-20; palmitoleico, < 3,5; esteárico, 0,5-5; oleico, 56-85; linoleico, 3,5-20; linolénico, < 1,2; araquídico, < 0,7; eicosenoico, < 0,4; gadoleico y lignocérico, < 0,2 (estos límites tienen en cuenta las principales variaciones observadas entre los aceites tipo «Italia-España» más oleicos y los tipo «Grecia-Túnez» más linolénicos).

El insaponificable del aceite virgen ($< 1,5\%$) contiene esteroides (consultar ensayos más adelante), tocoferoles (α -, 52-87%, β -, 10-25%, γ -, 7-23%), triterpenos y pigmentos (carotenos, clorofilas).

Obtención del aceite de oliva. Las aceitunas escogidas y controladas se tratan lo más rápidamente posible con el fin de limitar los fenómenos de hidrólisis y lipólisis enzimáticas y microbianas, que perjudican la calidad del producto final. Después de lavadas, las aceitunas se trituran en molino o en trituradoras de discos dentados y se malaxan entre 25-30°C para que el aceite se reúna en gotas gruesas o en mayores volúmenes de fase lipídica continua. La pasta de aceituna se somete después a una primera presión (prensa de discos, prensa continua de tornillo, prensa continua a bandas). En vez de prensar, es posible fluidificar moderadamente la pasta con agua tibia y centrifugar para separar el aceite, la fase acuosa y los orujos (parte sólida). El aceite bruto –mezcla de aceite y de agua de vegetación– se tamiza, después se clarifica por decantación natural o centrifugación: se obtiene así el aceite de primera presión, que es el que utiliza la Farmacopea y el que se consume como aceite de mesa. Las pastas residuales pueden sufrir una segunda presión y producir también un aceite que una vez refinado se convierte en comestible. La extracción por disolventes del aceite residual conduce a un producto cuyo uso solamente puede ser industrial.

Ensayos. El ensayo comprende, además de las determinaciones que se llevan a cabo clásicamente sobre los aceites, la detección del aceite de sésamo (ver aceite de almendra) y un estudio de esteroides (2.4.23). La monografía de la Farmacopea precisa los contenidos límites para cinco esteroides: β -sitosterol $> 93\%$, colesterol y Δ^7 -estigmastenol $< 0,5\%$, estigmasterol $<$ campesterol $< 4\%$. Se debe proceder igualmente a la detección de aceites extraños por CG.

Empleos. El aceite de oliva oficial se utiliza tradicionalmente como colerético o colagogo [Note Expl., 1998]. Algunos le atribuyen propiedades ligeramente laxantes. En uso tópico, es suavizante y emoliente. Es un buen disolvente de medicamentos. Refinado, es un disolvente para preparaciones inyectables. En otro apartado se considerarán las propuestas de empleo de las hojas (cf. iridoides, pág. 595).

● ACEITE DE RICINO

«El aceite de ricino es el aceite obtenido a partir de las semillas de *Ricinus communis* L. por presión en frío» (Ph. eur., 3ª ed.).

La planta, la droga. El ricino es una Euphorbiaceae herbácea o arborescente, anual o vivaz según las condiciones climáticas. El tallo, ramoso, lleva grandes hojas palmatilobuladas (5-12 lóbulos) cuyo peciolo y la cara inferior son, en ciertas variedades, de color púrpura. Las flores se reúnen en racimos de cimas, las masculinas con numerosos estambres con filamentos ramificados, las femeninas con ovario carpelado y largos estilos rojizos. El fruto es una cápsula tricoca con dehiscencia múltiple, eriza-

da de púas (aunque existen variedades inermes). La semilla (8-12 (18) × 4-9 (12) mm) generalmente presenta un tegumento liso y brillante, normalmente gris, jaspeado de rojo, negro o castaño. La carúncula, prominencia carnosa, prolonga la extremidad superior; el rafe forma una línea saliente bien visible sobre la cara ventral. ¿Estas características hacen que se parezca a una garrapata? Sin duda es el origen latino de su nombre genérico (*ricinus*).

Originaria de Etiopía, el ricino es una especie que se ha extendido muy rápidamente: se ha naturalizado allí donde las condiciones climáticas le son favorables, desde África al sur de la ex-URSS, desde el Mediterráneo al este de Asia. El mismo fenómeno de naturalización se ha producido en el Nuevo Mundo después de su introducción, sin duda por los esclavos africanos. Allí donde se cultiva, se explotan variedades enanas de ciclo anual para la obtención del aceite (Brasil, India, China). El cultivo del ricino en Francia ha sido objeto de estudios durante la década pasada con vistas a una producción a gran escala.

Composición química. El aceite de ricino tiene una composición muy peculiar: se encuentra mayoritariamente (90%) constituido por triacilgliceroles que contienen un ácido graso en C₁₈, insaturado e hidroxilado: el ácido (*R*)-(+)-12-hidroxi-9Z-octadecenoico conocido con el nombre de ácido ricinoleico*. Los demás ácidos grasos del aceite son también en C₁₈: oleico (3%) y linoleico (3-4%). La semilla de ricino contiene poca agua, 15-20% de proteínas y 40-60% de lípidos. Se han descrito otros constituyentes como una toxina glicoproteica, la ricina (*cf.* pág. 218), una fracción proteica alergizante y un derivado cianado de la piridona, la ricinina.

Propiedades y empleos. Conocido desde hace mucho tiempo, utilizado para el alumbrado en la India (¿2000 a. de J.C.?) así como en Grecia o en la Roma antigua, el aceite de ricino también se empleó por sus propiedades laxantes: es un purgante drás-

* El interés industrial de los ácidos grasos hidroxilados ha llevado a interesarse por otro aceite que, llegado el caso, podría tener aplicaciones semejantes: el aceite de «lesquerella». *Lesquerella fendleri* (A. Gray) S. Watson, es una Brassicaceae anual de América del Norte cuyas semillas negras contienen 25% de un aceite rico (55%) en ácido lesquerólico (= [11Z]-14-hidroxi-eicosenoico) y ácidos grasos insaturados.

A propósito de plantas oleaginosas susceptibles de ser sometidas a un desarrollo agronómico y que son, en la actualidad, objeto de estudios en profundidad, se puede citar la *Vernonia galamensis* (Cass.) Less. (Asteraceae): el aceite de sus semillas es rico en un ácido graso epoxidado, el ácido vernólico, que podría reemplazar ventajosamente a los disolventes contaminantes que se emplean en la industria de pinturas. Se pueden citar asimismo numerosas especies del género *Cuphea* (Lythraceae) cuyas semillas contienen específicamente triacilgliceroles de cadena media o corta. Estos podrían constituir una fuente habitual de los ácidos que proporcionan en la actualidad las Palmae (*e.g.* con C₁₀, muy utilizados en la industria [plástico, lubricantes, etc.]). Hay que tener en consideración igualmente las posibilidades de *Calendula officinalis* L. y *Dimorphotheca pluvialis* (L.) Moench (Asteraceae), [9S-hidroxi-18:2(10E,12Z)], de *Limnanthes alba* Hartweg ex Benth. (Limnanthaceae) e incluso de *Euphorbia lagascae* Sprengel (Euphorbiaceae).

tico cuyo uso está formalmente prohibido. En farmacotecnia, se utilizan el aceite polioxietilénico (Ph. eur., 3.^a ed.) y el aceite hidrogenado polioxietilénico (Ph. eur., 3.^a ed.). Vehículo de preparaciones inyectables, el aceite polioxietilénico presenta el inconveniente de poder ocasionar reacciones de tipo anafiláctico.

El aceite es denso, viscoso y no desecante; miscible en alcohol y parcialmente miscible en los disolventes orgánicos habituales. Es sobre todo un producto industrial: utilizado directamente en la fabricación de resinas, puede ser sometido a transformaciones. Tras hidrogenación es un constituyente mayoritario de grasas lubricantes (12-hidroxiestearato de litio). El aceite «deshidratado» (por catálisis ácida) da lugar igualmente a la formación de resinas. El aceite de ricino es también una fuente de ácido undecilénico y de heptanal (acceso a poliamidas textiles [Rilsan®] y a ésteres de polioles [aceites para turbinas de aviación]). También se utiliza para la obtención de surfactantes, ceras, barnices, tintas, resinas y revestimientos aislantes eléctricos, así como para la preparación de diferentes productos intermedios de síntesis. El ácido undecilénico se utiliza como antimicótico y puede emplearse como conservante en cosmética. El otro producto del *cracking* del aceite de ricino, es decir el *n*-heptanal, se emplea únicamente después de reducción (*n*-heptanol) u oxidación (ácido *n*-heptanoico).

El ricino: una planta tóxica. La ricina es un tóxico especialmente violento. De naturaleza glicoproteica, está constituida por dos sub-unidades, A y B. La sub-unidad B fija la toxina sobre las membranas celulares que poseen lugares galactosilados antes que la cadena A, un enzima, penetre en la célula por endocitosis e inactive la sub-unidad 28S de los ribosomas, lo que bloquea la síntesis proteica. Administrada por vía parenteral, algunas decenas de microgramos de ricina pueden provocar la muerte (DL50 [ratón, i.p.] = 0,1 µg). Aunque la ricina parece ser mucho menos tóxica *per os*, la ingestión de semillas puede provocar a pesar de todo, trastornos gastrointestinales cuya gravedad varía principalmente en función del número de semillas ingeridas y en el hecho de que estas sean o no masticadas (en dos de los tres casos de adultos intoxicados publicados recientemente [1997], se consumieron entre 10 y 15 semillas masticadas). La persistencia de los trastornos digestivos (vómitos, diarrea), puede producir deshidratación y aparición de síntomas nerviosos asociados. Aunque la mortalidad es mucho menos importante de lo que dejan entrever tratados antiguos –de hecho es excepcional–, la intoxicación por semillas de ricino, sobre todo en niños pequeños, hace recurrir obligatoriamente a una asistencia en medios especializados (evacuación del tóxico, sostenimiento del equilibrio electrolítico). En el medio industrial, es necesario proceder de manera que se eliminen, en todos los estadios del proceso, los polvos vectores de principios alérgicos.

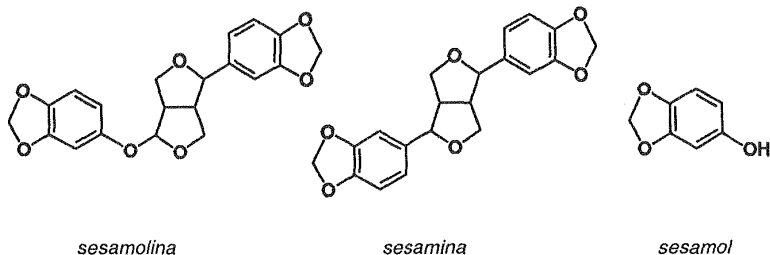
● ACEITE DE SÉSAMO

«El aceite de sésamo es el aceite obtenido a partir de las semillas maduras de *Sesamum indicum* L. por expresión o extracción seguida de refinado [...] puede contener un antioxidante apropiado.» (Ph. eur., 3.^a ed., add. 1998).

La planta, la droga. El sésamo es una Pedaliaceae muy rústica dispersada desde muy antiguo desde África a la India y a Asia. Herbácea anual de talla modesta (0,6-1 m), posee flores con corola bilabiada blanca o rosada (las Pedaliaceae se clasifican próximas a las Scrophulariaceae) cuyo ovario bilocular conduce a una cápsula con cuatro cavidades que contienen numerosas semillas de pequeño tamaño (< 3 mm) ovales, que salen espontáneamente en la madurez (de ahí se piensa, el «¡ábrete sésamo!» de los Cuentos de las mil y una noches).

Se cultivó desde hace al menos cuatro milenios en Mesopotamia, más tarde –según testimonios– en la India y en China, fue introducido en el continente sudamericano por los portugueses. Es una oleaginosa en la actualidad ampliamente explotada, pero cuyo consumo sigue siendo local: una pequeña parte de la producción mundial (2,7 millones de toneladas de semillas [1997]) circula en el mercado internacional y la exportación del aceite es prácticamente inexistente. Los principales productores son asiáticos (China, India, Myanmar), africanos (Sudán) o americanos (México).

Composición química. Las semillas contienen 40 a 55% de lípidos, 20% de glúcidos (oligosacáridos) y 20-25% de proteínas. La fracción insaponificable del aceite contiene lignanos diarilfuranofuránicos: sesamina y sesamolina (hasta un 0,5% de cada uno). Durante el refinado la sesamolina forma fácilmente fenoles antioxidantes, sesamol y en menor cantidad sesaminol. El sesamol, por la reacción coloreada que da con furfural en medio ácido, permite detectar la adición de aceite de sésamo a otros aceites.



Composición en ácidos grasos del aceite (principales ácidos grasos, %, Ph. eur. 1997): longitud inferior a C_{16} , < 0,5; palmítico, 7-12; esteárico, 0,35-6; oleico, 35-50; linoleico, 35-50; linolénico, y araquídico, < 1; behénico y gadoleico, < 0,5; erúico, < 0,1.

El insaponificable (1-1,5%; < 2% [Ph.eur., 1998]) contiene, además de los lignanos ya citados, esteroides (campesterol [18-19%], estigmasterol [6-7%], β -sitosterol [59-62%], Δ^5 -avenasterol [10-11%]) y tocoferoles: γ -tocoferol y δ -tocoferol (respectivamente 83% y 11% de los tocoferoles totales).

Ensayos. La identidad del aceite se verifica por CCF, por la medida del índice de refracción y por su composición en triglicéridos. El ensayo consta, además de la deter-

minación de los índices habituales, de la búsqueda de aceite de algodón y la determinación de la composición de los triglicéridos por CLAR. Principales triglicéridos (% Ph. eur., add. 1998): LLL (7-19), OLL (13-30), PLL (5-9), OOL (14-25), POL (8-16), OOO (5-14), SOL (2-8), POO (2-10); L = linoleico, O = oleico, P = palmítico, S = esteárico.

Laxante suave, el aceite de sésamo se conserva bien (se puede añadir además un antioxidante apropiado y conservarlo en atmósfera inerte); puede utilizarse como disolvente de medicamentos. La industria cosmética emplea un extracto enriquecido en insaponificable (lignanós) como antioxidante y antirradicalario.

● ACEITE DE SOJA

La 3.^a ed. de la Farmacopea europea define el aceite de soja como «el aceite refinado obtenido a partir de semillas de *Glycine soja* Sieb. & Zucc. y de *Glycine max* (L.) Merr. (*G. Hispida* [Moench] Maxim.)». En su adenda de 1998, esta misma farmacopea describe los caracteres y el ensayo del aceite de soja hidrogenado.

La planta y sus productos. La soja *Glycine max* (L.) Merr., es una Fabaceae que solo existe cultivada; se encuentra muy próxima a *G. Soja* Siebold & Zucc. que probablemente es su ancestro espontáneo. Es una planta pequeña herbácea, anual, con hojas trifolioladas, con las foliolas ovales y pubescentes. El fruto es una vaina; castaña, repujada y muy vellosa, contiene 1-4 semillas de ovoideas a esféricas de coloración variable.

¿De dónde proviene la soja? según diversos autores, procede del continente australiano a partir del cual los pájaros migratorios lo introdujeron en China. Sin duda se utiliza desde hace mucho tiempo en Asia, sobre todo bajo forma de «leche» (*tonyu*) obtenida por remojo, molturación de las semillas, ebullición y filtración y bajo la forma de *tofu*, especie de «queso», procedente de la coagulación, goteo y prensado del *tonyu* (tradicionalmente se recurre a la ultrafiltración y a una coagulación continua). El *tofu* se consume fresco, cocido (frito) o fermentado (*sufu*); se puede esterilizar (UHT) o pasteurizar. Los orientales consumen igualmente productos fermentados obtenidos por la siembra de las semillas machacadas (*tempeh*, *miso*, *natto*) así como «salsas» como el *shoyu*, hidrolizados de proteínas ricas en ácido glutámico.

La soja se conoció tardíamente en Europa y su cultivo llegó a Estados Unidos a principios de siglo. El mercado de esta oleaginosa –el más importante del mundo– está dominado ampliamente por los Estados Unidos (74 millones de t en 1997); Brasil, China y Argentina son igualmente grandes productores, muy por delante de la India y Canadá. Se inició en Francia a finales de los años setenta y tras un largo periodo de estudios, el cultivo de soja progresa: la producción se aproximó a las 250.000 toneladas en 1996-97, sobre 90.000 ha* (lo que representa aproximadamente el 20% de la producción de la

* A título de comparación, el girasol representó –el mismo año (1996)– 800.000 ha y alrededor de 2 millones de toneladas. Fuente: SIGMA, <http://www.sigma-grain.fr/stats>. La FAO ha proporcionado cifras parecidas (229.600 t en 1996 para la soja, 1.996.000 t para el girasol).

Unión europea. El consumo de los «soyfoods» ha progresado igualmente de forma rápida en una decena de años, el gusto del consumidor francés lo prefiere sobre todo en productos azucarados (postres, bebidas aromatizadas, yogures, etc.).

La semilla de soja contiene 15-35% de glúcidos (fibras insolubles mayoritarias), 35-40% de proteínas y 15-20% de lípidos (2-3% de fosfolípidos). Se detecta la presencia de saponósidos con genina triterpénica, la de factores antitripsicos termolábiles y un elevado contenido en ácido fítico.

Composición en ácidos grasos del aceite (principales ácidos grasos, %, Ph. eur., 3.^a ed.): longitud inferior a C₁₄, <0,1; mirístico, <0,2; palmítico, 9-13; palmitoleico, <0,3; esteárico, 3-5; oleico, 17-30; linoleico, 48-58; linolénico, 5-11; araquídico, gadoleico y behénico, <1.

El insaponificable contiene esteroides: β -sitosterol (47-59%), estigmasterol (17-19%), campesterol (19-23%), Δ^5 -avenasterol (2-4%), Δ^7 -esteroides (2-4%), así como tocoferoles: γ -(44-60%), δ -(30-43), α -(5-10%), β -(2-3%).

Ensayos. El ensayo propiamente dicho comprende la determinación de los índices habituales, del insaponificable (<1,5%) y del brasicasterol por CG (<0,3%).

Empleos del aceite. En farmacia, el aceite refinado de soja se utiliza para alimentación parenteral: aporte calórico y aporte de ácidos grasos esenciales. La forma de empleo es una emulsión O/A al 10 ó 20% que aporta 1.100 ó 2.000 kcal/l; se administra en perfusión lenta bajo vigilancia médica; posología del adulto: 1-3 g/kg/día. Puede estar hidrogenada. Entonces es una masa blanca (PF: 66-72°C) principalmente compuesta por triglicéridos de ácidos grasos saturados: ácido esteárico 79-89% y ácido palmítico 9-16%. La principal utilización del aceite de soja, como es sabido, es para la alimentación.

Proteínas de soja. La soja es una fuente importante de proteínas: se utilizan masivamente las tortas (alimentación animal), harinas (contenido en proteínas = 45 a 65%), concentrados (65 a 90%) y extractos (más del 90%); extractos que cada vez con mayor frecuencia sustituyen a la carne («hamburgers» de proteínas vegetales). Este empleo de las proteínas de soja es importante para la salud: se sabe desde hace tiempo –por un meta-análisis publicado en 1995 que lo ha demostrado con claridad– que la sustitución de proteínas animales por proteínas de soja (consumo medio 47 g/día) produce una disminución de triglicéridos (–10,5%), del colesterol total (–9,3%) y del LDL-colesterol (–12,9%) sin alterar los niveles de HDL-colesterol. Un importante valor biológico y la carencia de toxicidad, comprobada por la utilización multisecular en Asia de los productos a base de soja, hacen que numerosos especialistas aconsejen la introducción de estas proteínas en regímenes destinados a controlar la hipercolesterolemia. Esta introducción se acepta en gran medida dado que la incorporación de proteínas en los alimentos «clásicos» evita la percepción del sabor especial y del amargor, que no suelen ser bien aceptados por los consumidores occidentales (consultar en pág. 346 el interés de las isoflavonas de esta leguminosa).

Lecitinas de soja. La soja es en la actualidad la principal fuente de lecitinas utilizadas por la industria agro-alimentaria. La lecitina bruta proviene de la demucilaginación

conteniendo en general 60-70% de lecitinas y 30-40% de aceite de soja, se utilizan preferentemente productos que hayan sufrido uno o varios tratamientos: purificación, desengrasado (productos de escasa viscosidad), modificaciones (para obtener productos más hidrófilos), fraccionamiento o hidrogenación.

En farmacia la lecitina se utiliza para la obtención de liposomas y es interesante para formular emulsiones estables. Su utilización principal es la industria agro-alimentaria (E₃₂₂): industria de margarinas (20 g/kg) pero también chocolatería, cocimiento de cereales o «instantaneización» (una película de lecitina permite reconstruir rápidamente y sin grumos un producto deshidratado rico en lípidos); se trata también de un buen agente de deslizamiento (desmoldeado).

Algunos países autorizan la utilización de lecitina artificial obtenida por glicerolisis, seguida de fosforilación y neutralización, por amoníaco, del aceite de colza hidrogenado.

Otros emulsificantes

Monoglicéridos. Estos compuestos anfífilos se preparan por transesterificación entre un triacilglicerol y el glicerol a 200-250°C en presencia de hidróxido sódico. Las materias primas empleadas son los aceites de algodón y de girasol así como materias grasas animales previamente hidrogenadas. La destilación a vacío de la mezcla reaccionante permite separar los monoglicéridos más volátiles.

Los mono- y diglicéridos de ácidos grasos se utilizan directamente (E₄₇₁) o en forma de ésteres (acetato, lactato, citrato, etc.: E_{472a-f}), sacaro-ésteres (E₄₇₃), sacaroglicéridos (E₄₇₄), de ésteres poliglicéricos (E₄₇₅), etc.

Se utilizan igualmente los monoestearatos y mono-oleato de sorbitano (Spans®) así como sus derivados polioxietilénicos (Tweens®).

Los **sacaro-ésteres** altamente esterificados (de hexa- a octaésteres) constituyen un posible sustituto de las materias grasas para la obtención de alimentos «aligerados» en lípidos (Olestra®, ver pág. 30).

2. ACEITES DE USO FRECUENTE EN ALIMENTACIÓN

Aunque estos aceites sean poco utilizados en farmacia (nutrición parenteral), su presencia en nuestra alimentación cotidiana y el empleo de algunos de sus derivados en farmacotecnia justifica que se les cite aquí brevemente, bien se destinen a la condimentación (colza) o a la fritura y a la condimentación (girasol).

● ACEITE DE COLZA

Brassica napus L., var. «oleífera» (Brassicaceae) es el híbrido natural –anfídiploide– de una col y de un nabo (*B. campestris* × *B. oleracea* L.). Es una planta herbácea anual

con tallos ramificados, con hojas céreas, con racimos de flores tetrámeras amarillas y con silicuas dehiscentes. Se cultivan principalmente las variedades tipo invierno con fase larga en roseta (ciclo de septiembre a julio). El aceite obtenido a partir de la semilla contiene aproximadamente un 45% de un ácido graso insaturado en C_{22} , el ácido erúico ($C_{22:1(13)}$). La experimentación animal ha dejado entrever la posibilidad de una toxicidad miocárdica de este ácido, por ello se han seleccionado variedades que no la contienen y que se encuentren asimismo desprovistas de glucosinolatos –que confieren a las tortas propiedades indeseables para animales monogástricos– o, para ser más exactos, que respondan a la normativa europea. Estas normas han fijado, en 1990, el contenido máximo en ácido erúico del aceite en un 2% y el de los glucosinolatos en tortas desengrasadas en 35 $\mu\text{moles/g}$; esta última cifra deberá ser rebajada. Estas variedades, denominadas de doble cero, responden a normas semejantes al estándar canadiense Canola (2% en ácido erúico [aceite], 30 μM de glucosinolatos [tortas]).

El aceite se extrae por presión después de proceder a quitar la piel y cocer. El aceite residual de las tortas se recupera por extracción con hexano. La eliminación del disolvente de las tortas (por vapor de agua) elimina los productos volátiles provenientes de la descomposición de los glucosinolatos. Rendimiento: 40 kg de aceite bruto/100 kg de semillas. La producción de semillas de colza (y de aceite) ha aumentado en gran medida en Francia durante los últimos años (principales productores: China, India, Canadá, Francia, Alemania, Reino Unido).

Composición en ácidos grasos del aceite (principales ácidos grasos,%): palmítico, 2,5-6; esteárico, 0,9-2,1; oleico, 50-66; linoleico, 18-28; linolénico, 6-14; otros ácidos grasos: gadoleico < 1,5; erúico < 0,5.

El insaponificable del aceite de colza es rico en esteroides (530-790 mg/100 g, β -sitosterol y campesterol mayoritarios) y en tocoferoles (hasta 90 mg/100 g, γ - y α -tocoferol, 2/3-1/3).

Colza erúica. Se trata en este caso de variedades de colza ricas en ácido erúico (50% del aceite). Este aceite y el ácido erúico sirven para la preparación de aditivos (industria de plásticos), detergentes, lubricantes estables a alta temperatura, etc. Señalemos aquí que la colza no es la única Brassicaceae que proporcione un aceite que contenga ácido erúico: éste puede representar más de un 55% del aceite de las semillas de la *Crambe abyssinica* Hochst. Ex R.E. Fr. También se encuentra presente en las semillas de las capuchinas (pág. 204).

Colza y diéster. Como han demostrado diversos experimentos, el tratamiento del aceite de colza con metanol conduce a un producto que se puede incorporar a los productos petrolíferos. Su combustión desprende menos monóxido de carbono, menos humo, no libera derivados azufrados y no incrementa el dióxido de carbono total (la combustión no hace más que restituir el CO_2 fijado por la fotosíntesis), este biocarburante podría responder parcialmente a la creciente polución y a la puesta en barbecho de las tierras. Los problemas a resolver son sobre todo políticos (barbechos subvencionados) y económicos (aranceles de los carburantes).

● ACEITE DE GIRASOL

El girasol, *Helianthus annuus* L., es una Asteraceae* originaria de América del norte. Cuando llegaron los europeos, era muy cultivada y sus semillas –que contienen de un 20-30% de aceite– se consumían a la parrilla o después de haber sido transformadas en harina. Introducida en Europa en el siglo XVI, como especie ornamental, su cultivo ha sido mejorado (doblandose el contenido en aceite) y reintroducido más tarde en Estados Unidos, sigue siendo este país uno de los principales productores mundiales (ampliamente sobrepasado sin embargo por Argentina, Rusia, Ucrania y Francia, producción mundial 1996: 25 millones de t).

Se caracteriza por sus capítulos de gran tamaño cuyo receptáculo puede llegar a agrupar 2.000 flores tubuladas, por sus grandes hojas cordiformes y por sus aquenios angulosos. El girasol se cultivó inicialmente en Rusia en el siglo XIX; desde entonces el cultivo ha sufrido continuas mejoras: el contenido en aceite de las variedades que se cultivan en la actualidad alcanza el 50%; la selección elige plantas con capítulos únicos (el girasol silvestre es ramificado) y con aquenios de fina envoltura.

Composición en ácidos grasos del aceite (principales ácidos grasos**, %): palmítico, 3-10; esteárico, 1-10; oleico, 14-35; linoleico, 55-75; linolénico, < 0,3. El triglinoleato (LLL) y la oleodilinooleína (OLL) representan cada uno aproximadamente 1/3 de los triacil gliceroleos.

El insaponificable se caracteriza por la presencia de numerosos esteroides: el β -sitosterol es netamente mayoritario (60%), va acompañado de Δ^7 -estigmasterol (7-14%) y de Δ^7 -avenasterol (4-6%). Los tocoferoles se encuentran representados casi exclusivamente por α -tocoferol.

Como ejemplo de empleos (distintos a los de la industria del aceite) se citará la utilización de la harina obtenida después del desengrasado (harina de aleurona) en la formulación de productos dietéticos.

* También se utiliza otra Asteraceae, el cártamo de los tintoreros, *Carthamus tinctorius* L. empleada desde la antigüedad por el aceite que contienen sus aquenios, así como por los principios tintóreos de sus flores (cartamina). Su producción mundial, aunque no es despreciable, se encuentra lejos de igualar a la de las oleaginosas mayores. Productores: India (430.000 t, que representó el 45% de la producción mundial en 1997 [FAO]), México, Estados Unidos, Etiopía, Australia. es un aceite insaturado que, por su composición, se asemeja al del girasol.

** También se cultivan «girasoles oleicos» cuyos triglicéridos contienen un mínimo de un 80% de ácido oleico. Este aceite alimenticio es más estable al calor que el aceite de girasol «linoleico» clásico. Potencialmente, estos girasoles constituyen una fuente industrial de ácido oleico que es más fácil de tratar que las grasas animales.

El aceite de girasol oleico (Oleisol®) forma actualmente parte de la composición de mezclas oleosas que se ofrecen al consumidor preocupado «por equilibrar su alimentación lipídica»; ejemplo: girasol, Oleisol®, soja y pepitas de uva con una composición final: C_{18:1} (40), C_{18:2} (45) y C_{18:3} (1,2).

N.B.: el aceite de pepitas de uva resulta de la expresión de semillas de uva, subproducto abundante de los países vitícolas de la cuenca mediterránea; ; composición: palmítico, 5,5-11; esteárico, 3-6; oleico, 12-28; linoleico, 58-78; linolénico, < 1. El insaponificable contiene tocotrienoles (α - y γ -tocotrienoles).

3. OTROS ACEITES ALIMENTICIOS*

Dado su escaso interés en farmacia estos aceites solo se citarán. Algunos (nuez, algodón) ya se han mencionado en otros lugares.

● ACEITES DE PALMAE

El fruto de numerosas especies de Palmae se utiliza como fuente de aceite. Aunque algunos poseen un empleo restringido (como por ejemplo el aceite de Babasú**) otros como el cocotero o la palmera de aceite, ocupan un lugar de elección en el mercado mundial de los aceites.

— COCOTERO, *Cocos nucifera* L.

El cocotero es una planta leñosa: su estípite erguida lleva una roseta espiralada de hojas falsamente compuestas (de hecho están divididas en segmentos por desgarramiento). El fruto es una drupa gruesa con endocarpio duro y pericarpio fibroso. La semilla y su endocarpio constituyen la «nuez de coco» comercial. El albumen de la semilla es líquido en parte –leche de coco– y otra parte sólida –copra–. La copra seca está constituida aproximadamente por un 65% de lípidos. En nuestras latitudes, el aceite de copra es un «aceite concreto»: por encima de 25-27°C forma una masa blanca, insípida e inodora.

Empleada en farmacia para la obtención de glicéridos semisintéticos, la copra es un producto alimenticio (Vegetarine®) y un producto industrial: se utiliza para la obten-

* Los aceites alimenticios podrían clasificarse también en función de su aptitud frente al calentamiento. En Francia existen efectivamente dos categorías que permiten distinguir los aceites en función de su contenido en ácido α -linolénico. Cuando el aceite contiene más de un 2% de ácido α -linolénico su etiqueta debe mencionar «aceite vegetal para sazonar» y los que contienen menos de un 2% la etiqueta debe mencionar «aceite vegetal para fritura y sazonamiento». Esta diferenciación (decreto del 12-02-1973) se ha introducido para tener en cuenta la toxicidad atribuida a los productos de degradación que se forman por el calentamiento de los aceites. En efecto, parece ser –según las organizaciones profesionales implicadas– que, contrariamente a lo que se pensaba, la cantidad de productos que se forman es prácticamente idéntica sea cual sea el contenido en ácidos poliinsaturados. Lo importante sin duda reside en la forma de utilización: temperatura moderada, cambio frecuente del baño de fritura, etc. Sobre el etiquetaje, conviene recordar que únicamente los aceites obtenidos por procesos mecánicos y que no han sufrido refinado ni tratamientos químicos tienen derecho a la denominación «aceite virgen». Los aceites refinados se denominan «aceite de».

** El babasú (*Orbignya phalerata* Mart.) se cultiva en Brasil. La almendra de la semilla proporciona un aceite rico en ácidos de cadena media (láurico [50%], mirístico [20%]). Se destina sobre todo a aplicaciones tópicas. Se emplea asimismo en la formulación de cosméticos. C.f. Pinheiro, C.U.B. y Frazao, J.M.F. (1995). Integral Processing of Babassu Palm (*Orbignya phalerata*, Aricaceae) Fruits: Village Level Production in Maranhão, Brazil, *Econ. Bot.*, **49**, 31-39.



Ricinus communis L.

ción de detergentes (tipo lauril-sulfato). Los países donde se cultivan los cocoteros (África, sudeste asiático) proporcionan otros muchos productos: tortas, vino de palma, carbón vegetal y *coir*, que es el pericarpio fibroso que puede formar parte de escobas, cepillos, esteras, cordajes, etc.

Triglicéridos de cadena media. Para la Farmacopea europea (3ª ed.), estos triglicéridos son «fabricados a partir del aceite extraído de la fracción dura y desecada del albumen de *Cocos nucifera* L. o del aceite extraído del albumen desecado de *Elaeis guineensis* Jacq. Están compuestos por una mezcla de ácidos grasos saturados [...]. Contienen como mínimo un 95% de ácidos grasos saturados de 8 y 10 átomos de carbono». La composición, tal como se define en el párrafo correspondiente a los ensayos de la monografía, es la siguiente: ácido caproico, < 2%; ácido caprílico, 50-80%; ácido cáprico, 20-50%; ácido láurico, < 3%; ácido mirístico, < 1%.

- PALMERA DE ACEITE, *Elaeis guineensis* Jacq., *E. oleífera* (Kunth) Cortés

Esta especie es una palmera de gran porte (15-30 m) con frutos rojizos reunidos en «regímenes» ovoides que llevan entre 1.000 y 2.000 drupas del tamaño de una ciruela; se cultiva tanto en el sudeste asiático (Indonesia, Malasia) como en África (Nigeria, Zaire, Camerún) o en América del sur (Brasil). Se utilizan los frutos maduros: su expresión da lugar al aceite de palma (el mesocarpio contiene de 65 a 70% de lípidos). Se utiliza también la «nuez»: los frutos se desecan, se privan del pericarpio y la nuez, es decir la semilla rodeada del endocarpio, se exprime o se extrae con disolventes: así se obtiene el aceite de palmiste. Estos aceites, como la copra, son sólidos en nuestras latitudes; la presencia de carotenoides explica la marcada coloración del aceite de palma. Los principales empleos del aceite de palma son las industrias de margarinas y jabones.

Composición química (principales ácidos grasos,%):

1. Copra

caprílico	5-10	cáprico	4,5-8	láurico	43-51
mirístico	16-21	palmítico	7,5-10	oleico	5-10

2. Aceite de palmiste

caprílico	2,4-6,2	cáprico	2,6-5	láurico	41-55
mirístico	14-18	palmítico	6,5-10	oleico	12-19

3. Aceite de palma

mirístico	0,5-2	palmítico	41-47	oleico	36-44
linoleico	6,5-12	esteárico	5,5-6		

Se ha constatado que el insaponificable del aceite de palma es rico en carotenos (0,5-0,7 g/kg de aceite) y que la fracción tocoferólica de este insaponificable está com-

puesto, en más del 80%, por tocotrienoles. Estos tocotrienoles son también característicos del insaponificable del aceite de copra.

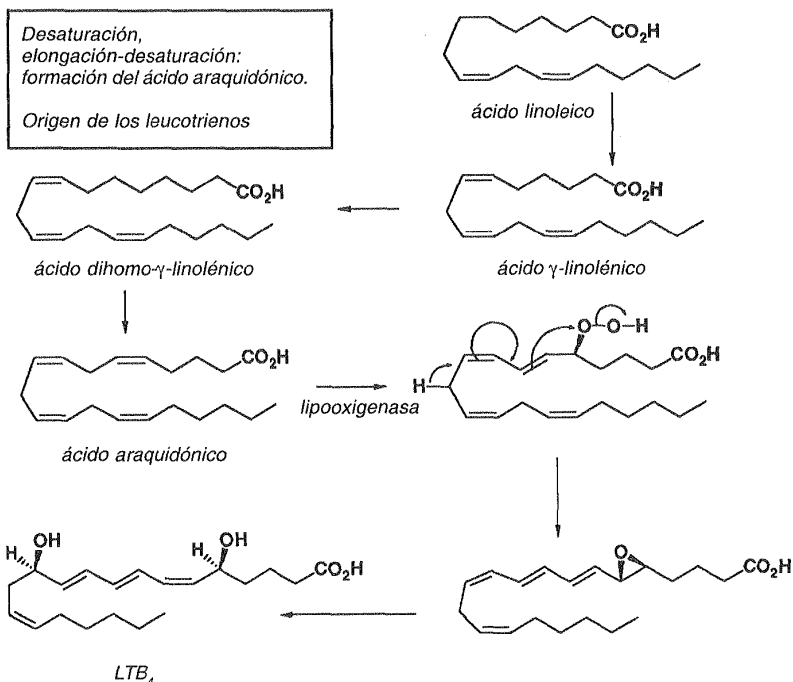
4. ACEITES DIVERSOS

A. Aceites con ácido γ -linolénico

Las grasas son nutrientes indispensables y se admite normalmente que en la alimentación deben constituir del 30 al 35% del aporte calórico diario. Aunque las grasas aportan una cantidad de energía importante en un pequeño volumen, hay que señalar que todos los ácidos grasos que las constituyen no tienen el mismo papel ni el mismo valor. Determinados ácidos grasos poliinsaturados son indispensables: son los denominados esenciales (AGE) porque el organismo humano no los sintetiza (es el caso del ácido linoleico) o no lo hace en cantidad suficiente más que en organismos jóvenes y robustos (es el caso del ácido araquidónico).

Los AGE poseen un importante papel biológico: constituyentes de los fosfolípidos de las membranas celulares, contribuyen a asegurar su fluidez; son también precursores de eicosanoides: prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos que poseen múltiples funciones como mediadores celulares e intercelulares y como agentes implicados en la agregación plaquetaria o en el fenómeno inflamatorio. La biosíntesis de estos compuestos implica al ácido araquidónico, el cual proviene normalmente de la desaturación del ácido linoleico en ácido γ -linolénico por la influencia de una Δ^6 -desaturasa, desaturación a la que sigue una elongación (ácido dihomo- γ -linolénico [$C_{20:3}$]) y una nueva desaturación que conduce al ácido araquidónico ($C_{20:4}$). Este ácido es el sustrato sobre el cual actúan la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa para formar los eicosanoides. El ácido linoleico es por consiguiente necesario, sea cual sea la edad o el estado de salud y se estima que la necesidad se establece alrededor del 6-8% de la ración calórica, necesidad satisfecha por el consumo de grasas vegetales. Igual ocurre con el 0,5-1% de la ración calórica del ácido α -linolénico que es indispensable en una alimentación equilibrada*. La carencia en ácido linoleico se manifiesta por síntomas cutáneos (lesiones eczematosas, impétigo, eritemas), retraso en el crecimiento, hipertensión e hipoagregación plaquetaria.

* Un régimen alimenticio basado en una disminución de proteínas animales (carnes rojas), un aumento en el consumo de frutas y legumbres y la sustitución de grasas saturadas por productos ricos en ácido oleico y α -linolénico, constituyen un medio de prevención eficaz sobre la aparición de accidentes coronarios. Cf.: de Lorgeril, M., Renaud, S., Mamelle, N., Salen, P., Martín, J.-L., Monjaud, I., Guidollet, J., Touboul, P. y Delaye, J. (1994). Mediterranean alpha-linolenic Acid-rich Diet in Secondary Prevention of Coronary Heart Disease, *Lancet*, **343**, 1454-1459. Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 parece ser que también protegen frente a la cancerogénesis cólica (a contrario se admite el efecto promotor de un exceso de lípidos, a pesar de que la mitad de los estudios publicados no lo confirman): Corpet, D.E. y Gerber, M. (1997). Alimentation Méditerranéenne et santé, partie 1. Caractéristiques. Maladies cardiovasculaires et autres affections, *Med. Nut.*, **4**, 129-142; Partie 2. Cancers, *ibid.*, 143-154.



Algunos factores pueden producir una sensible disminución de la actividad Δ^6 -desaturasa: esto ocurre con el estrés, senectud, alcoholismo, tabaquismo, insuficiencia hepática, hipoinsulinemia. Es necesario en estos casos que la alimentación aporte las necesidades en ácidos grasos poliinsaturados, sobre todo en ácido araquidónico, presente en huevos e hígados pero ausente en aceites vegetales.

Aunque el ácido α -linolénico se encuentra en la mayoría de los aceites vegetales, el ácido γ -linolénico es mucho más escaso: se encuentra sobre todo en las *Onagraceae* (*Oenothera*), *Grossulariaceae* (*Ribes nigrum* L., *R. rubrum* L., etc.) y en diversas especies de los géneros *Anchusa*, *Borago*, *Cynoglossum*, *Onosma*, *Onosmodium*, *Symphytum*, etc., i.e. en las *Boraginaceae*, pero también en ciertas especies de *Anemone* y en las semillas de *Cannabis*. Las fuentes más interesantes parecen ser las semillas de grosellero negro, onagra y borraja.

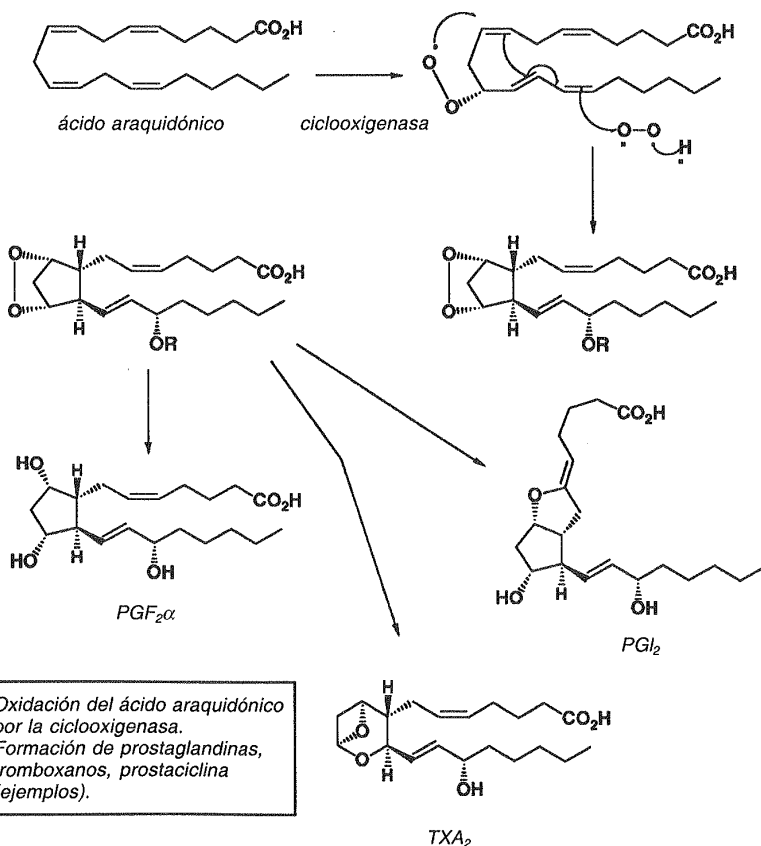
● ONAGRA, *Oenothera biennis* L., *Onagraceae*

La onagra bianual se identifica fácilmente: posee flores efímeras, de gran tamaño, con 4 pétalos escotados, amarillos, que se abren por la noche (*evening primrose*, *Nachtkerze*). Originaria de América del norte, es una especie bastante repartida en las

zonas costeras tanto mediterráneas como atlánticas. Se cultiva en el Reino Unido para la producción de semillas.

La droga –constituida por las semillas, pequeña (1-2 × 0,5-1 mm) y angulosa– contiene hasta un 25% de un aceite rico en ácidos grasos insaturados: ácido γ -linolénico (8-14%), ácido linoleico (65-80%), ácido oleico (6-11%). El aceite se extrae por presión en frío y, como todos los aceites fuertemente insaturados, se conserva muy mal.

El aceite de onagra forma parte de la formulación de productos cosméticos. Estos productos son interesantes para preservar la elasticidad de la epidermis y prevenir la aparición de arrugas. Numerosos trabajos han intentado demostrar el interés del aceite de onagra en distintas indicaciones: dolores de mama, síndrome premenstrual, hipercolesterolemia, eczema, cirrosis, artritis reumatoide, psoriasis, etc. Diversos autores consideran que el aceite de onagra puede aportar un alivio en las mastodinias ligeras que caracterizan el síndrome premenstrual. Dicho esto, ensayos clínicos vs.



placebo realizados con estrictos criterios de inclusión, han demostrado que la mejoría que se constata en la mayoría de los síntomas, no era significativa. El interés del aceite de onagra *per os* en el tratamiento del eczema atópico, se encuentra también sometido a controversia: eficaz para unos, a veces útil para otros, parece ser, según ensayos clínicos rigurosos que no posee una actividad diferente a la de un placebo. El resto de propuestas de empleo se apoyan sobre datos contradictorios y fragmentarios.

● BORRAJA, *Borago officinalis* L., Boraginaceae

Oficinal por sus flores y sumidades floridas (cf. pág. 830), la borraja se cultiva también para la producción de sus semillas oleaginosas contenidas en aquenios dehiscentes. El rendimiento en semillas es aleatorio: floración desincronizada y por lo tanto maduración no uniforme de las semillas, caída de semillas maduras al suelo antes y durante la recolección, etc.

El contenido en aceite varía según el proceso de extracción y el grado de madurez entre 13 y 33%. Es un aceite con ácidos grasos insaturados: ácido linoleico (30-40%), ácido oleico (15-19%) y ácido γ -linolénico (18-25%). Los empleos de este aceite, inestable, son del mismo tipo que los del aceite de onagra: su eficacia en las indicaciones reivindicadas se encuentra también sometida a controversia.

B. Sapotaceae con aceites

ACEITE DE ARGÁN. El arganero (*Argania spinosa* [L.] Skeels) es una especie espinosa del sudoeste marroquí cuyo fruto carnoso se utiliza tradicionalmente en la alimentación del ganado. La semilla proporciona un aceite fuertemente insaturado (ácido oleico, 45%, ácido linoleico, 35%). El insaponificable del aceite contiene alcoholes triterpénicos y esteroides derivados del cicloartano pero no sitosterol. Las tortas contienen saponósidos, bidesmósidos de ácidos polihidroxilados de la serie del oleanano. El aceite de argán se utiliza en cosmética.

MANTECA DE KARITÉ. Son las grasas extraídas de las semillas de una planta cultivada principalmente en Nigeria, Malí, Burkina, Ghana, etc. El pericarpio del fruto de esta especie, *Vitellaria paradoxa* Gaertner f. (= *Butyrospermum parkii* Kotschy), es comestible. Composición: ácido esteárico (28-45%), ácido oleico (42-59%), ácido linoleico (3-9%); 7 a 10% de insaponificable que contiene un hidrocarburo específico (20-30 g/kg). Las utilizaciones se limitan a la industria cosmética y a la formulación de algunas pomadas cicatrizantes y protectoras (sol, intemperie).

ACEITE DE MACASSAR. Este aceite, utilizado en la formulación de cosméticos y de productos de higiene (ej.: champús), es proporcionado por las semillas del «roble» de Ceylan *Schleichera oleosa* (Lour.) Oken (= *S. trijuga*).

Otras semillas oleíferas de Sapotaceae gozan de utilización en alimentación local, e.g. *Madhuca longifolia* (Koenig) Macbr. o nuez de Illipé (no confundir con la semilla de las *Shorea* de Borneo [Dipterocarpaceae], que se conoce con el mismo nombre).

5. INSAPONIFICABLES Y COMPUESTOS RELACIONADOS

La fracción insaponificable, es decir los constituyentes no glicerídicos de los aceites, representa del 0,3 al 2% de la masa del aceite. Normalmente la composición del insaponificable es compleja; se encuentran principalmente hidrocarburos, carotenoides, esteroides (sitosterol, estigmasterol, Δ^7 -esteroides), tocoferoles, alcoholes alifáticos de elevada masa molecular y alcoholes terpénicos.

● AGUACATE, aceite e insaponificable de aguacate

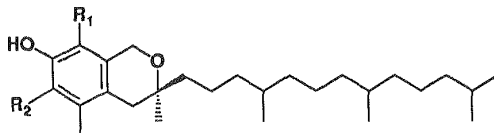
El aguacate, *Persea americana* Miller, es una Lauraceae originaria de América del Sur. Cultivado en África, América (México, Estados Unidos, Brasil) y en Israel, es un árbol con frutos piriformes de hueso voluminoso. El mesocarpio carnoso de este fruto –aguacate– proporciona un aceite viscoso, verde parduzco, de olor afrutado. El contenido en aceite y su composición varía según las variedades: ácido palmítico (17-29%), ácido palmitoleico (6-12%), ácido oleico (42-63%), ácido linoleico (9-16%), ácido linolénico (< 1%). El insaponificable, que puede alcanzar hasta un 1%, está constituido por un 50% de hidrocarburos ramificados; aproximadamente un 20% de esteroides y trioles muy reductores que no han sido identificados.

En la rata, la asociación de los insaponificables de aguacate y soja, modifica en gran medida la composición y el metabolismo del tejido conjuntivo. La mezcla 1/3-2/3 de estos insaponificables se propone en estomatología para el tratamiento de fondo de parodontopatías y se utiliza, en reumatología en el tratamientos de apoyo de dolores artrósicos.

● TOCOFEROLES

Los tocoferoles son derivados prenilados del benzodihidropirano. Según que la cadena lateral se encuentre o no saturada, se distinguirán los tocoferoles de los tocotrienoles; en cada una de estas dos series la posición y la naturaleza de los sustituyentes determinan la existencia de cuatro compuestos diferentes (α , β , γ , δ), el α -tocopherol es mayoritario en la mayor parte de las especies. Biosintéticamente, estos tocoferoles derivan del ácido homogentísico.

Constituyen lo que habitualmente se denomina vitamina E, antioxidante liposoluble natural que se opone a fenómenos oxidativos, sobre todo a la oxidación de ácidos grasos: muy oxidables, forman en primer lugar un epóxido y posteriormente, por apertura y deshidratación, una *p*-quinona. La vitamina E oxidada se reduce seguidamente por el ácido ascórbico. Los aceites, margarinas y cereales cubren fácilmente las necesidades diarias (10-12 mg/día). Aunque no se ha podido demostrar el beneficio de un



$R_1 = R_2 = \text{CH}_3$: α -tocoferol; $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$: β -tocoferol
 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$: γ -tocoferol; $R_1 = R_2 = \text{H}$: δ -tocoferol

aporte suprafisiológico, al menos parece ser que no existe peligro (excepto en el caso de individuos carentes de vitamina K, ya sea por deficiencias de absorción o debidas a tratamiento con anticoagulantes). El consejo superior de higiene pública de Francia aconseja una dosis límite de seguridad: 40 mg/día.

En la medida en que la oxidación de las lipoproteínas juega un papel en la aterogénesis, numerosos estudios han buscado poner en evidencia un posible efecto protector de la vitamina E frente a afecciones cardiovasculares. Estos estudios sugieren un efecto protector de una alimentación rica en vitamina E, pero al ser sesgados, no demuestran de forma significativa una correlación entre el aporte en vitamina E y el riesgo coronario. Los resultados de los ensayos preventivos vs. placebo han sido, al día de hoy, negativos o no significativos (en prevención primaria), o discordantes (en prevención secundaria). El aporte en vitamina E no ha tenido tampoco incidencia sobre enfermedades degenerativas como la corea de Huntington. Es posible que la vitamina E tenga un efecto protector en las fases precoces de la inducción de la cancerogénesis (tracto digestivo, pulmón), aunque faltan por establecer las pruebas formales de tal actividad.

El acetato de α -tocoferol se encuentra indicado en el tratamiento y prevención de la carencia de vitamina E. Se propone por algunos: 1° en el tratamiento de la incontinencia urinaria de la mujer y la miopía evolutiva; 2° como coadyuvante de regímenes dietéticos para pacientes que manifiestan una hiperlipoproteinemia que no justifica un tratamiento hipolipemiente lo que parece discutible (no sin razón) a los ojos de diversos autores. También se encuentra, a dosis bajas, en varias decenas de especialidades de consejo farmacéutico, de automedicación o de suplemento alimenticio, asociado a otras vitaminas, flavonoides, aceite de pescado, minerales, etc. Frecuentemente se incorpora a preparaciones dietéticas.

En la industria agroalimentaria, los tocoferoles son antioxidantes autorizados, ya se trate de extractos naturales provenientes de aceites vegetales comestibles ricos en tocoferoles (E_{306}) o de tocoferoles sintéticos (α , γ , δ i.e. $E_{307.9}$). La farmacotecnia también utiliza las propiedades antioxidantes de estas moléculas, que a menudo son sinérgicas con el ácido ascórbico.

Compuestos relacionados con los insaponificables

● CIRUELO DE ÁFRICA, *Prunus africana* Kalkman, Rosaceae

La planta, la droga. Llamada aún (erróneamente) *Pygeum africanum* Hook. f., esta especie de los bosques de África central se desarrolla especialmente en zonas

montañosas sometidas a fuertes precipitaciones. Es un árbol de gran porte –puede alcanzar 30 metros de altura– con hojas elípticas, débilmente acuminadas, gruesas y coriáceas. Las flores son pequeñas, blancas, pentámeras. El fruto es un aquenio coriáceo, rojo, deprimido en el ápice. La droga está constituida por la corteza: roja o marrón oscuro, desprende un débil olor a ácido cianhídrico. Se utiliza habitualmente un extracto lípido-esterólico, obtenido por extracción con ayuda de un disolvente orgánico.

Composición química. El análisis del extracto muestra que contiene una fracción lipídica (ácidos grasos en C₁₂-C₂₄), fitosteroles (β -sitosterol libre y glucosilado, campesterol), ácidos triterpénicos pentacíclicos (ursólico, oleanólico y sus homólogos di- o trihidroxilados en C-2, C-3 y/o C-24, ocasionalmente acilados por el ácido ferúlico), y alcoholes lineales: *n*-tetracosanol y *n*-docosanol que se encuentran al parecer en el extracto en forma de ésteres del ácido ferúlico.

Acción farmacológica. El mecanismo de acción del extracto de *P. africana* no está completamente dilucidado. Diversos factores podrían intervenir, especialmente la inhibición de la 5-lipoxigenasa de los polinucleares que infiltran el tejido prostático (el extracto es antiinflamatorio). La interacción con el metabolismo de la testosterona está excluida por la mayoría de los trabajos publicados, aunque uno aparecido en 1996 ha puesto en evidencia, *in vitro*, una inhibición parcial de la 5 α -reductasa y de la aromatasa y por tanto una posibilidad de acción sobre los tejidos en los que el crecimiento es hormono-dependiente. Se sabe también que el extracto regenera el epitelio prostático en rata y perro. Más recientemente, se ha demostrado sobre cultivos de fibroblastos prostáticos de rata, que el extracto inhibe la proliferación celular inducida por los principales factores de crecimiento responsables del desarrollo normal y patológico del tejido prostático: EGF (*Epidermal Growth Factor*, CI₅₀ = 4,5 μ g/ml), bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*), IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*). La inhibición de la proliferación se observa tanto en células no estimuladas como en las estimuladas por un activador de la protein-quinasa C, el TPA (*cf.* pág. 647). Esta inhibición no está ligada a citotoxicidad. Otros trabajos realizados en conejos han mostrado que dosis elevadas de extracto de *P. africana* previenen las disfunciones contráctiles y metabólicas de vejiga inducidas por una obstrucción parcial de la uretra, pero no disminuyen la hipertrofia vesical compensadora (consecuente al aumento de una bFGF, etc.).

Los ensayos clínicos* publicados sobre el extracto revelan la existencia de una diferencia significativa en relación con un placebo en la polaquiuria nocturna y otros síntomas de la hipertrofia benigna de próstata (volumen residual postmiccional, débito urinario máximo), así como sobre la sintomatología subjetiva; no siendo activo sobre

* Los expertos de la OMS juzgan criticable la calidad de los ensayos clínicos realizados con la mayoría de los productos que se proponen habitualmente para el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata. En dos ocasiones, han subrayado que la eficacia que estos tratamientos medicamentosos reivindican (inhibidores de la 5 α -reductasa, antiandrógenos, inhibidores de la aromatasa, etc.) no parece muy diferente a la de los placebos.

el volumen del adenoma. Otros ensayos muestran que la actividad es, en igualdad de condiciones, del mismo orden que la de los extractos del fruto de *Serenoa repens*.

Empleos. El extracto de cerezo de África se utiliza por vía oral (100 mg/día en curas de 6-8 semanas) para la siguiente indicación: tratamiento de los trastornos miccionales moderados ligados a la hipertrofia benigna de próstata. El tratamiento no dispensa de una vigilancia médica del HBP. En la actualidad se están realizando ensayos los cuales, teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales, permitirán conocer mejor el interés de esta droga (score I-PSS)

● **PALMERA DE FLORIDA, *Serenoa repens* (Bartram) Small**
= *Sabal serrulata* Rohm. & Schult., Palmae

La planta, la droga. La palmera de Florida –se le llama también palmera-sierra– es una palmera con hojas «en abanico» de estipe monocáulica, bastante corta (0,5-2 m), con hojas de un verde azulado, profundamente hendidas, que parten de un peciolo que lleva en sus bordes agujas aceradas de pequeño tamaño. Las flores son pequeñas y se encuentran agrupadas en espádices (panículo racemoso). La droga está constituida por el fruto que es globuloso (2-3 × 1,5 cm), monoseminado, entre azulado y negro en la madurez. La especie es espontánea en terrenos arenosos de los estados del sur de Estados Unidos donde forma colonias densas, a veces impenetrables.

Composición química. Los datos bibliográficos sobre la composición química de la droga son escasos. Los frutos y semillas son ricos en aceite en el que los triglicéridos, que los constituyen contienen un 50% de ácidos grasos de 14 o menos átomos de carbono. Estos ácidos grasos –sobre todo el ácido láurico– se encuentran en el extracto lípido-esterólico comercial que contiene además alcanos lineales (de C₉ a C₂₈), alcoholes (hexacosanol [C₂₆], octacosanol [C₂₈], triacontanol [C₃₀]) y sus ésteres, alquenos monoénicos (C₁₂, C₁₃ y C₂₄), fitosteroles (sitosterol, campesterol, cicloartenol, así como derivados del sitosterol: 3-O-glucósido, 3-O- palmitato, 3-O-miristato, 6'-O- acil-3-O-glucosil, etc.) y poliprenoles.

Acción farmacológica. La farmacología del extracto hexánico ha sido objeto de numerosos trabajos. En ratones y ratas castrados, ejerce un efecto anti-androgénico periférico, consecuencia de su compleja interacción con el metabolismo y el mecanismo de acción de la testosterona a nivel prostático. Inhibe, *in vitro*, (cultivos celulares), la 5 α -testosterona reductasa y de la 3 α -cetosteroide reductasa y disminuye, tanto *in vitro* como *in vivo* (rata), la unión entre la DHT (dihidrotestosterona) y sus receptores citosólicos y nucleares. De hecho, otros estudios contradicen estos datos: la inhibición de la 5 α -reductasa y la unión de los andrógenos a sus receptores se produce solo con la utilización de dosis muy elevadas, y por tanto no específicas, (sobre un mismo modelo, el IC₅₀ del extracto es de 5,6 mg/l mientras que la de la finasterida es de 1 μ g/l). Otros autores distinguen los efectos que se producen sobre las isoformas 1 y 2 de la 5 α -reductasa. La actividad antiandrogénica debería disminuir el volumen prostático,

pero también en este caso, los resultados publicados son contradictorios. También se ha evidenciado que la fracción lipófila ácida de un extracto de dióxido de carbono supercrítico inhibe, *in vitro*, la cicloxigenasa y la lipoxigenasa, lo que podría explicar la actividad anti-inflamatoria y anti-edematosa atribuida al extracto. También es posible que exista una actividad espasmolítica y efectos inhibidores de los factores de crecimiento prostáticos.

La administración diaria, a corto o largo plazo, del extrato lipidoesterólico (320 mg/día) no modifica significativamente el nivel de dihidrotestosterona plasmática; tampoco altera el nivel del antígeno prostático específico (PSA). El empleo a largo plazo produce una disminución de los receptores hormonales prostáticos.

Frente a numerosos ensayos no controlados, algunos ensayos clínicos controlados (pero que no utilizan criterios normalizados de inclusión) han intentado mostrar el interés clínico del extracto de *Serenoa* en el HBP. De sus resultados, globalmente convergentes, se desprende que después de 1 a 3 meses de tratamiento (320-480 mg/día) se produce aumento del débito urinario, disminución del residuo postmiccional y, generalmente, una mejora de la sintomatología, la principal interrogación que plantea estas pruebas es sin duda –como lo han puesto de manifiesto varios autores– que, excepto en un caso, los pacientes incluidos en los grupos placebo no aprecian su sintomatología significativamente mejorada, mientras que se admite que entre un 30 a un 50% al menos de los pacientes de HBP testifican una mejoría en su sintomatología después del tratamiento con placebo, lo que ocurre igualmente en casos en los que no hay más que una simple vigilancia*. Un único estudio –reciente, pero no controlado– utiliza la cuantificación de los síntomas en un cuestionario normalizado (I-PSS), y demuestra una disminución de un 35% del score inicial después de 3 meses de tratamiento. Otro estudio, controlado y que incluye a un elevado número de pacientes, ha mostrado una eficacia comparable a la de la finasterida, al menos en término de score I-PSS y de índice de calidad de vida.

Empleos. El extracto lipidoesterólico de palmera de Florida se encuentra comercializado con la indicación siguiente (320 mg/día, *per os*): tratamiento de los trastornos miccionales moderados debidos a hipertrofia benigna de próstata. La tolerancia al producto es excelente en la inmensa mayoría de los casos tratados (la toma en ayunas puede causar náuseas).

* El seguimiento (3-5 años) de 282 pacientes no tratados muestra una disminución espontánea de los síntomas subjetivos en un 38% de los casos y una mejoría de los parámetros objetivos en un 22% de los mismos: Chapple, C.R.(1993). Correlation of Syntomatology, Urodynamics, Morphology and Sice of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia, *Curr. Opinion Urol.*, 3, 5-9.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aparicio, R., Morales, M.T. et Alonso, V. (1997). Authentication of European Virgin Olive Oils by their Chemical Compounds, Sensory Attributes, and Consumers' Attitudes, *J. Agric. Food Chem.*, **45**, 1076-1083.
- Bidat, E., Tannery de Nazelle, B. et Paupe, J. (1996). Allergie à la cacahuète chez l'enfant, *Rev. Fr. Allergol.*, **36**, 113-118.
- Bougnoux, P. Corpet, D. et Gerber, M. (1996). Acides gras alimentaires et cancérogenèse, in «Alimentation et cancer», (Riboli, E., Decloître, F. et Collet-Ribbing, C., eds.), chap. **16**, p. 281-314, Tec & Doc -Lavoisier, Paris.
- Hourihane, J.O'B., Kilburn, S.A., Dean, P. et Warner, J.O. (1997). Clinical Characteristics of Peanut Allergy, *Clin. Exp. Allergy*, **27**, 634-639.
- Hourihane, J.O'B. (1997). Peanut Allergy - Current Status and Future Challenges, *Clin. Exp. Allergy*, **27**, 1240-1246.

Soja

- Anderson, J.W., Johnstone, B.M. et Cook-Newell, M.E. (1995). Meta-analysis of the Effects of Soy Protein Intake on Serum Lipids, *N. Engl. J. Med.*, **333**, 276-282.
- Dupuy, P., Sautier, C. et Stievenard, S. (1994). Le soja en alimentation humaine, *Cah. Nutr. Diét.*, **29**, 47-53.

Ricino

- Aplin, P.J. et Eliseo, T. (1997). Ingestion of Castor Oil Plant Seeds, *Med. J. Aust.*, **167**, 260-261.
- Gaginella, T.S., Capasso, F., Mascolo, N. et Perrili, S. (1998). Castor Oil : New Lessons from an Ancient Oil, *Phytother. Res.*, **12**, S128-S130.
- Wedin, G.P., Neal, J.S., Everson, J.W. et Krenzelok, E.P. (1986). Castor Bean Poisoning, *Am. J. Emerg. Med.*, **4**, 259-261.

Onagra

- Berth-Jones, J. et Graham-Brown, R.A.C. (1993). Placebo-controlled Trial of Essential Fatty Acid Supplementation in Atopic Dermatitis, *Lancet*, **341**, 1557-1560.
- Collins, A., Cerin, Å., Coleman, G. et Landgren, B.M. (1993). Essential Fatty Acids in the Treatment of Premenstrual Syndrome, *Obstet. Gynecol.*, **81**, 93-98.
- Whitaker, D.K., Cilliers, J. et de Beers, C. (1996). Evening Primrose Oil (Epogam®) in the Treatment of Chronic Hand Dermatitis : Disappointing Therapeutic Results, *Dermatology*, **193**, 115-120.

Borraja

- Borrek, S., Hildebrandt, A. et Forster, J. (1997). Gammalinolensäure-reiche Borretschsamenöl-Kapseln bei Kindern mit Atopischer Dermatitis - Eine placebo- kontrollierte Doppelblind-Studie, *Klin. Pädiatr.*, **209**, 100-104.
- Nissen, H.P., Biltz, H. et Muggli, R. (1995). Borage Oil, *Cosmet. Toilet.*, **110**, (10), 71-74.

Insaponificables - Tocoferoles (consultar «carotenos», pág. 761 ss)

- Jha, P., Flather, M., Lonn, E., Farkouh, M. et Yusuf, S. (1995). The Antioxidant Vitamins and Cardiovascular Disease - A Critical Review of Epidemiologic and Clinical Trial Data, *Ann. Intern. Med.*, **123**, 860-872.

- Kushi, L.H., Fee, R.M., Sellers, T.A., Zheng, W. et Folsom, A.R. (1996). Intake of Vitamins A, C and E and Postmenopausal Breast Cancer. The Iowa Women's Health Study, *Am. J. Epidemiol.*, **144**, 165-174.
- Léger, C.L. (éd.) (1992). Vitamine E, tocophérols et composés apparentés - Propriétés antioxygène et rôle biologique. Sources alimentaires, CNERNA-CNRS, Polytechnica, Paris.
- Rapola, J.M., Virtamo, J., Haukka, J.K., Heinonen, O.P., Albanes, D., Taylor, P.R. et Huttunen, J.K. (1996). Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Angina Pectoris. A Randomized, Double-blind, Controlled Trial, *JAMA*, **275**, 693-698.
- Stephens, N.G., Parsons, A., Schofield, P.M., Kelly, F., Cheeseman, K. et Mitchinson, M.J. (1996). Randomised Controlled Trial of Vitamin E in Patients with Coronary Disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS), *Lancet*, **347**, 781-786.

Insañonificables - Compuestos relacionados

- Doubrovetzky, J. (1995). Les traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate, *La Revue Prescrire*, **15**, 598-607.
- Lowe, F.C. et Ku, J.C. (1996). Phytotherapy in Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia : a Critical Review, *Urology*, **48**, 12-20.

Prunus africana

- Fourneau, C., Hocquemiller, R. et Cavé, A. (1996). Triterpenes from *Prunus africana* Bark, *Phytochemistry*, **42**, 1387-1389.
- Levin, R.M., Riffaud, J.-P., Bellamy, F., Rohrmann, D., Habib, M., Krasnopolsky, L., Zhao, Y. et Wein, A.J. (1996). Protective Effect of Tadenan on Bladder Function Secondary to Partial Outlet Obstruction, *J. Urol.*, **155**, 1466-1470.
- Yablonsky, F., Nicolas, V., Riffaud, J.-P. et Bellamy, F. (1997). Antiproliferative Effect of Pygeum africanum Extracts on Rat Prostatic Fibroblasts, *J. Urol.*, **157**, 2381-2387.

Serenoa repens

- Carraro, J.-C., Raynaud, J.-P., Koch, G., Chisholm, G.D., Di Silverio, F., Teillac, P., Da Silva, F.C., Cauquil, J., Chopin, D.K., Hamdy, F.C., Hanus, M., Hauri, D., Kalinteris, A., Marencak, J., Périer, A. et Perrin, P. (1996). Comparison of Phytotherapy (Permixon®) with Finasteride in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia : A Randomized International Study of 1,098 Patients, *Prostate*, **29**, 231-240.
- Gerber, G.S., Zagaja, P., Bales, G.T., Chodak, G.W. et Contreras, B.A. (1998). Saw Palmetto (*Serenoa repens*) in Men with Lower Urinary Tract Symptoms : Effects on Urodynamic Parameters and Voiding Symptoms, *Urology*, **51**, 1003-1007.
- Descotes, J.L., Rambeaud, J.J., Deschaseaux, P. et Faure, G. (1995). Placebo-controlled Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Permixon © in Benign Prostatic Hyperplasia after Exclusion Placebo Responders, *Clin. Drug Invest.*, **9**, 291-297.
- Plosker, G.L. et Brogden, R.N. (1996). *Serenoa repens* (Permixon®). A Review of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy in Benign Prostatic Hyperplasia, *Drugs & Aging*, **9**, 379-395.
- Strauch, G., Perles, P., Vergult, G., Gabriel, M., Gibelin, B., Cummings, S., Malbecq, W. et Malice, M.-P. (1994). Comparison of Finasteride (Proscar®) and *Serenoa repens* (Permixon®) in the Inhibition of 5-Alpha Reductase in Healthy Male Volunteers, *Eur. Urol.*, **26**, 247-252.
- Wilt, T.J., Ishani, A., Stark, G., MacDonald, R., Lau, J. et Mulrow, C. (1998). Saw Palmetto Extracts for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *JAMA*, **280**, 1604-1609.

compuestos relacionados con los lípidos

Alcanos, alcoholes y ésteres

CERAS

Las ceras se encuentran normalmente en la superficie de hojas y frutos donde forman, con la cutina, la cutícula que es muy hidrófoba y se opone a la pérdida de agua, controla los cambios gaseosos y participa en la protección contra agentes patógenos.

Químicamente las ceras son mezclas que agrupan hidrocarburos, ácidos alcanóicos libres y sus derivados hidroxilados, alcoholes, alcanales, alcanonas, β -dicetonas y ésteres. Pueden también contener derivados terpénicos y flavonoides.

Los hidrocarburos alifáticos saturados poseen una cadena con un número impar de átomos de carbono, entre 17 y 37, normalmente 29 ó 31. En algunos casos se encuentran las series homólogas *iso*-C₂₇-C₃₃ y *anteiso*-C₂₈-C₃₄. Los ésteres más comunes son derivados de alcoholes en 1, pueden contener hasta 72 carbonos; los más repartidos corresponden a ácidos en C₁₈-C₂₂ y a alcoholes en C₂₆-C₂₈. En algunos casos se conocen diésteres de diácidos (estólidos). Los compuestos terpénicos, frecuentes, son: alcoholes, cetonas o ácidos con esqueleto triterpénico pentacíclico (oleanano, ursano, lupano, glutinano). Los triterpenoles pueden esterificarse con ácidos grasos. Las ceras se extraen con disolventes orgánicos (hexano, cloroformo) y se analizan por CG.

Aparte de consideraciones fitoquímicas o fisiológicas, el interés de estas ceras y de sus constituyentes es muy escaso.

● CERA DE CARNAUBA, *Copernicia prunifera* (Miller) H. Moore, Palmae

La cera (Ph. eur., 3ª ed.) se obtiene a partir de las hojas de esta palmera del nordeste de Brasil (llamada también *C. «cerifera»*). Químicamente, es una mezcla de ésteres de alcoholes y de ácidos alcanóicos de cadenas largas (ej.: C₃₀).

- Kushi, L.H., Fee, R.M., Sellers, T.A., Zheng, W. et Folsom, A.R. (1996). Intake of Vitamins A, C and E and Postmenopausal Breast Cancer. The Iowa Women's Health Study, *Am. J. Epidemiol.*, **144**, 165-174.
- Léger, C.L. (éd.) (1992). Vitamine E, tocophérols et composés apparentés - Propriétés antioxygène et rôle biologique. Sources alimentaires, CNERNA-CNRS, Polytechnica, Paris.
- Rapola, J.M., Virtamo, J., Haukka, J.K., Heinonen, O.P., Albanes, D., Taylor, P.R. et Huttunen, J.K. (1996). Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Angina Pectoris. A Randomized, Double-blind, Controlled Trial, *JAMA*, **275**, 693-698.
- Stephens, N.G., Parsons, A., Schofield, P.M., Kelly, F., Cheeseman, K. et Mitchinson, M.J. (1996). Randomised Controlled Trial of Vitamin E in Patients with Coronary Disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS), *Lancet*, **347**, 781-786.

Insaponicables - Compuestos relacionados

- Doubovetzký, J. (1995). Les traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate, *La Revue Prescrire*, **15**, 598-607.
- Lowe, F.C. et Ku, J.C. (1996). Phytotherapy in Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia : a Critical Review, *Urology*, **48**, 12-20.

Prunus africana

- Fourneau, C., Hocquemiller, R. et Cavé, A. (1996). Triterpenes from *Prunus africana* Bark, *Phytochemistry*, **42**, 1387-1389.
- Levin, R.M., Riffaud, J.-P., Bellamy, F., Rohrmann, D., Habib, M., Krasnopolsky, L., Zhao, Y. et Wein, A.J. (1996). Protective Effect of Tadenan on Bladder Function Secondary to Partial Outlet Obstruction, *J. Urol.*, **155**, 1466-1470.
- Yablonsky, F., Nicolas, V., Riffaud, J.-P. et Bellamy, F. (1997). Antiproliferative Effect of Pygeum africanum Extracts on Rat Prostatic Fibroblasts, *J. Urol.*, **157**, 2381-2387.

Serenoa repens

- Carraro, J.-C., Raynaud, J.-P., Koch, G., Chisholm, G.D., Di Silverio, F., Teillac, P., Da Silva, F.C., Cauquil, J., Chopin, D.K., Hamdy, F.C., Hanus, M., Hauri, D., Kalinteris, A., Marencak, J., Périer, A. et Perrin, P. (1996). Comparison of Phytotherapy (Permixon®) with Finasteride in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia : A Randomized International Study of 1,098 Patients, *Prostate*, **29**, 231-240.
- Gerber, G.S., Zagaja, P., Bales, G.T., Chodak, G.W. et Contreras, B.A. (1998). Saw Palmetto (*Serenoa repens*) in Men with Lower Urinary Tract Symptoms : Effects on Urodynamic Parameters and Voiding Symptoms, *Urology*, **51**, 1003-1007.
- Descotes, J.L., Rambeaud, J.J., Deschaseaux, P. et Faure, G. (1995). Placebo-controlled Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Permixon © in Benign Prostatic Hyperplasia after Exclusion Placebo Responders, *Clin. Drug Invest.*, **9**, 291-297.
- Plosker, G.L. et Brogden, R.N. (1996). *Serenoa repens* (Permixon®). A Review of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy in Benign Prostatic Hyperplasia, *Drugs & Aging*, **9**, 379-395.
- Strauch, G., Perles, P., Vergult, G., Gabriel, M., Gibelin, B., Cummings, S., Malbecq, W. et Malice, M.-P. (1994). Comparison of Finasteride (Proscar®) and *Serenoa repens* (Permixon®) in the Inhibition of 5-Alpha Reductase in Healthy Male Volunteers, *Eur. Urol.*, **26**, 247-252.
- Wilt, T.J., Ishani, A., Stark, G., MacDonald, R., Lau, J. et Mulrow, C. (1998). Saw Palmetto Extracts for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *JAMA*, **280**, 1604-1609.

compuestos relacionados con los lípidos

Alcanos, alcoholes y ésteres

CERAS

Las ceras se encuentran normalmente en la superficie de hojas y frutos donde forman, con la cutina, la cutícula que es muy hidrófoba y se opone a la pérdida de agua, controla los cambios gaseosos y participa en la protección contra agentes patógenos.

Químicamente las ceras son mezclas que agrupan hidrocarburos, ácidos alcanóicos libres y sus derivados hidroxilados, alcoholes, alcanales, alcanonas, β -dicetonas y ésteres. Pueden también contener derivados terpénicos y flavonoides.

Los hidrocarburos alifáticos saturados poseen una cadena con un número impar de átomos de carbono, entre 17 y 37, normalmente 29 ó 31. En algunos casos se encuentran las series homólogas *iso*-C₂₇-C₃₃ y *anteiso*-C₂₈-C₃₄. Los ésteres más comunes son derivados de alcoholes en 1, pueden contener hasta 72 carbonos; los más repartidos corresponden a ácidos en C₁₈-C₂₂ y a alcoholes en C₂₆-C₂₈. En algunos casos se conocen diésteres de diácidos (estólidos). Los compuestos terpénicos, frecuentes, son: alcoholes, cetonas o ácidos con esqueleto triterpénico pentacíclico (oleanano, ursano, lupano, glutinano). Los triterpenoles pueden esterificarse con ácidos grasos. Las ceras se extraen con disolventes orgánicos (hexano, cloroformo) y se analizan por CG.

Aparte de consideraciones fitoquímicas o fisiológicas, el interés de estas ceras y de sus constituyentes es muy escaso.

● CERA DE CARNAUBA, *Copernicia prunifera* (Miller) H. Moore, Palmae

La cera (Ph. eur., 3ª ed.) se obtiene a partir de las hojas de esta palmera del nordeste de Brasil (llamada también *C. «cerifera»*). Químicamente, es una mezcla de ésteres de alcoholes y de ácidos alcanóicos de cadenas largas (ej.: C₃₀).

La cera de carnauba se presenta en polvo, filamentos o masas sólidas. Su identificación se realiza por análisis en CCF de la cera disuelta en cloroformo (revelando con ácido fosfomolibdico). El ensayo comprende sobre todo la determinación del punto de fusión (80-88°C), de los índices de acidez y saponificación, así como una valoración de las cenizas totales (< 0,25%). La cera se utiliza en farmacotecnia para el pulido del recubrimiento de comprimidos, así como en la industria agroalimentaria (E₉₀₃).

● **CERA DE JOJOBA, *Simmondsia sinensis* (Link.) C. Schneider, Buxaceae**

La jojoba es un arbusto leñoso, dioico extendido en regiones desérticas con escasa pluviosidad en el sudoeste de Estados Unidos (desde Tucson y Phoenix hasta San Diego) y en el norte de México (Baja California, Sonora). Se caracteriza por sus hojas cuyo color azul verdoso es debido a la espesa cutícula que las recubre y que limita en gran medida las pérdidas de agua. Se cultiva en América del sur, Israel y, experimentalmente, en algunas zonas áridas del continente africano. Se plantan sobre todo los pies femeninos y la droga la constituyen las semillas.

La semilla de jojoba contiene hasta un 60% de un «aceite» que es en realidad una mezcla de céridos. Los constituyentes de este «aceite» son ésteres que implican por una parte a los ácidos eicosenoico y docosenoico y por otra a alcoholes en C₂₀ (eicosenol) y en C₂₂ (docosenol). Junto a esta fracción cérea se constata la presencia de heterósidos con genina cianometilen-ciclohexilica (simmondsina y análogos). Líquida por encima de 10°C, la cera de jojoba es poco oxidable y su comportamiento permite utilizarla en lugar de las preparaciones tradicionalmente obtenidas a partir de cetáceos (esperma de ballena). En la actualidad la producción de jojoba es limitada, a pesar de las numerosas aplicaciones potenciales del producto y del interés de la especie como medio para recuperar zonas áridas. Las modificaciones histológicas y las modificaciones de las actividades enzimáticas en los enterocitos que se observan a nivel del intestino delgado de rata alimentada con cera de jojoba, prohíben sin duda su empleo en alimentación. En la actualidad la industria cosmética utiliza la cera de jojoba a veces hidrogenada (en este caso es sólida hasta los 65°C) en la formulación de cremas, leches, jabones, *sticks* y otros preparados destinados a ser aplicados sobre la piel o los cabellos; es un buen lubricante que no «engrasa».

BIBLIOGRAFÍA

- van Boven, M., Daenens, P., Maes, K. et Cokelaere, M. (1997). Content and Composition of Free Sterols and Free Fatty Alcohols in Jojoba Oil, *J. Agric. Food Chem.*, **45**, 1180-1184.

compuestos relacionados con los lípidos

Derivados acetilénicos

1. Generalidades	169
2. Propiedades biológicas	171
3. Drogas con políinos	172
bardana	172
equinácea	173
4. Plantas con políinos, tóxicos o alergizantes	176
cicuta acuática	176
oenante azafranado	177
hiedra	177
5. Bibliografía	178

1. GENERALIDADES

Se conocen en la actualidad en los vegetales superiores más de un millar de sustancias que poseen uno o varios triples enlaces: Asteraceae así como Apiaceae, Araliaceae y Campanulaceae. Dichos compuestos han sido igualmente descritos en algunos hongos Basidiomicetos y en algas. Su restringida distribución y su variedad estructural hacen que sean buenos marcadores quimiotaxonómicos, sobre todo en el caso de distinción de las tribus en las Asteraceae. En algunas especies no se encuentran en condiciones normales, pero se pueden elaborar como consecuencia de un ataque fúngico: es el caso de ciertas Fabaceae así como de algunas Solanaceae (ej.: producción de faltarindiol en el tomate infectado por un *Cladosporium*).

La cera de carnauba se presenta en polvo, filamentos o masas sólidas. Su identificación se realiza por análisis en CCF de la cera disuelta en cloroformo (revelando con ácido fosfomolibdico). El ensayo comprende sobre todo la determinación del punto de fusión (80-88°C), de los índices de acidez y saponificación, así como una valoración de las cenizas totales (< 0,25%). La cera se utiliza en farmacotecnia para el pulido del recubrimiento de comprimidos, así como en la industria agroalimentaria (E₉₀₃).

● **CERA DE JOJOBA, *Simmondsia sinensis* (Link.) C. Schneider, Buxaceae**

La jojoba es un arbusto leñoso, dioico extendido en regiones desérticas con escasa pluviosidad en el sudoeste de Estados Unidos (desde Tucson y Phoenix hasta San Diego) y en el norte de México (Baja California, Sonora). Se caracteriza por sus hojas cuyo color azul verdoso es debido a la espesa cutícula que las recubre y que limita en gran medida las pérdidas de agua. Se cultiva en América del sur, Israel y, experimentalmente, en algunas zonas áridas del continente africano. Se plantan sobre todo los pies femeninos y la droga la constituyen las semillas.

La semilla de jojoba contiene hasta un 60% de un «aceite» que es en realidad una mezcla de céridos. Los constituyentes de este «aceite» son ésteres que implican por una parte a los ácidos eicosenoico y docosenoico y por otra a alcoholes en C₂₀ (eicosenol) y en C₂₂ (docosenol). Junto a esta fracción cérea se constata la presencia de heterósidos con genina cianometilen-ciclohexilica (simmondsina y análogos). Líquida por encima de 10°C, la cera de jojoba es poco oxidable y su comportamiento permite utilizarla en lugar de las preparaciones tradicionalmente obtenidas a partir de cetáceos (esperma de ballena). En la actualidad la producción de jojoba es limitada, a pesar de las numerosas aplicaciones potenciales del producto y del interés de la especie como medio para recuperar zonas áridas. Las modificaciones histológicas y las modificaciones de las actividades enzimáticas en los enterocitos que se observan a nivel del intestino delgado de rata alimentada con cera de jojoba, prohíben sin duda su empleo en alimentación. En la actualidad la industria cosmética utiliza la cera de jojoba a veces hidrogenada (en este caso es sólida hasta los 65°C) en la formulación de cremas, leches, jabones, *sticks* y otros preparados destinados a ser aplicados sobre la piel o los cabellos; es un buen lubricante que no «engrasa».

BIBLIOGRAFÍA

- van Boven, M., Daenens, P., Maes, K. et Cokelaere, M. (1997). Content and Composition of Free Sterols and Free Fatty Alcohols in Jojoba Oil, *J. Agric. Food Chem.*, **45**, 1180-1184.

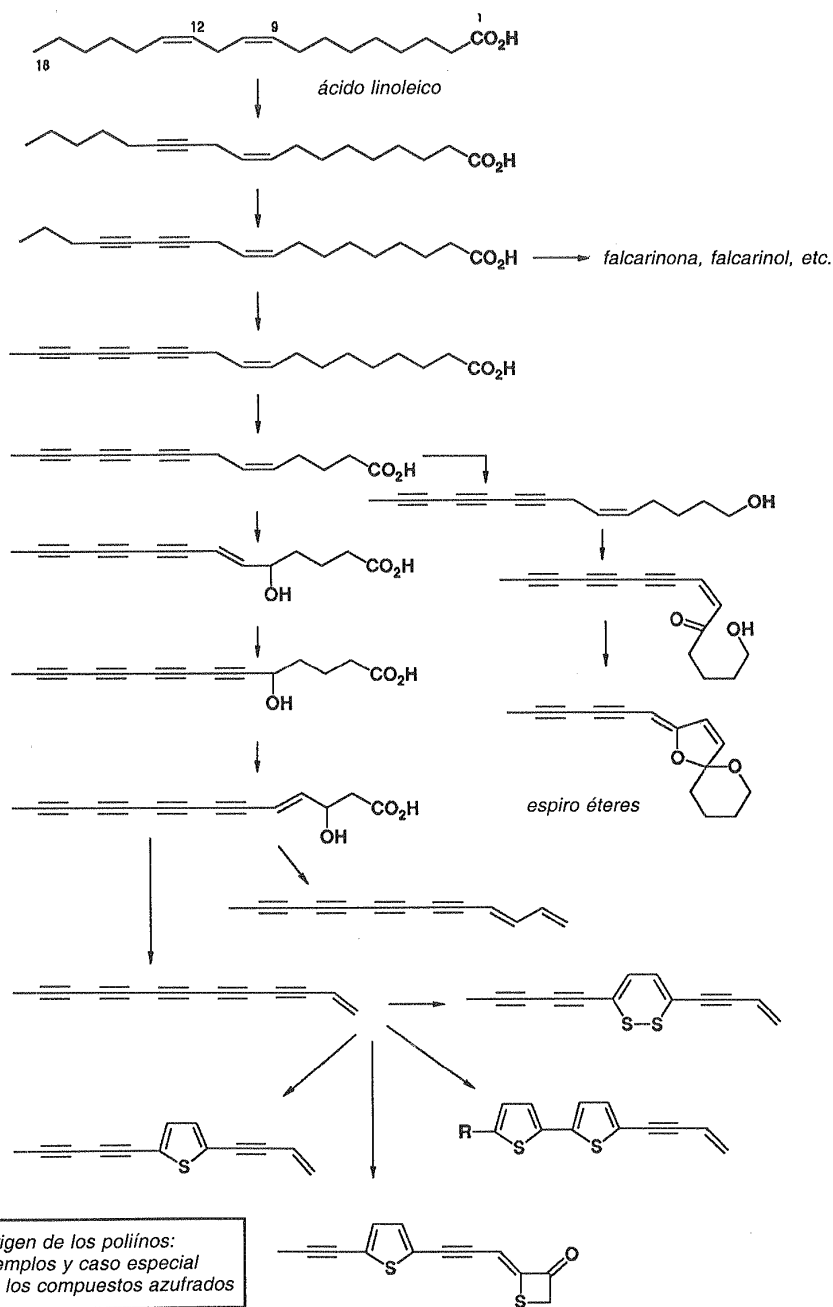
compuestos relacionados con los lípidos

Derivados acetilénicos

1. Generalidades	169
2. Propiedades biológicas	171
3. Drogas con políinos	172
bardana	172
equinácea	173
4. Plantas con políinos, tóxicos o alergizantes	176
cicuta acuática	176
oenante azafranado	177
hiedra	177
5. Bibliografía	178

1. GENERALIDADES

Se conocen en la actualidad en los vegetales superiores más de un millar de sustancias que poseen uno o varios triples enlaces: Asteraceae así como Apiaceae, Araliaceae y Campanulaceae. Dichos compuestos han sido igualmente descritos en algunos hongos Basidiomicetos y en algas. Su restringida distribución y su variedad estructural hacen que sean buenos marcadores quimiotaxonómicos, sobre todo en el caso de distinción de las tribus en las Asteraceae. En algunas especies no se encuentran en condiciones normales, pero se pueden elaborar como consecuencia de un ataque fúngico: es el caso de ciertas Fabaceae así como de algunas Solanaceae (ej.: producción de faltarindiol en el tomate infectado por un *Cladosporium*).



Estos derivados acetilénicos o poliacetilénicos (se habla también de poliíños) son frecuentemente lineales pero pueden también estar parcialmente ciclados. Pueden llevar uno o varios dobles enlaces así como heteroátomos (oxígeno, azufre, cloro) frecuentemente incluidos en un sistema heterocíclico: furanos, dihidrofuranonas, tiofenos, tietanonas, ditiaciclohexadienos. Habida cuenta de su origen se incluyen en este grupo derivados que, como las tiarubrininas, no poseen triple enlace en su estructura.

Biosintéticamente, todos estos compuestos están relacionados con los ácidos grasos: la mayoría proceden del ácido linoleico por una serie de reacciones de desaturación que conducen, *vía* el ácido crepenínico, a un ácido triínico en C_{18} . Este último da lugar a compuestos de longitud variable (ver esquema página anterior). Se señalará muy especialmente el pentaineno precursor de los heterociclos azufrados que se encuentran en las Asteraceae.

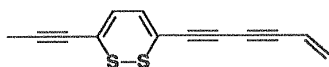
Los poliíños se extraen generalmente a partir de vegetales frescos y se separan eficazmente por CLAR y sobre capa fina de sílice que contiene cafeína: ésta interactúa con los electrones π de los sistemas insaturados, lo que permite la separación de compuestos estructuralmente muy próximos (revelado por $KMnO_4$).

2. PROPIEDADES BIOLÓGICAS

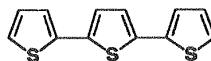
En la mayoría de los casos los poliíños y los derivados azufrados que están biogénicamente relacionados, son fototóxicos. Esta actividad fototóxica, UVA dependiente, es especialmente marcada contra los nematodos, larvas de insectos, determinados hongos (ej.: *Candida*), algunas bacterias y ciertos virus.

Es interesante señalar que la utilización, en la mayor parte de los sistemas tradicionales de medicina, de las Asteraceae en el tratamiento de afecciones cutáneas, coincide muy frecuentemente con la presencia en éstas, de compuestos poliinsaturados o tiofénicos. Esto ocurre en las *Aspilias* del este de África, activas por las tiarubrininas* que

* Es interesante señalar —¿en las fronteras de la etnofarmacognosia?— las constataciones realizadas en Tanzania con chimpancés: éstos consumen las hojas de diversas especies de *Aspilias* sin mascarlas y este comportamiento ha permitido a ciertos autores suponer que se trata de un uso «medicinal» de estas plantas de las que se conocen las propiedades antibacterianas. Trabajos más recientes (1992) no han permitido confirmar la presencia, en las hojas, de la tiarubrina A que fue aislada en 1985 en lotes del mismo origen. Las hojas estudiadas contienen diterpenos que estimulan la contracción uterina (útero de cobaya *in vitro*). Los autores de estos trabajos cotejan esta composición con el hecho de que los chimpancés hembras consumen tres veces más frecuentemente las hojas de *Aspilias* que los machos y que, en África oriental y occidental, las mujeres utilizan las mismas *Aspilias* como galactagogas y para suprimir los dolores menstruales. Recuerdan igualmente que el kaurenol (un diterpeno de estructura muy semejante) aumenta la producción de progesterona en la rata. Futuros trabajos pueden aportar nuevos datos interesantes. En 1993, RODRIGUEZ y WRANGHAM han, en una revista sobre el tema, propuesto el término de —zoofarmacognosia— para describir el procedimiento por el que los animales salvajes seleccionan y utilizan plantas con propiedades medicinales para el tratamiento y la prevención de enfermedades. cf. Rodríguez, E. y Wrangham, R. (1993). Zoopharmacognosy: The Use of Medicinal Plants by Animals, in «Phytochemical Potential of Tropical Plants», (Downum, K.R., Romeo, J. y Stafford, H.A., eds.), págs. 89-106, Plenum press, New York.



tiarubrina A

 α -tertienilo

fenilheptatriíno

son tan eficaces sobre *Candida albicans* o *Aspergillus fumigatus* como la fungizona y más activas que la anfotericina. Ocurre también con los *Bidens* utilizados tanto en China (*B. parviflora* L., *B. tripartita* L.) para el tratamiento de eczemas, llagas y úlceras, como en América del Sur y central (*B. pilosa* L.) para el de la candidiasis; en este caso la principal molécula activa es el fenilheptatriíno. Otro ejemplo lo proporcionan los tiofenos de las *Tagetes* (China) o las *Porophyllum* (Colombia). En Europa, la reputación antidermatósica de la raíz de carlina (*Carlina acaulis* L.) se relaciona con el óxido de carlina, cuya actividad antiestafilocócica se ha demostrado *in vitro* y una comprobación del mismo orden podría explicar las propiedades antiforunculosas que los fitoterapeutas atribuyen a la bardana mayor.

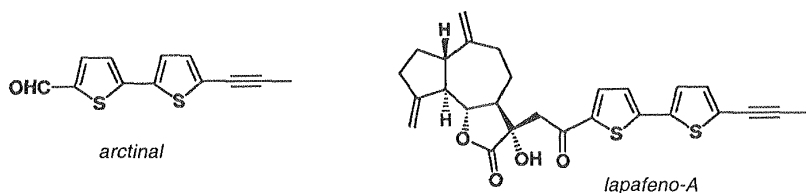
3. DROGAS CON POLIÍNOS

● BARDANA, *Arctium lappa* L. (*Arctium majus* Bernh.), Asteraceae

La raíz desecada de esta Asteraceae es la única droga mantenida por la Farmacopea francesa en su última edición (aunque la hoja conserva algunas utilizaciones).

La planta. Esta planta robusta, bianual, es frecuente en terrenos incultos y en bordes de caminos en casi toda Europa. Sus hojas muy grandes cordiformes (50 × 30 cm) y sus capítulos con flores tubulosas púrpuras, rodeadas de brácteas verdes terminadas en ganchos, hacen fácil su identificación.

Composición química. La droga puede contener más del 50% de inulina y 2-3% de ácidos fenoles. Es rica en compuestos poliinsaturados, polienos y poliínos. Estos últimos son derivados del 5'-((1-propinil)-2,2'-bitien-5-il (arctinonas, arctinoles, arctinal, ácido ártico), o de compuestos lineales (trideca-1,11-dien-3,5,7,9-tetraíno), o de lapafenos, moléculas complejas que resultan probablemente de la adición del arctinal sobre el exometileno de una lactona sesquiterpénica del grupo de los guayanólidos. El porcentaje de cenizas es importante (aunque es inferior al 15% en la droga oficial). Frutos y semillas se conocen por sus lignanos di- y oligoméricos y las hojas deben su amargor a la arctiopictina, lactona sesquiterpénica del grupo de los germacranólidos.



Ensayos. La droga oficial se identifica por sus caracteres morfológicos, el examen microscópico del polvo, la caracterización de los derivados poliinsaturados (fluorescencia de los mismos tras extracción hexánica de un extracto hidro-alcohólico) y por la caracterización de la inulina (resorcinol clorhídrico). La raíz se ha confundido a veces con la de belladona, por lo que se debe asegurar la ausencia de alcaloides tropánicos (extracción selectiva con una disolución diluida de ácido sulfúrico, extracción de nuevo de las bases y CCF del residuo).

Propiedades y empleos. La reputación de la droga, tradicionalmente utilizada en el tratamiento de dermatosis y forunculosis, se encuentra en parte justificada por la presencia de derivados poliinsaturados cuyas propiedades antimicrobianas y antifúngicas se han demostrado *in vitro*. Las demás propiedades atribuidas a esta droga no parecen haber recibido confirmación experimental. La raíz, rica en fibras, se consume tradicionalmente en Japón con el nombre de «gobo». La raíz de bardana, poco empleada, puede reivindicar en Francia, por vía oral y en uso tópico la siguiente indicación: tradicionalmente utilizada en los estados seborreicos de la piel, así como por vía oral, para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva [Note Expl., 1998]. La hoja puede constituir un fitomedicamento utilizado tradicionalmente por vía tópica como tratamiento suavizante y antipruriginoso de afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoriaciones y contra las picaduras de insectos. En Alemania, la Comisión E precisa que las alegaciones que conciernen a esta especie (dolores gastrointestinales, artritis, reumatismo, afecciones de la piel, etc.) no han sido demostradas y, consecuentemente, su uso en terapéutica no debería aprobarse. Algunos fitoterapeutas preconizan todavía la raíz de bardana en el tratamiento de forúnculos, panadizos, úlceras varicosas, infecciones pilosebáceas, acné, etc.

● EQUINÁCEA, *Echinacea* spp., Asteraceae

Nota: esta droga podría situarse asimismo en el capítulo de polisacáridos, dada la actividad que le atribuyen diversos autores a los polisacáridos presentes en la droga. Al ser también activas las fracciones lipófilas, la equinácea se puede estudiar igualmente en este lugar, por sus alquenos y alquinos amídicos o no.

Distintas especies de este género de origen norteamericano se utilizan en fitoterapia y homeopatía por considerar que sus órganos subterráneos poseen propiedades

inmunoestimulantes. Tres especies han sido objeto de investigaciones químicas y farmacológicas: *E. angustifolia* DC., *E. purpurea* (L.) Moench (= *Rudbeckia purpurea* L.) y *E. pallida* (Nutt.) Nutt.

Las plantas. Las equináceas son plantas robustas con hojas ovales o lanceoladas, enteras o más o menos recortadas (*purpurea*). Los capítulos de gran tamaño agrupan flores tubuladas púrpuras, reunidas en cabezuela y flores liguladas inclinadas de gran tamaño, generalmente rosas (o violetas, o muy pálidas). La droga se encuentra constituida por la raíz y es indispensable realizar su examen microscópico para identificar la especie y descartar una frecuente falsificación con otra Asteraceae: *Parthenium integrifolium* L.*

Composición química. De las raíces de equináceas se han aislado numerosísimos componentes, en especial:

- un aceite esencial;
- alcaloides indolizidínicos;
- compuestos fenólicos derivados del ácido cafeico:
 - ácido cafeico, ácido clorogénico y ácidos dicafeilquínicos (la cinarina es específica de *E. angustifolia*),
 - mono- y dicafeato del ácido tartárico, ferulato del ácido tartárico: el dicafeato (= ácido cichórico) es abundante en *E. purpurea* (0,6-2,1%), y prácticamente inexistente en *E. angustifolia*,
 - ésteres osídicos del ácido cafeico (equinacósido: 0,3-1,7% [excepto en *E. purpurea*]);
- numerosos compuestos alifáticos insaturados, especialmente alquilamidas, isobutilamidas de ácidos poliénicos (dieno-dífnos, ej.: isobutilamida del ácido undeca-(2*E*, 4*Z*)-dien-8,10-diinoico) y ácidos poliénicos (ej.: isobutilamidas del ácido dodeca-(2*E*, 4*E*, 8*Z*, 10*E*)-tetraenoico y de su isómero 10*Z*). Presentes tanto en *E. purpurea* como en *E. angustifolia*, sus estructuras y contenidos respectivos difieren ligeramente, lo que es útil para diferenciar las especies. En *E. pallida* se observa sobre todo la presencia de cetoalquenos y cetoalquinos. En todas las especies del género existen ácidos grasos de cadena larga y alcanos;
- polisacáridos cuya estructura ha sido estudiada en cultivos celulares de *E. purpurea* (fucogalactosilglucanos, arabinogalactano); las raíces de la misma especie contienen un glucuronoarabinosilano.

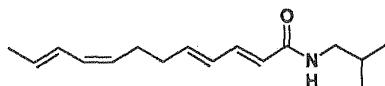
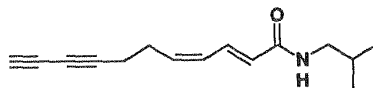
* A falta de monografía, se puede encontrar una descripción de los caracteres morfológicos y microscópicos de estas plantas y drogas en: Heubl., G.R., Bauer, R. y Wagner, H. (1988). Morphologische und Anatomische Studien an *Echinacea purpurea*, *E. angustifolia*, *E. pallida* und *Parthenium integrifolium*, *Sci. Pharm.* **56**, 145-160; el análisis por CLAR constituye asimismo un buen método para controlar la calidad de las preparaciones de equinácea, cf.: Bauer, R. (1997). Standardisierung von *Echinacea purpurea*-Preßsaft auf Cichorinsäure und Alkamide, *Z. Phytother.*, **18**, 270-276.



pentadeca-(8Z, 11Z)-dien-2-ona



pentadeca-(8Z)-en-11,13-diín-2-ona

dodeca-(2E, 4E, 8Z, 10E)-tetraenoato
de isobutilaminaundeca-(2E, 4Z)-dien-8,10-diinoato
de isobutilamina

Acción farmacológica. Conocidas por los indios de América del Norte, las equináceas se utilizaban tanto como cicatrizantes por vía tópica como en cefaleas, dolores estomacales o para la tos, por vía interna. La farmacología no ha confirmado estas indicaciones pero presenta los preparados de equináceas como inmunoestimulantes en base a diferentes tipos de experimentos: test del aclaramiento de carbón en ratón (demostrando un aumento de la fagocitosis), pruebas de fagocitosis de granulocitos y macrófagos, pruebas de inducción de mediadores (interferón, interleukinas), etc. ¿Cuáles son las sustancias responsables de las respuestas observadas (de manera inconstante) a lo largo de estos test? Los polisacáridos son activos pero, en muchos de estos test también lo son las fracciones lipófilas, incluso a veces, en mayor medida. En 1994, un análisis crítico de los datos clínicos recogidos en el hombre, ha mostrado que son insuficientes para poder proponer empleos terapéuticos sobre el tipo de preparaciones a utilizar, así como sobre las dosis usadas para una indicación precisa (los productos sometidos a prueba –normalmente se trata de asociaciones–, y la calidad metodológica empleada es generalmente muy insuficiente, etc.).

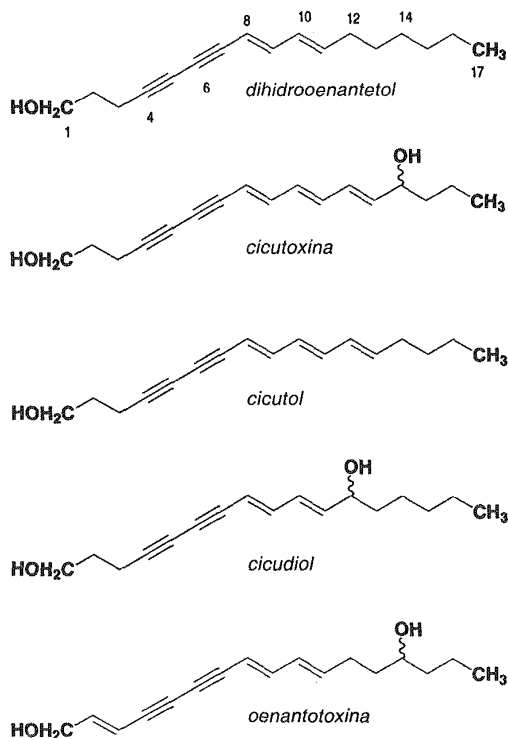
Empleos. La droga, no oficial en Francia, tampoco se encuentra inscrita en el anexo de la lista de plantas de la *Note explicative* publicada en 1998. En Alemania, la Comisión E precisa (1992) que la raíz de *E. pallida* se utiliza como tratamiento de mantenimiento de las infecciones de tipo gripal y que no se debe emplear en casos de tuberculosis, esclerosis, SIDA, etc. La misma Comisión estima por otra parte que las propiedades reivindicadas por *E. angustifolia* (planta y raíz) y *E. pallida* (planta) no han podido ser demostradas; por este motivo no recomienda la utilización terapéutica, precisando además que se debe excluir el empleo por vía parenteral debido a los riesgos (estremecimientos, episodios febriles, náuseas, vómitos, posibilidad remota de reacción alérgica inmediata). El etiquetado de productos semiterminados debe llevar la mención «para aumentar la resistencia a infecciones (constipados, etc.) de vías aéreas superiores»; precisa que la prescripción médica de estos productos «no excluye la de antibióticos ni la de otros agentes antiinfecciosos». Muchos prescriptores alemanes, basándose en el posible efecto inmunoestimulante de la droga, recomiendan su utilización en forma de tintura, tintura madre o extracto, solos o en asociación (e.g. *Baptisia*,

Thuja) para estimular los mecanismos de defensa: prevención y tratamiento de constipados, de la gripe y de diversas afecciones bronco-pulmonares, tratamiento coadyuvante de la quimioterapia de estas mismas afecciones, profilaxis de afecciones oportunistas en pacientes con riesgos. Parece ser que la droga y sus preparaciones carecen de toxicidad.

4. PLANTAS CON POLIÍNOS, TÓXICOS O ALERGIZANTES

● CICUTA ACUÁTICA, *Cicuta virosa* L., Apiaceae

Planta de marismas y fosas acuosas, la cicuta acuática (o cicuta virosa) es una especie herbácea de gran porte (1 m y más) con tallo cilíndrico, hueco, rojizo en la base y en los nudos, con hojas con limbo tri- y bitripennatisectos. Las umbelas se encuentran desprovistas de involucre y provistas de involucelas con 3-5 brácteas en aleno. La raíz, voluminosa, es hueca y tabicada. Químicamente, la raíz es rica en derivados acetilénicos.



El principal es la (–)-cicutoxina o heptadeca-(8E, 10E, 12E)-trien-4,6-diín-1,14-diol; se acompaña de cicutol, cicudiol y sus isómeros, faltarindiol y otros polífnos isómeros en C₁₇. La (–)-cicutoxina bloquea, reversiblemente, los canales de potasio.

Todos los órganos de la planta son tóxicos, sobre todo en fresco. La intoxicación es rara: se produce como consecuencia de la ingestión de los órganos subterráneos confundidos con raíces alimenticias y a menudo es mortal (parada respiratoria, fibrilación ventricular). La intoxicación se manifiesta inicialmente por salivación abundante y dolores abdominales, posteriormente por vómitos prolongados y, a intervalos regulares, por convulsiones violentas. El tratamiento consiste esencialmente –cuando todavía es posible– en un lavado gástrico con carbón activo y en la prevención de convulsiones (tiobarbiturato, flunitrazepam) y, si es necesario, la instauración de respiración artificial y el aporte de fluidos. Las especies comunes en América del Norte (*C. douglasii* [DC.] Coulter J. & Rose, *C. occidentalis* Dougl. ex Heynh.) poseen idéntica composición y toxicidad.

● OENANTE AZAFRANADO, *Oenanthus crocata* L., Apiaceae

Esta planta común en el sudoeste europeo es frecuente en prados y fosas húmedas del oeste de Francia. Las hojas son bipennatisectas (hojas radicales) o bitripennatisectas (hojas caulinares), con segmentos ovales en ángulo. De la raíz fasciculada y tuberizada (nabo del diablo, *dead men's finger's*) exuda un zumo amarillo anaranjado y toda la planta desprende un olor que recuerda al del apio.

La molécula responsable de la toxicidad es un polienino inestable en el aire: la (+)-oenantotoxina. Se concentra en las raíces y su contenido es máximo en invierno y principios de primavera. Desde hace algunos años las intoxicaciones –escasas– se observan especialmente en adeptos de una alimentación «natural» (confusión con la zanahoria silvestre, atracción por el olor). Los síntomas observados en caso de intoxicación son idénticos a los provocados por la cicuta acuática; el tratamiento es de la misma naturaleza. Como esta última, el oenante a veces es el origen de pérdidas en el rebaño.

● HIEDRA, *Hedera helix* L., Araliaceae

El contacto repetido con las hojas de esta planta común (cf. saponósidos, pág. 693) puede provocar reacciones eritematosas o vesiculosas en cara, manos y brazos, cuarenta y ocho horas después del contacto. No parece que se haya realizado ningún tipo de experimentación para identificar la o las sustancias responsables de estas dermatitis. Se puede señalar sin embargo que en el caso de otras Araliaceae pertenecientes al género *Schefflera* [*Brassaia*] se ha podido demostrar con claridad que el responsable de las dermatitis es faltarinol, políño cuya presencia se ha podido constatar en las hojas de hiedra.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Hudson, J.B., Graham, E.A., Lam, J. et Towers, G.H.N. (1991). Ultraviolet-dépendent Biological activities of Selected Polyines of the Asteraceae, *Planta Med.*, **57**, 69-73.
- Lam, J. et Hansen, L. (1990). Polyacetylenes and Related Compounds : Analytical and Chemical Methods, in «Methods in Plant Biochemistry, vol. 4., Lipids, Membranes and Aspects of Photobiology», (Harwood, J.L. et Bowyer, J.R., eds.), p. 159-183, Academic Press, Londres.
- Romagnoli, C., Mares, D., Fasculo, M.P. et Bruni, A. (1994). Antifungal Effects of α -Terthienyl from *Tagetes patula* on Five Dennatophytes, *Phytother. Res.*, **8**, 332-336.

Echinacea

- Bauer, R. et Wagner, H. (1991). *Echinacea* Species as Potential Immunostimulatory Drugs, in «Economic and Medicinal Plant Research», (Wagner, H. et Farnsworth, N.R., eds.), vol. **5**, p. 253-321, Academic Press, Londres.
- Melchart, D., Linde, K., Worku, F., Bauer, R. et Wagner, H. (1994). Immunomodulation with *Echinacea* - A Systematic Review of Controlled Clinical Trials, *Phytomedicine*, **1**, 245-254.
- Perry, N.B., van Klink, J.W., Burgess, E.J. et Parmenter, G.A. (1996). Alkamide Levels in *Echinacea purpurea* : A Rapid Analytical Method Revealing Différences among Roots, Rhizomes, Stems, Leaves and Flowers, *Planta Med.*, **63**, 58-62.

Plantas con políinos tóxicos

- Jøhnke, H. et Bjarnason, B. (1994). Allergisk kontaktdermatitis over for efeu (*Hedera helix* L.), *Ugeskr. Laeger*, **156**, 3778-3779.
- Panter, K.E., Baker, D.C. et Kechele, P.O. (1996). Water Hemlock (*Cicuta douglasii*) Toxicoses in Sheep : Pathologic Description and Prevention of Lesions and Death, *J. Vet. Diagn. Invest.*, **8**, 474-480.
- Sweeney, K., Gensheimer, K.F., Knowlton-Field, J. et Smith, R.A. (1994). Water Hemlock Poisoning -Maine, 1992, *JAMA*, **271**, 1475.
- Wittstock, U., Lichtnow, K.-H. et Teuscher, E. (1997). Effects of Cicutoxin and Related Polyacetylenes from *Cicuta virosa* on Neuronal Action Potentials : a Comparative Study on the Mechanism of the Convulsive Action, *Planta Med.*, **63**, 120-124.

otros compuestos relacionados con los lípidos

Acetogeninas

Con esta denominación se designan compuestos alifáticos de cadena larga de 35 a 37 átomos de carbono, terminada en un núcleo γ -lactónico normalmente insaturado y ciclado en uno (tipo A) o dos núcleos tetrahidrofuránicos adyacentes (tipo B) o no (tipo C). La cadena carbonada lleva generalmente algunos sustituyentes oxigenados y la γ -lactona puede estar hidroxilada. Biosintéticamente, la formación de ciclos tetrahidrofuránicos se realiza, seguramente por una extensión del ciclo sobre derivados bi- o triepoxidados que provienen a su vez de la oxidación de 1,5-dienos y de 1,5,9-trienos. La lactona terminal podría provenir de la condensación aldólica de una unidad en C_3 sobre un ácido graso de cadena larga.

Conocidas desde hace una quincena de años —se han descrito más de 200— las acetogeninas son características de las Annonaceae* en las que se concentran sobre todo en las semillas (*Annona*, *Asimina*, *Goniothalamus*, *Rollinia*, *Uvaria*). El potencial interés de estas moléculas se debe a sus marcadas propiedades citostáticas y antitumorales (gigantecina, bullatacina, rolliniastatina), antiparasitarias (anonancina, cherimolina) e insecticidas (asimicina, anonina). Bioquímicamente, las acetogeninas bloquean la respiración mitocondrial por inhibición de la NADH-citocromo C oxidoreductasa; lo que explicaría (entre otras cosas) su actividad insecticida.

* Las Annonaceae se conocen sobre todo por sus frutos comestibles: *Annona cherimolia* Miller (chirimoya), *A. muricata* L. (anona), *A. squamosa* (manzana-canela), *A. reticulata* L., *Asimina triloba* (L.) Dunal (pawpaw), *Rollinia mucosa* (Jacq.) Baillon (anona), etc. Se utilizan en ocasiones por sus aceites esenciales. Esto ocurre sobre todo con la *Cananga odorata* (Lam.) Hook. & Thomson cuyas flores frescas producen el aceite esencial de ylang-ylang.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Hudson, J.B., Graham, E.A., Lam, J. et Towers, G.H.N. (1991). Ultraviolet-dépendent Biological activities of Selected Polyines of the Asteraceae, *Planta Med.*, **57**, 69-73.
- Lam, J. et Hansen, L. (1990). Polyacetylenes and Related Compounds : Analytical and Chemical Methods, in «Methods in Plant Biochemistry, vol. 4., Lipids, Membranes and Aspects of Photobiology», (Harwood, J.L. et Bowyer, J.R., eds.), p. 159-183, Academic Press, Londres.
- Romagnoli, C., Mares, D., Fasculo, M.P. et Bruni, A. (1994). Antifungal Effects of α -Terthienyl from *Tagetes patula* on Five Dennatophytes, *Phytother. Res.*, **8**, 332-336.

Echinacea

- Bauer, R. et Wagner, H. (1991). *Echinacea* Species as Potential Immunostimulatory Drugs, in «Economic and Medicinal Plant Research», (Wagner, H. et Farnsworth, N.R., eds.), vol. **5**, p. 253-321, Academic Press, Londres.
- Melchart, D., Linde, K., Worku, F., Bauer, R. et Wagner, H. (1994). Immunomodulation with *Echinacea* - A Systematic Review of Controlled Clinical Trials, *Phytomedicine*, **1**, 245-254.
- Perry, N.B., van Klink, J.W., Burgess, E.J. et Parmenter, G.A. (1996). Alkamide Levels in *Echinacea purpurea* : A Rapid Analytical Method Revealing Différences among Roots, Rhizomes, Stems, Leaves and Flowers, *Planta Med.*, **63**, 58-62.

Plantas con políinos tóxicos

- Jøhnke, H. et Bjarnason, B. (1994). Allergisk kontaktdermatitis over for efeu (*Hedera helix* L.), *Ugeskr. Laeger*, **156**, 3778-3779.
- Panter, K.E., Baker, D.C. et Kechele, P.O. (1996). Water Hemlock (*Cicuta douglasii*) Toxicoses in Sheep : Pathologic Description and Prevention of Lesions and Death, *J. Vet. Diagn. Invest.*, **8**, 474-480.
- Sweeney, K., Gensheimer, K.F., Knowlton-Field, J. et Smith, R.A. (1994). Water Hemlock Poisoning -Maine, 1992, *JAMA*, **271**, 1475.
- Wittstock, U., Lichtnow, K.-H. et Teuscher, E. (1997). Effects of Cicutoxin and Related Polyacetylenes from *Cicuta virosa* on Neuronal Action Potentials : a Comparative Study on the Mechanism of the Convulsive Action, *Planta Med.*, **63**, 120-124.

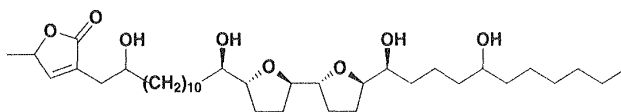
otros compuestos relacionados con los lípidos

Acetogeninas

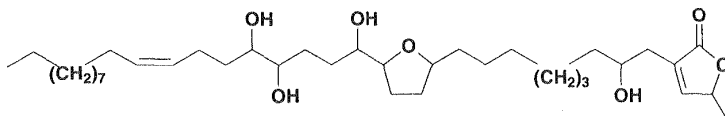
Con esta denominación se designan compuestos alifáticos de cadena larga de 35 a 37 átomos de carbono, terminada en un núcleo γ -lactónico normalmente insaturado y ciclado en uno (tipo A) o dos núcleos tetrahidrofuránicos adyacentes (tipo B) o no (tipo C). La cadena carbonada lleva generalmente algunos sustituyentes oxigenados y la γ -lactona puede estar hidroxilada. Biosintéticamente, la formación de ciclos tetrahidrofuránicos se realiza, seguramente por una extensión del ciclo sobre derivados bi- o triepoxidados que provienen a su vez de la oxidación de 1,5-dienos y de 1,5,9-trienos. La lactona terminal podría provenir de la condensación aldólica de una unidad en C_3 sobre un ácido graso de cadena larga.

Conocidas desde hace una quincena de años —se han descrito más de 200— las acetogeninas son características de las Annonaceae* en las que se concentran sobre todo en las semillas (*Annona*, *Asimina*, *Goniothalamus*, *Rollinia*, *Uvaria*). El potencial interés de estas moléculas se debe a sus marcadas propiedades citostáticas y antitumorales (gigantecina, bullatacina, rolliniastatina), antiparasitarias (anonancina, cherimolina) e insecticidas (asimicina, anonina). Bioquímicamente, las acetogeninas bloquean la respiración mitocondrial por inhibición de la NADH-citocromo C oxidoreductasa; lo que explicaría (entre otras cosas) su actividad insecticida.

* Las Annonaceae se conocen sobre todo por sus frutos comestibles: *Annona cherimolia* Miller (chirimoya), *A. muricata* L. (anona), *A. squamosa* (manzana-canela), *A. reticulata* L., *Asimina triloba* (L.) Dunal (pawpaw), *Rollinia mucosa* (Jacq.) Baillon (anona), etc. Se utilizan en ocasiones por sus aceites esenciales. Esto ocurre sobre todo con la *Cananga odorata* (Lam.) Hook. & Thomson cuyas flores frescas producen el aceite esencial de ylang-ylang.



riciolarina (treo/trans/treo/trans/eritro)



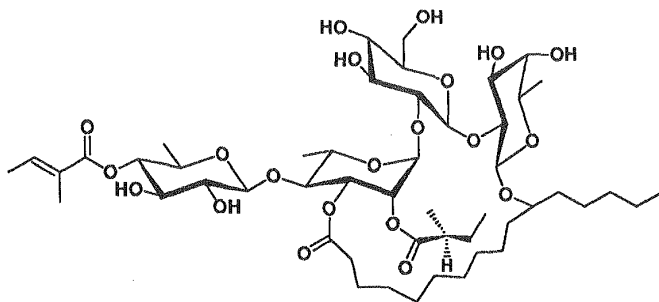
glaucaflorina

Gluco-resinas de las Convolvulaceae

Las Convolvulaceae con gluco-resinas purgantes son drogas conocidas desde muy antiguo que han sido durante mucho tiempo utilizadas por sus propiedades purgantes. Se empleaban de manera especial:

- escamonea de México, *Ipomoea orizabensis* (J. Pellett.) Steudel;
- jalapa tuberosa o jalapa de México, *I. purga* (Wender) Hayne;
- escamonea de Alepo, *Convolvulus scammonia* L.;
- turbit, *Operculina turpethum* (L.) Silva Manso, etc.

Todas estas especies, provenientes en su mayoría de la zona intertropical, son hierbas volubles que se caracterizan por poseer flores con corola gamopétala en embudo o tubulosa y después bruscamente expandida y hojas casi siempre cordadas en su base. La droga se encuentra formada por los órganos subterráneos ricos (10-18%) en gluco-resinas. Aunque la estructura de estos compuestos activos ha permanecido mucho tiempo sin conocerse, el empleo de técnicas apropiadas ha permitido mostrar que la fracción soluble en éter de estas resinas corresponde a glicósidos complejos, caracterizados por la presencia de un oligosacárido constituido mayoritariamente por 6-desoxihexosas (ramnosa, fucosa). Este oligosacárido constituye la parte osídica de un heterósidos cuya genina es un ácido graso hidroxilado (ej.: ácido 11 *S*-hidroxidecanoico o «ácido jalapínólico») que, por su grupo carboxílico, esterifica de forma intramolecular un hidroxilo del oligosacárido, formando así un macrociclo. Otros hidroxilos del oligosacárido se encuentran esterificados por ácidos grasos (*n*-decanoico, *n*-dodecanoico) o por ácidos de menor masa molecular: ácidos tíglico, isobutírico, 2-metilbutírico.



Alali, F.Q., Kaakeh, W., Bennett, G.W. et McLaughlin, J.L. (1998). Annonaceous Acetogenins as Natural Pesticides : Potent Toxicity against Insecticide-susceptible and -resistant German Cockroaches (Dictyoptera : Blatellidae), *J. Econ. Entomol.*, **91**, 641-649.

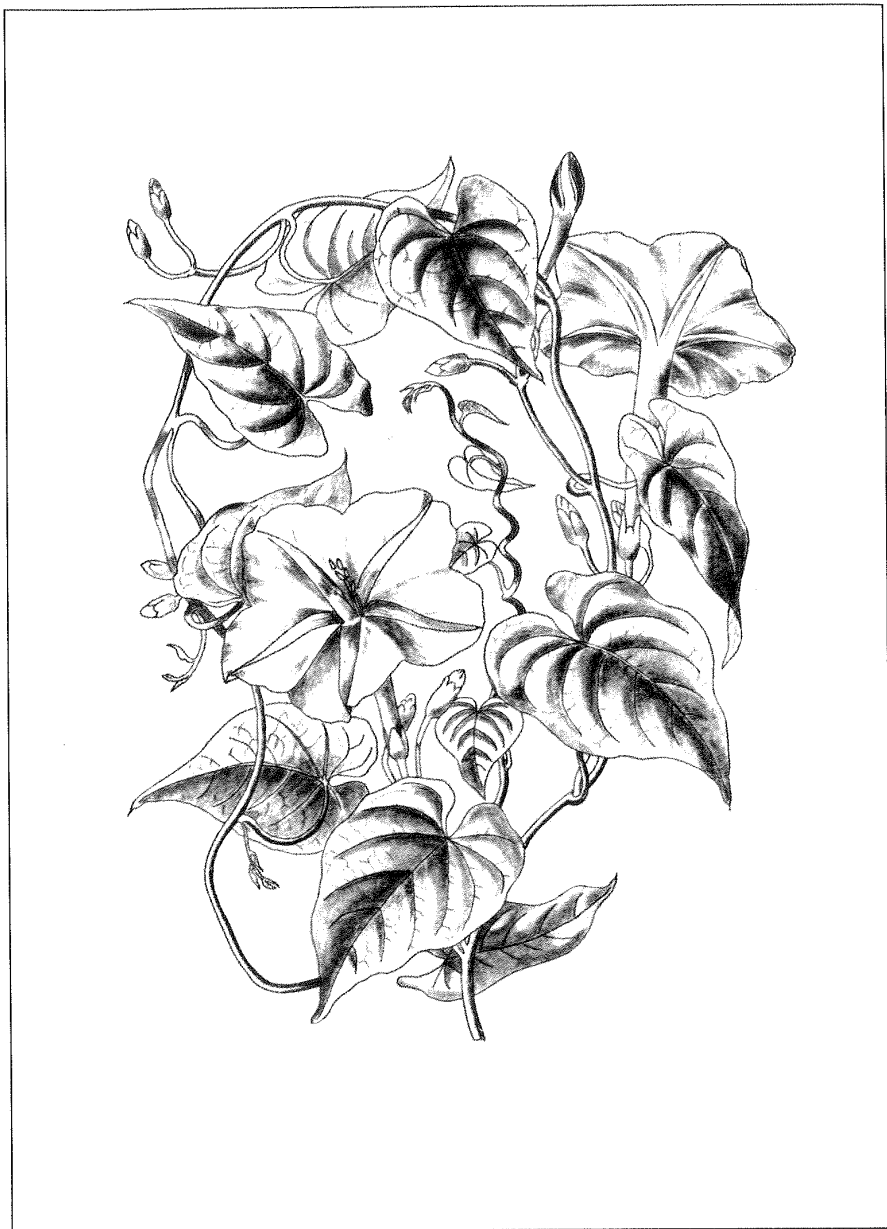
Cavé, A., Figadère, B., Laurens, A. et Cortes, D. (1997). Acetogenins from Annonaceae, *Fortschr. Chem. Org. Natur.*, **70**, 81-288.

Estornell, E., Torno, J.R. et Cortes, D. (1997). Cherimolin-1, New Selective Inhibitor of the First Energy-coupling Site of the NADH : Ubiquinone Oxidoreductase (Complex 1), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **240**, 234-238.

Oberlies, N.H., Chang, C.J. et McLaughlin, J.L. (1997). Structure-activity Relationships of Diverse Annonaceous Acetogenins against Multidrug Resistant Human Mammary Adenocarcinoma (MCF-7/Adr) Cells, *J. Med. Chem.*, **40**, 2102-2106.

Noda, N., Kogetsu, H., Kawasaki, T. et Miyara, K. (1992). Scammonins VII and VIII, Two Resin Glycosides from *Convolvulus scammonia*, *Phytochemistry*, **31**, 2761-2766.

- Alali, F.Q., Kaakeh, W., Bennett, G.W. et McLaughlin, J.L. (1998). Annonaceous Acetogenins as Natural Pesticides : Potent Toxicity against Insecticide-susceptible and -resistant German Cockroaches (Dictyoptera : Blatellidae), *J. Econ. Entomol.*, **91**, 641-649.
- Cavé, A., Figadère, B., Laurens, A. et Cortes, D. (1997). Acetogenins from Annonaceae, *Fortschr. Chem. Org. Natur.*, **70**, 81-288.
- Estornell, E., Torno, J.R. et Cortes, D. (1997). Cherimolin-1, New Selective Inhibitor of the First Energy-coupling Site of the NADH : Ubiquinone Oxidoreductase (Complex 1), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **240**, 234-238.
- Oberlies, N.H., Chang, C.J. et McLaughlin, J.L. (1997). Structure-activity Relationships of Diverse Annonaceous Acetogenins against Multidrug Resistant Human Mammary Adenocarcinoma (MCF-7/Adr) Cells, *J. Med. Chem.*, **40**, 2102-2106.
- Noda, N., Kogetsu, H., Kawasaki, T. et Miyara, K. (1992). Scammonins VII and VIII, Two Resin Glycosides from *Convolvulus scammonia*, *Phytochemistry*, **31**, 2761-2766.



Ipomoea sp.

AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS PROTEÍNAS Y ENZIMAS

Introducción

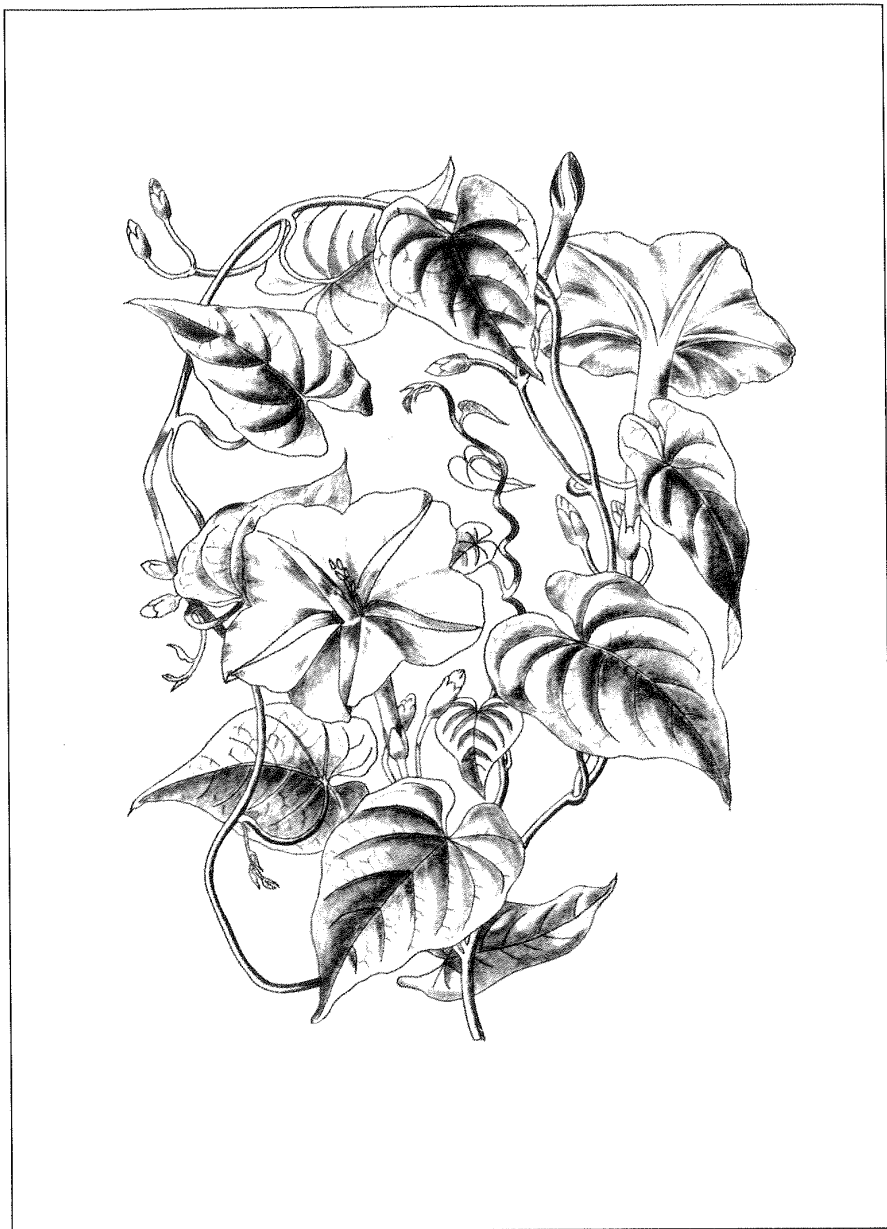
Aunque los aminoácidos son metabolitos indispensables como elementos constituyentes de proteínas estructurales y enzimáticas, originan también una amplia variedad de metabolitos secundarios: aminas, ácidos de cadena corta, glucosinolatos, betalainas, así como alcaloides (ver parte cuarta) y por desaminación, todos los compuestos fenilpropánicos (ver «compuestos fenólicos»).

La estructura y las propiedades químicas de los aminoácidos y de los péptidos, su origen biosintético, la estructura, propiedades y funciones de las proteínas se abordan en tratados de bioquímica: por ello el presente capítulo se limitará, en lo relacionado a los aminoácidos, al tratamiento de los aminoácidos «atípicos» (*i.e.* no constituyentes de proteínas) y a los compuestos simples que derivan directamente de ellos, los glucosinolatos y los heterósidos cianógenos.

Igualmente, y aunque el papel dietético de las proteínas vegetales es importante, se restringirá el estudio de estas macromoléculas —que se hará sólo de manera resumida— a algunos casos particulares: el de las proteínas edulcorantes y, al muy específico, de las lecitinas (proteicas o glicoproteicas)*.

La utilización de los enzimas en farmacia así como en los terrenos médico o industrial (químico o agroalimentario) no es despreciable, pero los enzimas utilizados raramente proceden de vegetales superiores: papaína, bromelaína y ficina serán las únicas moléculas contempladas.

* Se ha excluido asimismo el estudio sistemático de las glicoproteínas vegetales alergizantes (ver, a título de ejemplo, el cacahuete, pág. 141).



Ipomoea sp.

AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS PROTEÍNAS Y ENZIMAS

Introducción

Aunque los aminoácidos son metabolitos indispensables como elementos constituyentes de proteínas estructurales y enzimáticas, originan también una amplia variedad de metabolitos secundarios: aminas, ácidos de cadena corta, glucosinolatos, betalainas, así como alcaloides (ver parte cuarta) y por desaminación, todos los compuestos fenilpropánicos (ver «compuestos fenólicos»).

La estructura y las propiedades químicas de los aminoácidos y de los péptidos, su origen biosintético, la estructura, propiedades y funciones de las proteínas se abordan en tratados de bioquímica: por ello el presente capítulo se limitará, en lo relacionado a los aminoácidos, al tratamiento de los aminoácidos «atípicos» (*i.e.* no constituyentes de proteínas) y a los compuestos simples que derivan directamente de ellos, los glucosinolatos y los heterósidos cianógenos.

Igualmente, y aunque el papel dietético de las proteínas vegetales es importante, se restringirá el estudio de estas macromoléculas —que se hará sólo de manera resumida— a algunos casos particulares: el de las proteínas edulcorantes y, al muy específico, de las lecitinas (proteicas o glicoproteicas)*.

La utilización de los enzimas en farmacia así como en los terrenos médico o industrial (químico o agroalimentario) no es despreciable, pero los enzimas utilizados raramente proceden de vegetales superiores: papaína, bromelaína y ficina serán las únicas moléculas contempladas.

* Se ha excluido asimismo el estudio sistemático de las glicoproteínas vegetales alergizantes (ver, a título de ejemplo, el cacahuete, pág. 141).

Aminoácidos no constituyentes de proteínas

1. Ejemplos de estructuras atípicas	185
2. Función de los aminoácidos no proteicos	187
3. Plantas con aminoácidos tóxicos	187
A. almortas y latirismo.	187
B. <i>Leucaena</i> , mimosina	188
C. hipoglicinas	188
4. Bibliografía	188

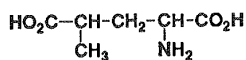
Aunque se conocen casi 300 aminoácidos naturales en vegetales, únicamente una veintena son constituyentes normales de proteínas. En otros términos, la gran mayoría de estos compuestos –aminoácidos, iminoácidos, amidas– se pueden considerar como constituyentes de la categoría de metabolitos secundarios. Existen muchos en forma libre, salvo en los hongos donde a veces se encuentran unidos formando pequeños péptidos.

1. EJEMPLOS DE ESTRUCTURAS ATÍPICAS

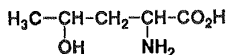
La siguiente tabla ilustra algunas de las variaciones estructurales conocidas de este grupo: aminoácidos diácidos o dibásicos, aminoácidos azufrados, homólogos de la cisteína (frecuentes en Brassicaceae que, normalmente van acompañados de sus sulfósidos correspondientes). También se conocen los aminoácidos seleniados correspondientes a la cisteína, metionina y a sus homólogos.

Los iminoácidos no son escasos: derivan de la prolina y de sus homólogos inferiores (ácido acetidino carboxílico) y superiores (ácidos pipecólicos). Se han descrito

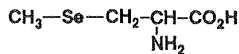
igualmente aminoácidos alicíclicos (ciclopropánicos, ciclopenténicos), heterocíclicos (furánicos, dihidropiridínicos, imidazólicos, pirazólicos, pirimidínicos, etc.) y aromáticos (aril-alaninas).



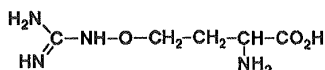
ácido 4-metilglutámico



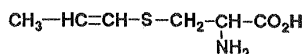
4-hidroxi-norvalina



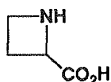
Se-metilselenocisteína



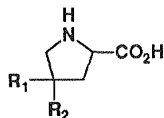
canavanina



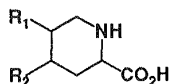
S-(1-propenil)-cisteína



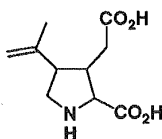
ácido acetidin-2 carboxílico



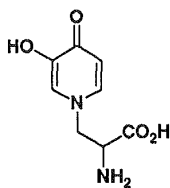
prolina y derivados



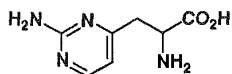
ácido piperidínico y derivados



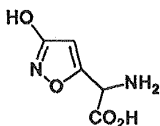
ácido kaínico



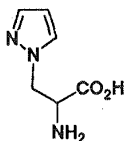
mimosina



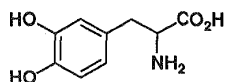
latirina



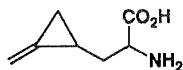
ácido iboténico



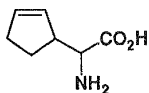
pirazollalanina



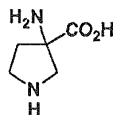
3,4-dihidroxi-fenilalanina



hipoglicina-A



ciclopentenilglicina



cucurbitina

2. FUNCIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS NO PROTEICOS

La función de estos aminoácidos se conoce tan mal como la de la mayoría de los metabolitos secundarios. Su número y su universalidad indican de todas maneras que no se trata (por lo menos en todos los casos) de errores metabólicos.

Se sabe que algunos se acumulan en las semillas de diversas especies: desaparecen a lo largo de la germinación y pueden, por este motivo, ser considerados como una manera de almacenamiento de nitrógeno (ej.: canabanina, homoarginina). En numerosos casos, participan en la conservación y supervivencia de la especie: así actúan los que inhiben la germinación de pólenes extraños sobre el estilo de la flor.

Muchos se muestran tóxicos sobre depredadores (hongos, microorganismos). Existe una acción antimetabolito, inespecífica, debida a la interferencia de estos componentes con los aminoácidos normales durante la biosíntesis de las proteínas. Debido a su isosterismo con los aminoácidos normales, los sistemas enzimáticos del depredador no los distinguen y las proteínas que elabora no son funcionales (o bien la biosíntesis proteica simplemente se bloquea) de ahí proviene la «toxicidad».

Con los conocimientos actuales se puede decir que estos aminoácidos se encuentran desprovistos de interés farmacológico* pero se puede mencionar la toxicidad de algunos de ellos sobre el hombre y los animales domésticos.

3. PLANTAS CON AMINOÁCIDOS TÓXICOS

A. Almortas y latirismo

El latirismo es una afección que ha castigado por todas partes, en la cuenca mediterránea, Asia menor y en la India donde todavía puede ser observada. Como consecuencia de la ingestión prolongada (3-6 meses) de semillas de diferentes especies de almortas (*Lathyrus sativus* L., *L. cicera* L., etc., Fabaceae) esta intoxicación se manifiesta, en el hombre, por rigidez y disminución de la fuerza muscular en las piernas, seguida de parálisis progresiva. Este conjunto de síntomas se debe a una lesión medular y constituye el neurolatirismo. En animales lo que se observa es el osteolatirismo: deformaciones en las uniones óseas, desuniones de ligamentos, deformaciones del esqueleto, etc., i.e., todo un conjunto de manifestaciones debidas a un ataque bioquímico a los constituyentes del colágeno y a una falta de cohesión entre la matriz del cartílago y las placas epifisarias.

Los agentes responsables de la toxicidad de las almortas son derivados de aminoácidos: el BAPN (β -aminopropionitrilo) que se encuentra en la planta en forma de

* Se pueden señalar simplemente las propiedades tenicidas de la cucurbitina (3-amino-3-carboxipirrolidina) que explican que durante mucho tiempo, se hayan utilizado las semillas de calabaza (*Cucurbita pepo* L., Cucurbitaceae) para el tratamiento de «gusanos» en niños. Se hará también constar que el ácido kaínico, principio activo nematocida de un alga roja oriental, no es estructuralmente, muy diferente.

β -(γ -L-glutamyl)-aminopropionitrilo, principal responsable del osteolatirismo y el ODAP o ácido β -N-oxalil-L- α , β -diaminopropiónico, agente causal del neurolatirismo.

Las algarrobillas (*Vicia* spp., Fabaceae) pueden originar asimismo intoxicaciones en el ganado (neurolatirismo) debidas, en el caso de *V. sativa* L., a una sustancia semejante, la β -ciano-L-alanina.

B. *Leucaena* spp., *Mimosa* spp.: mimosina

La mimosina (= ácido β -[N-(3-hidroxi-4-piridil)]- α -aminopropiónico y su metabolito se forman, biosintéticamente, a partir de la lisina. Estas sustancias son las responsables de la toxicidad de algunas Mimosaceae del sudeste de Asia y de Australia, especialmente de las *Leucaena*. La intoxicación se manifiesta por una caída del pelo, seguida de pérdida de apetito y peso y por retraso en el crecimiento debido a la disfunción del tiroides. La mimosina inhibe la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos.

C. Hipoglicinas

Con este nombre se designan los principios tóxicos de la *Blighia sapida* König, Sapindaceae de las islas Caribe y de Florida, especie originaria de África. Este árbol se cultiva por sus frutos, los *ackees*, cuyos arilos que rodean la base de las semillas, son reputados comestibles. El consumo de arilos y de semillas de los frutos inmaduros produce vómitos violentos, convulsiones, coma y muerte. Originan una hipoglucemia severa, a veces hipokaliemia. Las sustancias tóxicas son aminoácidos metilén-ciclopropánicos, la hipoglicina A (= ácido 2-amino-4,5-metanohept-5-enoico) y su forma dipéptidica, la hipoglicina B (conjugada con el ácido glutámico). Estos aminoácidos desaparecen a lo largo de la maduración del arilo, pero persisten en la semilla. Se metabolizan en ácido metilenciclopropilacético que bloquea el transporte de ácidos grasos, los acilCoAdeshidrogenasas y la neoglucogénesis: de ello resulta un déficit energético, compensado por una intensa aceleración del catabolismo de los glúcidos, y de ahí la hipoglucemia que caracteriza la intoxicación.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Hammond, A.C. (1995). *Leucaena Toxicosis* and its Control in Ruminants, *J. Anim. Sci.*, **73**, 1487-1492.
- Haque, A., Hossain, M., Lambein, F. et Bell, E.A. (1997). Evidence of Osteolathyrism among Patients Suffering from Neurolathyrism in Bangladesh, *Nat. Toxins*, **5**, 43-46.
- Ludolph, A.C. et Spencer, P.S. (1996). Toxic Models of Upper Motor Neuron Disease, *J. Neurol. Sci.*, **139** (suppl.), 53-59.
- McTague, J.A. et Forney, R. (1994). Jamaican Vomiting Sickness in Toledo, Ohio, *Ann. Emerg. Med.*, **23**, 1116-1118.
- Roy, D.N. et Spencer, P.S. (1989). Lathyrogens, in « Toxicants of Plant Origin, vol. 3: Proteins and Amino Acids », (Cheeke, P.R., éd.), p. 169-201, CRC Press, Boca Raton.

Heterósidos cianógenos*

1. Introducción	189
2. Estructura y principales tipos de heterósidos cianógenos	190
3. Propiedades de los heterósidos cianógenos, detección, extracción	191
4. Origen biosintético, metabolismo	192
5. Toxicidad del ácido cianhídrico y de los vegetales cianógenos	193
6. Interés de las plantas cianógenas	193
laurel-cerezo	193
7. Vegetales que pueden presentar toxicidad para el hombre o los animales	194
A. Rosaceae ornamentales y frutales	194
B. Especies alimenticias: mandioca	196
C. Forrajes	196
D. Caso particular: Cycadales y cicasina	197
8. Bibliografía	197

1. INTRODUCCIÓN

La cianogénesis es la facultad que poseen ciertos organismos vivos —especialmente vegetales— de producir en determinadas circunstancias ácido cianhídrico. Si se exceptúan los cianolípidos de las Sapindaceae, las sustancias cianógenas son siempre heterósidos de 2-hidroxinitrilos comúnmente denominados heterósidos cianógenos (cianogenéticos*). La hidrólisis de estos heterósidos por glucosidasas endógenas y

* Habitualmente se denominan cianogenéticos; el término cianógeno parece más correcto (que engendra cianuro).

β -(γ -L-glutamyl)-aminopropionitrilo, principal responsable del osteolatirismo y el ODAP o ácido β -N-oxalil-L- α , β -diaminopropiónico, agente causal del neurolatirismo.

Las algarrobillas (*Vicia* spp., Fabaceae) pueden originar asimismo intoxicaciones en el ganado (neurolatirismo) debidas, en el caso de *V. sativa* L., a una sustancia semejante, la β -ciano-L-alanina.

B. *Leucaena* spp., *Mimosa* spp.: mimosina

La mimosina (= ácido β -[N-(3-hidroxi-4-piridil)]- α -aminopropiónico y su metabolito se forman, biosintéticamente, a partir de la lisina. Estas sustancias son las responsables de la toxicidad de algunas Mimosaceae del sudeste de Asia y de Australia, especialmente de las *Leucaena*. La intoxicación se manifiesta por una caída del pelo, seguida de pérdida de apetito y peso y por retraso en el crecimiento debido a la disfunción del tiroides. La mimosina inhibe la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos.

C. Hipoglicinas

Con este nombre se designan los principios tóxicos de la *Blighia sapida* König, Sapindaceae de las islas Caribe y de Florida, especie originaria de África. Este árbol se cultiva por sus frutos, los *ackees*, cuyos arilos que rodean la base de las semillas, son reputados comestibles. El consumo de arilos y de semillas de los frutos inmaduros produce vómitos violentos, convulsiones, coma y muerte. Originan una hipoglucemia severa, a veces hipokaliemia. Las sustancias tóxicas son aminoácidos metilén-ciclopropánicos, la hipoglicina A (= ácido 2-amino-4,5-metanohept-5-enoico) y su forma dipéptidica, la hipoglicina B (conjugada con el ácido glutámico). Estos aminoácidos desaparecen a lo largo de la maduración del arilo, pero persisten en la semilla. Se metabolizan en ácido metilenciclopropilacético que bloquea el transporte de ácidos grasos, los acilCoAdeshidrogenasas y la neoglucogénesis: de ello resulta un déficit energético, compensado por una intensa aceleración del catabolismo de los glúcidos, y de ahí la hipoglucemia que caracteriza la intoxicación.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Hammond, A.C. (1995). *Leucaena Toxicosis* and its Control in Ruminants, *J. Anim. Sci.*, **73**, 1487-1492.
- Haque, A., Hossain, M., Lambein, F. et Bell, E.A. (1997). Evidence of Osteolathyrism among Patients Suffering from Neurolathyrism in Bangladesh, *Nat. Toxins*, **5**, 43-46.
- Ludolph, A.C. et Spencer, P.S. (1996). Toxic Models of Upper Motor Neuron Disease, *J. Neurol. Sci.*, **139** (suppl.), 53-59.
- McTague, J.A. et Forney, R. (1994). Jamaican Vomiting Sickness in Toledo, Ohio, *Ann. Emerg. Med.*, **23**, 1116-1118.
- Roy, D.N. et Spencer, P.S. (1989). Lathyrogens, in « Toxicants of Plant Origin, vol. 3: Proteins and Amino Acids », (Cheeke, P.R., éd.), p. 169-201, CRC Press, Boca Raton.

Heterósidos cianógenos*

1. Introducción	189
2. Estructura y principales tipos de heterósidos cianógenos	190
3. Propiedades de los heterósidos cianógenos, detección, extracción	191
4. Origen biosintético, metabolismo	192
5. Toxicidad del ácido cianhídrico y de los vegetales cianógenos	193
6. Interés de las plantas cianógenas	193
laurel-cerezo	193
7. Vegetales que pueden presentar toxicidad para el hombre o los animales	194
A. Rosaceae ornamentales y frutales	194
B. Especies alimenticias: mandioca	196
C. Forrajes	196
D. Caso particular: Cycadales y cicasina	197
8. Bibliografía	197

1. INTRODUCCIÓN

La cianogénesis es la facultad que poseen ciertos organismos vivos —especialmente vegetales— de producir en determinadas circunstancias ácido cianhídrico. Si se exceptúan los cianolípidos de las Sapindaceae, las sustancias cianógenas son siempre heterósidos de 2-hidroxinitrilos comúnmente denominados heterósidos cianógenos (cianogenéticos*). La hidrólisis de estos heterósidos por glucosidasas endógenas y

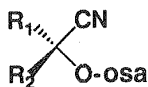
* Habitualmente se denominan cianogenéticos; el término cianógeno parece más correcto (que engendra cianuro).

posteriormente por hidroxinitril-liasas, va precedida generalmente por la ruptura tisular inducida por un proceso físico –trititación, masticación, infestación fúngica, etc.– que pone en contacto los heterósidos vacuolares y los enzimas citoplasmáticos.

La capacidad de cianogénesis es frecuente en el reino vegetal en helechos, Gimnospermas y Angiospermas. Es especialmente marcada en algunas familias: Rosaceae, Fabaceae, Poaceae, Araceae, Euphorbiaceae, Passifloraceae, etc. Todos los órganos de un vegetal pueden elaborar estos compuestos. En ciertos casos, y esto se relaciona directamente con un papel de protección, la cianogénesis se asocia con un estadio vegetativo especial, por regla general con los órganos jóvenes, en fase de crecimiento activo (*e.g.* sorgo).

2. ESTRUCTURA Y PRINCIPALES TIPOS DE HETERÓSIDOS CIANÓGENOS

Se puede, por comodidad, clasificar la cincuentena de compuestos conocidos en función del aminoácido que constituye su precursor biogénico: fenilalanina, tirosina (R_1 es aromático), leucina, isoleucina, valina (R_1 o R_1 y R_2 son alifáticos). En ciertos casos R_1 y R_2 forman parte de un ciclo. Este es el caso de los derivados ciclopenténicos de las Violales (Passifloraceae, Flacourtiaceae), sin duda originarios del metabolismo de la L-2-ciclopenten-1-glicina; es también el caso de la acalifina, estructuralmente próxima a las 3-cianopiridonas no cianógenas presentes en las Euphorbiaceae (*cf.* ricina). Un caso particular es el de la menisdaurina que se encuentra en las bayas del acebo (*Ilex aquifolium* L.): debido a que el enlace cianometilénico no libera, por hidrólisis, HCN (este tipo de compuestos son muy poco tóxicos).

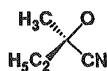


La osa que se combina con el α -hidroxinitrilo es casi siempre la β -D-glucosa, que puede estar unida a un segundo azúcar (ej.: el amigdalósido* es el β -genciobiósido del (*R*)-mandelonitrilo). Se conocen también biósidos en los que una desoxihexosa se fija directamente a la genina. Al ser normalmente asimétrico ($R_1 \neq R_2$) el carbono carbinólico de la genina, se producen parejas de epímeros. Estos, por regla general, son elaborados por plantas diferentes (ej.: (*S*)-durrina del serbal y (*R*)-taxifilina de *Juniperus* sp. o de

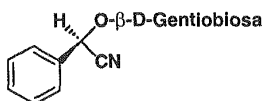
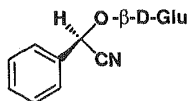
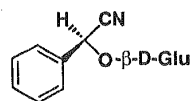
* Al ser heterosídicos estos compuestos, la desinencia -ósido es habitual en francés y español. Sin embargo, en numerosos casos la denominación anglosajona durrina, trigloquina parece consagrada por la costumbre, etc.



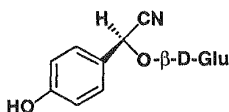
linamarósido (linamarina)



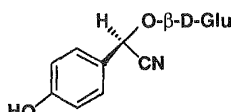
(R)-lotaustralina


(R)-amigdalósido
(amigdalina)

(R)-prunasósido
(prunasina)


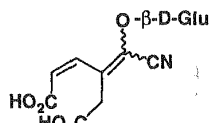
(S)-sambunigrósido



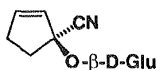
(S)-durrina



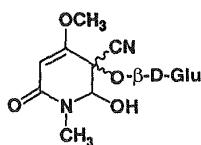
(R)-taxifilina



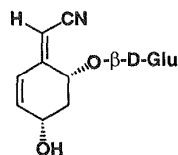
trigloquinina



tetrafilina



acalifina



menisdaurina

Estructura de los heterósidos cianógenos

Phyllanthus sp.). No es raro que el mismo compuesto sea elaborado por especies pertenecientes a phylum alejados (prunasina, linamarósido, lotaustralina).

3. PROPIEDADES, DETECCIÓN, EXTRACCIÓN

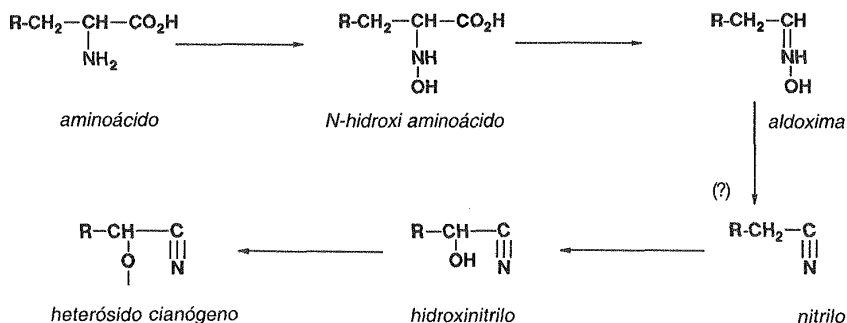
Los heterósidos de los 2-hidroxinitrilos se hidrolizan fácilmente, a pH cercanos a la neutralidad, por β -glucosidasas más o menos específicas que liberan una osa y una cianhidrina. Esta última, inestable, produce ácido cianhídrico y un compuesto carbonílico, aldehídico o cetónico; esta segunda reacción se cataliza por una hidroxinitril liasa. En medio débilmente ácido y en caliente, los heterósidos se hidrolizan de la misma forma que por las glucosidasas y, a pH cercano a la neutralidad, la descomposi-

ción de la cianhidrina es espontánea y muy rápida. El comportamiento en medio básico débil varía según la estructura: formación de HCN (como en medio ácido) o transformación del grupo nitrilo en ácido carboxílico sin que el enlace glicosídico se hidrolice. Aunque la estructura posea un elemento electrofílico, la epimerización, fácil, puede ocurrir con calor y a pH 7; ésta se facilita en medio alcalino. Debido a la gran fragilidad de los heterósidos cianógenos, su extracción y purificación son delicadas. Van precedidas de una inhibición enzimática (inmersión en aire líquido), y necesitan la utilización de alcoholes y recurrir a técnicas cromatográficas.

Los heterósidos cianógenos se detectan fácilmente mediante papel impregnado en reactivos susceptibles de producir una reacción coloreada con el ácido cianhídrico que se libera cuando la materia vegetal se tritura (ácido pícrico/carbonato sódico, bencidina/acetato cúprico). El papel impregnado se coloca en el extremo de un tubo que contenga una pequeña cantidad de droga triturada. Un método clásico de valoración consiste en realizar un arrastre por vapor de agua de la droga suspendida en agua acidificada y posteriormente valorar, con la ayuda de nitrato de plata, el ácido cianhídrico en el destilado. Más cómodamente, la CG de los derivados trimetilsililados de los heterósidos, permite la identificación y determinación cuantitativa simultánea, aunque el contenido global sea bajo.

4. ORIGEN BIOSINTÉTICO, METABOLISMO

Estos compuestos proceden de aminoácidos *vía* las aldoximas correspondientes, como lo demuestran las experiencias de marcaje. Se piensa que el proceso implica la intervención de dos complejos multienzimáticos (o de dos proteínas multifuncionales), lo que evita la degradación inmediata de los productos intermedios. El catabolismo normal de estos heterósidos conduce a la liberación de ácido cianhídrico que se convierte inmediatamente en asparagina, *vía* la β -cianoalanina formada por la reacción del HCN con la cisteína.



Principio de la biogénesis de los heterósidos cianógenos

5. TOXICIDAD DEL HCN Y DE LOS VEGETALES CIANÓGENOS

Aunque el ácido cianhídrico es un veneno potente, no se debe olvidar que la absorción por vía oral de las drogas cianógenas no provoca necesariamente una intoxicación severa. En efecto, el margen de concentración peligrosa (0,5-3,5 mg/kg) solo se puede alcanzar por la ingestión rápida de grandes cantidades de las partes de las plantas ricas en heterósidos cianógenos: en el caso de los frutos, su pulpa no contiene heterósidos, en el de las hojas —generalmente ricas en heterósidos— no suelen ser apetecibles (ej.: laurel-cerezo). Además es necesario que los heterósidos se hidrolicen en el tubo digestivo. Por otra parte se sabe que el organismo humano posee la capacidad de detoxificar con bastante rapidez los cianuros en tiocianatos por la actuación de una tiosulfatosulfurotransferasa (rodanasa); los tiocianatos así formados se eliminan por orina (30-60 mg/h).

La intoxicación masiva se manifiesta por síntomas múltiples debidos a la anoxia citotóxica provocada por la combinación de los iones cianuro con la citocromo-oxidasa: se impide la reoxidación del citocromo C por lo que la célula no puede ya utilizar más el oxígeno molecular. Se observa con frecuencia una modificación del ritmo respiratorio (se acelera y amplifica), cefaleas, vértigos. Posteriormente sobrevienen trastornos de conciencia, después coma profundo y depresión respiratoria. Aunque la dosis no sea suficiente para producir una muerte rápida, se debe efectuar de inmediato un tratamiento apropiado: lavado gástrico, oxigenoterapia, nitrito de amilo, quelación de los iones cianuro por perfusión de hidroxycobalamina y estimulación de los procesos de detoxificación (tiosulfato sódico).

6. INTERÉS DE LAS PLANTAS CIANÓGENAS

Durante una veintena de años, se estableció una controversia sobre el amigdalósido y su hipotética actividad en pacientes cancerosos. A consecuencia de ello, ensayos rigurosos han demostrado sin ambigüedad que este tipo de producto (Laetrile) se encuentra totalmente desprovisto de actividad, por lo que su utilización es irracional y peligrosa. El laurel-cerezo es la única especie que conserva un uso farmacéutico.

● LAUREL-CEREZO, *Prunus laurocerasus* L., Rosaceae

La hoja fresca de laurel-cerezo se emplea en la preparación del agua destilada de laurel-cerezo. Ésta, titulada a 100 mg/100 g en HCN total (Ph. fsa., 10ª ed.) se emplea como aromatizante, antiespasmódica y estimulante respiratorio.

La planta. Esta especie originaria de Europa oriental es un arbusto siempre verde, con racimos de flores blancas y con pequeñas drupas ovoideas, rojas y posteriormente negras en la madurez; se utiliza ampliamente con fines ornamentales, sobre todo para la construcción de setos. Las hojas (12-15 × 5-7 cm) poseen un limbo entero, oval, acuminado, coriáceo, lustroso, adornado cerca de la unión del peciolo y sobre la cara

inferior, por nectarios redondeados. Estrujados, desprenden un olor característico a almendras amargas. El contenido en prunasósido [= prunasina = (-)-(R)-mandelonitril- β -D-glucósido] varía de 1,2 a 1,8 g por 100 g de hojas frescas.

Empleos. El único empleo de la droga es la obtención de agua destilada de laurel-cerezo. Ajustada a 100 (\pm 5) miligramos de ácido cianhídrico total por 100 gramos, no debe contener más de 25 mg por 100 g de este mismo ácido libre; el contenido mínimo en benzaldehído es de 300 mg por 100 g. La identidad de la preparación se determina por precipitación de los iones CN^- en forma de ferrocianuro y por detección del benzaldehído por CCF. El ácido cianhídrico libre y total se valora por argentometría y el benzaldehído por gravimetría después de su precipitación como fenilhidrazona. La preparación se debe conservar en frascos herméticamente cerrados y al abrigo de la luz.

Tradicionalmente este agua destilada es componente de la formulación de jarabes destinados al tratamiento de afecciones bronco-pulmonares, como aromatizante y estimulante respiratorio (se dice que contrarrestaría —en los jarabes opiáceos— el efecto depresor respiratorio de éstos).

N.B.: los países anglosajones utilizan la corteza del ciruelo de Virginia (*P. serotina* Ehrh.) en el mismo tipo de preparación. La droga contiene 0,2-0,3% de prunasósido y la tradición le atribuye propiedades sedantes y expectorantes.

7. VEGETALES QUE PUEDEN PRESENTAR TOXICIDAD PARA EL HOMBRE O LOS ANIMALES

A. Rosaceae ornamentales y frutales

Numerosas Rosaceae ornamentales elaboran heterósidos cianógenos, siendo el prunasósido el que predomina en los órganos vegetativos y el amigdalósido (= amigdalina = (-)-(R)-mandelonitrilo β -D-genciobiósido) el que se concentra en las semillas. Estas plantas pueden por consiguiente liberar ácido cianhídrico.

● COTONEASTER, *Cotoneaster* spp., ESPINO DE FUEGO o PIRACANTA, *Pyracantha* spp.

Los cotoneaster son matorrales no espinosos, muy ramificados, con hojas enteras y pequeños frutos la mayoría de las veces rojos. Se utilizan frecuentemente como cubresuelos o en arriates en parques y jardines. Su corteza, hojas, flores y frutos son cianógenos. El contenido en heterósidos del fruto varía según la especie y según el grado de madurez; es, salvo excepciones (*C. congesta* Baker, *C. praecox* Vilm.), inferior a 5 mg/100 g (peso seco).

Los frutos de *Pyracantha*, arbustos espinosos y siempre verdes, atraen tan frecuentemente a los niños como los del *Cotoneaster*. Los órganos vegetativos se encuentran

desprovistos de heterósidos cianógenos y los frutos sólo los contienen en pequeña cantidad.

La ingestión de los frutos de estas especies comunes, por los niños pequeños es muy frecuente. Las estadísticas de los centros especializados muestran que en los casos más «graves» pueden aparecer algunos trastornos digestivos. Es preciso tener precaución con las espinas aceradas de las *Pyracantha*.

● **SERBAL DE LOS CAZADORES, *Sorbus aucuparia* L.**

Los frutos de este pequeño árbol de hojas imparipinnadas y con flores blancas agrupadas en corimbos multiflores, gozan de reputación antidiarreica. En ocasiones se consumen en confitura, contienen sorbitol, osas, ácidos orgánicos, ácido ascórbico (60-110 mg/100 g) y un heterósido cuya genina lactónica, el ácido parasórbico, puede ser irritante en contacto con las mucosas del tracto digestivo. Las semillas no contienen más que trazas de amigdalósido.

● **LAUREL-CEREZO, *Prunus laurocerasus* L.**

Las hojas son ricas en prunasósido (*vide supra*) y la concentración de amigdalósido en la semilla es importante. La pulpa del fruto, la única parte de la planta cuyo aspecto y sabor pueden incitar a su consumo, tiene por el contrario muy bajo contenido en heterósidos cianógenos. Esta desigual distribución de los principios tóxicos explica las informaciones contradictorias de la bibliografía sobre intoxicaciones por laurel-cerezo: o bien —y es el caso más frecuente— las semillas son escupidas o tragadas intactas y la intoxicación es muy discreta o inexistente, o bien las semillas son masticadas y la intoxicación puede presentar algunos síntomas generales (cefaleas, somnolencia, taquicardia en menos de un 2% de los casos; cuando existen síntomas, son digestivos en cuatro de cada cinco ocasiones).

Los productos de la tala de este árbol, así como las hojas de *Prunus* norteamericanos (*P. serotina* Ehrh., *P. virginiana* L.) no se deben dejar al alcance de los herbívoros, sobre todo de los poligástricos.

● **ALBARICOQUERO, *Prunus armeniaca* L. y otros *Prunus***

El «hueso» del albaricoque (los cotiledones de la semilla), así como los cotiledones de las semillas de distintas Rosaceae frutales (melocotón, ciruela y, sobre todo, almendra amarga [pág. 138]), pueden ser el origen de accidentes de gravedad variable debidos al amigdalósido que contienen. Algunos cultivos «amargos» de albaricoquero poseen un contenido en glicósidos equivalente a 240-350 mg/100 g de HCN (albaricoquero de las Baleares) mientras que los cultivos «dulces» no lo contienen prácticamente. La intoxicación afecta generalmente a los niños. Puede ser grave (astenia, vómitos, cefaleas, hipotensión, taquicardia) y la bibliografía cita casos mortales por fallos respiratorios que no siempre se pueden combatir con medios apropiados (nitrito de amilo, tiosulfato sódico, oxígeno puro).

B. Especies alimenticias: mandioca

● MANDIOCA, *Manihot esculenta* Crantz, Euphorbiaceae

La mandioca es una de las plantas alimenticias más antiguamente empleadas por el hombre. La utilización de su fécula, la cazaba, se atestigua desde el tercer milenio antes de Jesucristo; en la actualidad constituye la principal fuente de almidón para varios centenares de millones de personas en las zonas tropicales del globo. En nuestras regiones, la fécula de mandioca es más conocida bajo el nombre de tapioca (cf. drogas con almidón, pág. 66).

Como todas las demás especies del género, *M. esculenta* es de origen americano y los diferentes cultivos que se han diferenciado a lo largo de su larga historia se reparten en dos tipos, impropriamente denominados dulce o amargo. Los dos tipos contienen un heterósido cianógeno (linamarósido) pero, mientras que este heterósido se localiza preferentemente en las zonas externas del tubérculo en el caso de la mandioca dulce, y por consiguiente se elimina por los métodos tradicionales* de preparación (raspado y remojo, seguidos de cocción), se encuentra en todo el tejido amilífero en el caso de la mandioca amarga.

La detoxicación raramente es total y como resultado, la ingestión regular de cianuro, se supone es el origen de las manifestaciones tóxicas crónicas en zonas tropicales. La frecuencia de bocios observados en determinadas regiones de África se debería a la actividad antitiroidea de los tiocianatos originados en el metabolismo de los cianuros. Por otra parte, diversos trabajos experimentales sugieren que la ataxia neuropática, relativamente frecuente en las mismas regiones, es una manifestación de la toxicidad crónica de los cianuros. Este síndrome se manifiesta, entre otros síntomas, por atrofia de los nervios ópticos y auditivos, polineuropatía, aumento de los tiocianatos sanguíneos. Esta neuropatía se podría explicar por la carencia de aminoácidos azufrados debido a su utilización en el metabolismo de los iones cianuro.

C. Forrajes

Aunque determinados tréboles (*Trifolium repens* L.) y otras Fabaceae pueden raramente provocar algunos incidentes en los bovinos, sobre todo es el sorgo el que origina intoxicaciones severas. La intoxicación puede afectar a los bovinos y ovinos que consumen el sorgo en pasto o que se alimentan por sorgo en forraje verde (*Sorghum vulgare* Pers. var. *sudanense* o «sudan-grass», Poaceae). Es al comienzo de la vegetación, cuando las plantas tienen menos de 10 cm, cuando el contenido en durrina es máximo; puede alcanzar 500 mg por 100 g de sorgo verde. La intoxicación, rápida, es frecuentemente mortal.

* Para ciertos autores, el fundamento de los métodos tradicionales de preparación no es tan evidente; lo mismo ocurre con la distinción entre los tipos amargo y dulce y con su localización; cf.: Nye, M.M. (1991). The Mis-measure of Manioc (*Manihot esculenta*, Euphorbiaceae), *Econ. Bot.*, **45**, 47-57.

D. Caso particular: Cycadales y cicasina

Las Cycadales son pre-espermafitas que tuvieron un considerable desarrollo en el Mesozoico. No han subsistido más que algunas decenas de especies repartidas en nueve géneros, todos ellos localizados en las zonas tropicales y subtropicales del globo así como en algunas regiones más templadas: *Cycas* (del Pacífico al Océano Índico y del Sur de Japón a Australia), *Encephalartos* (África), *Macrozamia* (Australia), *Zamia*, *Ceratozamia* (América), etc. Plantas con porte intermedio entre el de los helechos arborescentes y el de las palmeras, poseen en su mayoría médula y óvulos fecundados ricos en almidón por lo que se utilizan tradicionalmente en alimentación humana, sobre todo en Asia (*C. revoluta* Thunb., *C. circinalis* L.).

La toxicidad de las Cycadales se conoce bien en Australia, donde las *Cycas* y *Macrozamia* son responsables de intoxicaciones que, en ovejas, se traduce por una cirrosis y oclusión de venas hepáticas. En los bovinos, los síntomas que se observan son normalmente ataxias unidas a una neurotoxicidad. Manifestaciones tóxicas (esclerosis, parkinson, demencia) han sido igualmente observadas en el hombre tras la ingestión de preparados a base de *Cycas*. La experimentación ha permitido relacionar la toxicidad aguda con un heterósido, la cicasina, glucósido del metilazoximetanol (MAM) presente en todos los órganos de las especies incriminadas y a veces señalada –erróneamente– como «pseudocianógena». Igualmente se ha establecido que la cicasina y la MAM son, por vía oral en rata y en otros animales, agentes cancerígenos inductores de tumores hepáticos, intestinales y renales. El origen de las manifestaciones neurovegetativas observadas en el hombre alimentado con *Cycas* es controvertido. Podría deberse a un aminoácido, la β -metilamino-L-alanina –la cicasina que se elimina en el proceso de preparación, está fuera de cuestión–, o a una contaminación de harinas.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Akintonwa, A. et Tunwashe, O.L. (1992). Fatal Cyanide Poisoning from Cassava-based Meal, *Human Exp. Toxicol.*, **11**, 47-49.
- Femenia, A., Rosselló, C., Mulet, A. et Cañellas, J. (1995). Chemical Composition of Bitter and Sweet Apricot Kernels, *J. Agric. Food Chem.*, **43**, 356-361.
- Jones, D.A. (1998). Why are so Many Food Plants Cyanogenic? *Phytochemistry*, **47**, 155-162.
- Onwuene, I.C. et Charles, W.B. (1994). Tropical Root and Tuber Crops - Production, Perspectives and Future Prospects, FAO, Rome.
- Salkowski, A.A. et Penney, D.G. (1994). Cyanide Poisoning in Animals and Humans : a Review, *Vet. Hum. Toxicol.*, **36**, 455-466.
- Seigler, D.S. et Brinker, A.M. (1993). Characterisation of Cyanogenic Glycosides, Cyanolipids, Nitroglycosides, Organic Nitro Compounds and Nitrile Glucosides from Plants, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds », (Waterman, P.G., éd.), p. 51-131, Academic Press, Londres.



Prunus laurocerasus L.

Glucosinolatos

1. Estructura y nomenclatura	199
2. Hidrólisis de los glucosinolatos	200
3. Extracción y valoración de los glucosinolatos	201
4. Toxicidad de los glucosinolatos	201
5. Interés potencial de los glucosinolatos	202
6. Drogas con glucosinolatos	202
7. Bibliografía	204

Los glucosinolatos –antiguamente denominados heterósidos azufrados– son compuestos heterosídicos aniónicos responsables de los olores fuertes y característicos exhalados por numerosas Brassicaceae (mostaza, rábano, colinabo, coles, etc.) así como por diversas especies pertenecientes a otras familias botánicamente cercanas (Capparidaceae, Tropaeolaceae, Resedaceae). El contenido en glucosinolatos varía según la especie, la parte de la planta y las condiciones de cultivo y climáticas. Antes de la cocción se encuentra comprendido entre 0,5 y 1 g/kg, el contenido puede llegar a alcanzar 3,9 g/kg en algunas coles de Bruselas.

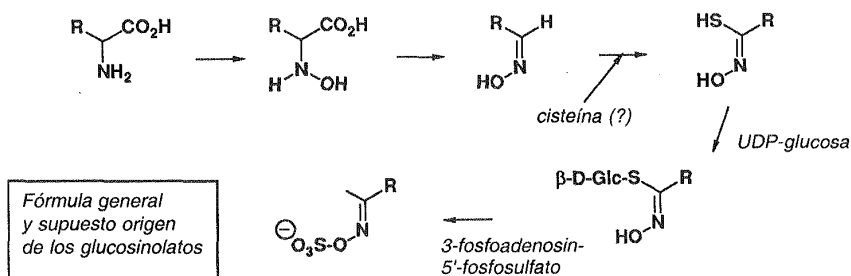
1. ESTRUCTURA Y NOMENCLATURA

Aunque algunos autores continúan utilizando un sistema de nomenclatura que combina el prefijo «gluco» con un término que recuerda el nombre de la planta (ej.: glucoqueirolina del alhelí, glucobrasicina de las coles, etc.) es preferible recurrir a un prefijo que caracterice la parte variable de la molécula seguido del término genérico de

glucosinolato: metilglucosinolato, bencilglucosinolato. Debemos señalar que muchos de estos compuestos se conocen de antiguo y, por este motivo, conservan frecuentemente su denominación común: así el 2*R*-hidroxi-2-butenilglucosinolato se designa habitualmente por el vocablo de sinalbina.

La estructura básica de los glucosinolatos contiene una glucosa, un grupo sulfato y una genina variable, presentándose la molécula bajo forma de sal de potasio. La diversidad de las estructuras de los glucosinolatos va unida a la de los aminoácidos precursores de estas moléculas:

- tirosina → *p*-hidroxibencilglucosinolato → sinalbina (mostaza blanca);
- fenilalanina → bencilglucosinolato → glucotropeolina (capuchina, mastuerzo);
- triptófano → 3-indolimetilglucosinolato → glucobrasicina (col);
- homometionina → alilglucosinolato → sinigrósido (mostaza negra);
- homofenilalanina → fenetilglucosinolato → gluconasturtina (berro)



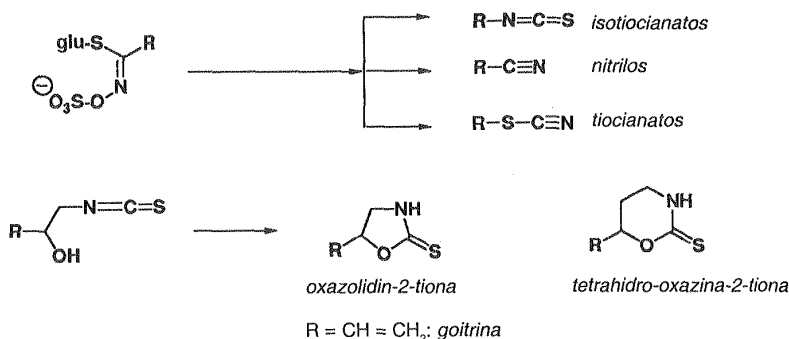
Biogenéticamente, los glucosinolatos parece ser que se forman por descarboxilación de aminoácidos en aldoximas que seguidamente incorporan un átomo de azufre (¿cisteína?) antes de ser glucosilados (UDP glucosa) y finalmente sulfatados (fosfoadenosina-fosfosulfato).

2. HIDRÓLISIS DE LOS GLUCOSINOLATOS

Cuando se lesionan los tejidos de plantas con glucosinolatos, éstos se hidrolizan por una tioglucosidasa («mirosinasa») que siempre se encuentra en este tipo de plantas. En todos los casos, se libera una genina inestable, que sufre reagrupamiento.

Si el pH es neutro, se sucede un reagrupamiento de tipo Losen y se forma un isotiocianato muy reactivo, volátil y de fuerte olor.

En medio ligeramente ácido y en presencia de iones ferrosos, se forma un azufre y un nitrilo. También pueden formarse tiocianatos, sobre todo si la genina del glucosinolato deriva del triptófano.



Los isotiocianatos reaccionan con alcoholes para formar tiocarbamatos. Una reacción de este tipo puede producirse en el caso de geninas hidroxiladas: si el carbono C-2 de la genina lleva un grupo hidroxilo, se formará una oxazolidinotona; si esto ocurre en el carbono C-3, se formará una tetrahidro-oxazina-2-tiona.

3. EXTRACCIÓN, VALORACIÓN DE LOS GLUCOSINOLATOS

El aislamiento de estos compuestos tiene que realizarse después de una destrucción enzimática (con un alcohol a ebullición). El carácter iónico de los glucosinولات permite su separación por medio de resinas cambiadoras de iones.

Es posible valorar los iones sulfato o la glucosa después de la actuación de tioglucosidasas. Se han desarrollado otros métodos como por ejemplo la evaluación espectrométrica de las 1,3-benzoditiol-2-tionas formadas por ciclo-condensación de los isotiocianatos con el 1,2-benceno-ditiol. La valoración de los isotiocianatos formados es insuficiente dada la diversidad de los productos que pueden formarse, lo que sucede de hecho. También es posible evaluar cuali y cuantitativamente los glucosinولات por CLAR (consultar, por ejemplo, la valoración de los glucosinولات en la semilla de colza [norma NF ISO 9167-1]).

4. TOXICIDAD DE LOS GLUCOSINOLATOS

Diversas especies de Brassicaceae –sobre todo las coles– provocan en animales (corderos, conejos, bueyes) cuando se absorben en grandes cantidades, un hipofuncionamiento tiroideo que puede conducir a bocio, aborto y muerte de los fetos *in utero*. Los tiocianatos inorgánicos captan yodo impidiendo su fijación tiroidea. En otras especies vegetales, la goitrina, es decir la oxazolidinotona que se produce después de la hidrólisis de la progoitrina (2-hidroxi-3-butenilglucosinolato), es la molécula que inhibe la incorporación de yodo y la formación de la tiroxina. Este efecto antitiroideo, a diferencia del anterior, no se suprime por la administración de yodo.

En el hombre, aunque puede constatare una frecuencia normal de bocios en poblaciones de régimen pobre en yodo y rico en Brassicaceae, no se ha aportado ninguna prueba de la existencia de una reacción causal entre el consumo de coles y la aparición de bocio. Únicamente algunos casos de hipotiroidismo primario pueden agravarse con una alimentación de este tipo. Idénticas observaciones pueden realizarse en lo relativo al consumo de leche proveniente de animales que reciben dietas alimenticias ricas en Brassicaceae.

5. INTERÉS POTENCIAL DE LOS GLUCOSINOLATOS

Los glucosinolatos pueden tener asimismo aplicaciones: para diversos autores, su presencia en la dieta alimenticia (en los brécoles, coles, coliflores y, sobre todo en las coles de Bruselas) podría ejercer un efecto protector frente a sustancias cancerígenas. Esta hipótesis se apoya sobre todo en datos de carcinogénesis animal llevados a cabo con diferentes inductores y en diferentes especies, tanto con los isotiocianatos como con el indol-3-carbinol que procede de la degradación de la glucobrasicina. Estos estudios muestran, a dosis elevadas, la interacción de los isotiocianatos y de los indoles con el metabolismo de los carcinógenos: inhibición de la activación de los procancerígenos e inducción de los enzimas llamados «de fase II» como la NAD (P)H quinona reductasa o la glutathione *S*-transferasa que detoxifican los metabolitos electrofílicos susceptibles de alterar la estructura de los ácidos nucleicos. En el hombre, el consumo habitual (300 g/día) de coles de Bruselas produce rápidamente (3 semanas) un aumento de la glutathione-*S*-transferasa y una disminución en la concentración urinaria de un metabolito púrico, marcador de la degradación del ADN.

6. DROGAS CON GLUCOSINOLATOS

Tanto las Brassicaceae como la capuchina (Tropaeolaceae), poseen en la actualidad una utilización farmacéutica restringida.

- **MOSTAZA JUNCIFORME**, *B. juncea* (L.) Czerniak.
MOSTAZA NEGRA, *Brassica nigra* (L.) Koch

La mostaza junciforme es una planta anual, herbácea, con hojas simples recortadas o enteras lanceoladas, según se encuentren insertas en la base o en el ápice del tallo. Las flores, agrupadas en racimos compactos son amarillas y tetrámeras. Los frutos son silículas largas que finalizan en pico y que contienen de 12 a 14 semillas. La semilla, esférica y umbilicada, es de color variable; su superficie está finamente reticulada. Machacada groseramente en agua, desprende un olor picante.

Las semillas de mostaza son ricas en mucílago (20%) y en lípidos con ácidos grasos insaturados (ácidos erúico, oleico, linoleico). El heterósido azufrado es el sinigrósido o alilglucosinolato (1-2%) cuya hidrólisis origina isotiocianato de alilo.

Las semillas de mostaza son revulsivas debido a la «esencia»: el isotiocianato aplicado sobre la piel provoca picor, rubefacción y, si el contacto se prolonga, vesicación. La utilización, antigua*, de cataplasmas a base de «harina» de mostaza tiene todavía algunos adeptos (preparaciones comercializadas que se embeben en agua tibia). A falta de demostrar el efecto terapéutico, este tipo de tratamiento puede producir, si se aplica durante mucho tiempo, lesiones en la piel.

● **RÁBANO NEGRO**, *Raphanus sativus* L. var. *niger* (Mill.) Kerner

Esta especie es una planta herbácea normalmente bianual con hojas ásperas, flores blancas en racimo, silicuas infladas. Su raíz voluminosa (hasta 50 cm de longitud) posee una superficie negra, rugosa y con surcos.

La composición de la droga se conoce sólo parcialmente. Se sabe que contiene glucobrasicina (3-indolilmetilglucosinolato). Los datos farmacológicos son prácticamente inexistentes: algunos autores le atribuyen la propiedad de facilitar el «drenaje hepático». En ausencia de datos farmacológicos o clínicos, los fitomedicamentos a base de rábano negro (raíz y zumo de planta fresca) se pueden comercializar y pueden reivindicar tres indicaciones: tradicionalmente utilizado (por vía oral) 1º como colerético o colagogo; 2º en afecciones bronquiales agudas benignas; 3º (en uso tópico) en casos de eritema solar, quemaduras superficiales y poco extensas, en eritemas de glúteos [Note Expl., 1998]. La fitoterapia le atribuye la posibilidad de mejorar las «migrañas hepáticas» y la cosmetología la de limitar la alopecia.

● **HIERBA DE LOS CANTORES**, *Sissymbrium officinale* (L.) Scop.
= *Erysimum officinale* L.

Esta planta herbácea muy común en nuestras regiones es un remedio popular contra la ronquera, considerándose expectorante y mucolítica. Su flor y sumidad florida fresca o seca se utilizan para obtener fitomedicamentos que se emplean tradicionalmente en el tratamiento sintomático de la tos, en afecciones bronquiales agudas benignas y, por vía tópica (colutorio, pastillas), como antálgicos en afecciones de la cavidad bucal y/o de la faringe [Note Expl., 1998]. Aunque los datos científicos sobre esta especie no son muy abundantes, se puede señalar que diversas especies del género *Erysimum* –con el cual el género *Sissymbrium* se confunde a veces– contienen isotiocianatos y glucosinolatos así como lactonas azufradas (ej.: erilsulfona y erilsulfóxido en *E. inconspicuum* [S. Watson] Mac Mill.).

* Como recuerda P. DELAVEAU, «hacen [los sinapismos] salir humores» –un antiguo diría «hacer salir los malos espíritus del cuerpo»–. [Delaveau, P. Histoire et renouveau des plantes médicinales, op. cit., pág. 24].

● OTRAS BRASSICACEAE

La Note Explicative de 1998 sobre medicamentos a base de plantas, menciona otras dos Brassicaceae que se pueden utilizar por vía oral en afecciones bronquiales agudas benignas y, por vía tópica (colutorios, pastillas), como antiálgicas en afecciones de la cavidad bucal y/o de la orofaríngea: el rábano silvestre, *Cochlearia armoracia* L. (raíz) y la coclearia, *Cochlearia officinalis* L. (hoja). No se conoce prácticamente nada sobre la composición ni sobre la actividad de estas especies salvo que contienen glucosinolatos. Todavía se poseen menos datos sobre la bolsa de pastor (*Capsella bursa-pastoris* Moench.), cuya sumidad florida se utiliza tradicionalmente en manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa tales como pesadez de piernas y en la sintomatología hemorroidal (vías oral y tópica [Note Expl., 1998]).

● CAPUCHINA, *Tropaeolum majus* L., Tropaeolaceae

La capuchina se cultiva con fines ornamentales en nuestras regiones. Esta planta herbácea se caracteriza por hojas redondas peltadas, flores vivamente coloreadas en forma de casco (o de capuchón). «El limbo y peciolo desecados» constituyen objeto de monografía en la 10.^a edición de la Farmacopea francesa.

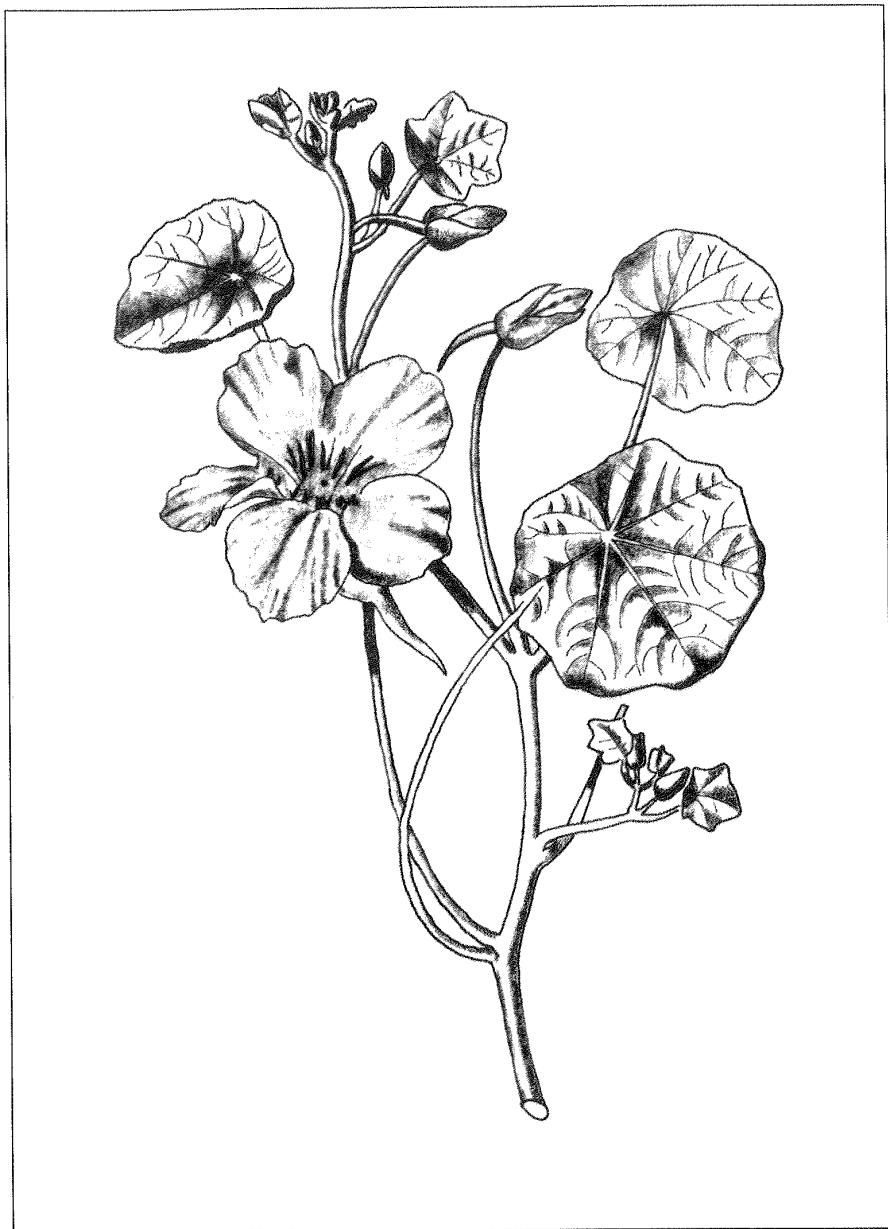
La droga contiene flavonoides y un glucosinolato, la glucotropeolina. Por hidrólisis de este heterósido se libera isotiocianato de bencilo de conocidas propiedades antibacterianas y antifúngicas. La droga se identifica por sus caracteres morfológicos, microscópicos y por dar positiva la reacción de la cianidina. La droga se controla por CCF (visualización del isoquercitrósido en un macerado metanólico). Las preparaciones a base de capuchina se utilizan clásicamente en dermatología y cosmetología: tratamiento de afecciones cutáneas, uñas, cabello (caspa). Puede formar parte de preparaciones utilizadas tópica y tradicionalmente: 1.^o pruritos y descamaciones del cuero cabelludo con caspa y 2.^o en eritema solar, quemaduras superficiales y poco extendidas y eritemas de nalgas. Por vía oral la capuchina se puede emplear (tradicionalmente) en afecciones bronquiales agudas benignas [Note Expl., 1998].

La semilla de capuchina contiene entre un 6 y un 10 % del aceite más rico en ácido erúrico (60 a 80 %, mayoritariamente bajo la forma de trierúrico) de los que se conocen en la actualidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Fahey, J.W., Zhang, Y. et Talalay, P. (1997). Broccoli Sprouts : An Exceptionnally Rich Source of Inducers of Enzymes that Protect Against Chemical Carcinogens, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**,10367-10372.

- Heaney, R.K. et Fenwick, G.R. (1993). Methods for Glucosinolates Analysis, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds », (Waterman, P.G., éd.), p. 531-550, Academic Press, Londres.
- Stoewsand, G.S. (1995). Bioactive Organosulfur Phytochemicals in *Brassica oleracea* Vegetables - A Review, *Fd. Chem. Toxic.*, **33**, 537-543.
- van Doorn, H.E., van Holst, G.J., van der Kruk, G.C., Raaijmakers-Ruijs, N.C.M.E. et Postma, E. (1998). Quantitative Determination of the Glucosinolates Sinigrin and Progoitrin by Specific Antibody ELISA Assays in Brussels Sprouts, *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 793-800.
- Verhagen, H., de Vries, A., Nijhoff, W.A., Schouten, A., van Poppel, G., Peters, W.H.M. et van den Berg, H. (1997). Effects of Brussels Sprouts on Oxidative DNA-damage in Man, *Cancer Lett.*, **114**, 127-130.
- Verhoeven, D.T.H., Verhagen, H., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A. et van Poppel, G. (1997). A Review of Mechanisms Underlying Anticarcinogenicity by *Brassica* Vegetables, *Chem. Biol. Interact.*, **103**, 79-129.
- Visentin, M., Tava, A., Iori, R. et Paimieri, S. (1992). Isolation and Identification of trans-4-(methylthio)-3-butenyl Glucosinolate from Radish Roots (*Raphanus sativus* L.), *J. Agric. Food Chem.*, **40**, 1687-1691.
- Zhang, Y. et Talalay, P. (1994). Anticarcinogenic Activities of Organic Isothiocyanates: Chemistry and Mechanisms, *Cancer Res.*, **54** (suppl.), 1976S-1981S.



Tropaeolum majus L.

Otros compuestos azufrados*

● **AJO**, *Allium sativum* L., Liliaceae

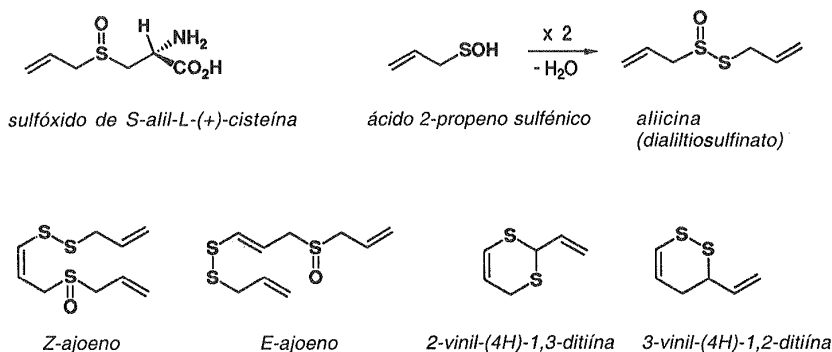
El bulbo de ajo, utilizado desde la antigüedad como antiséptico, proporciona, después de su criodesecación o desecación a una temperatura $< 65^{\circ}\text{C}$, el polvo de ajo oficial (Ph. eur., 3ª ed., add. 1998). El polvo contiene como mínimo 0,45% de alicina. Ampliamente utilizado como condimento, se emplea en fitoterapia.

La planta. Planta herbácea vivaz de pequeño tamaño, posee hojas lineales envolventes, umbelas globulosas de flores blancas o rojizas rodeadas por una larga espata caduca que termina en punta, bulbo formado por bulbillos («dientes») insertados en una base plana y rodeados por una túnica común blanquecina. El olor, débil, se desarrolla –fuerte y azufrado– al lesionarse los tejidos.

Composición química. La droga contiene azúcares (fructanas), saponósidos (heterósidos de furostanoles: sativósidos, proto-erubósido-B, etc.) y se conoce sobre todo por sus compuestos azufrados. El constituyente principal del ajo fresco intacto es la aliína o sulfóxido de *S*-alil-L-(+)-cisteína. Cuando se cortan o trituran los tejidos, la aliína se degrada por un enzima, la aliinasa (= *S*-alquil-L-sulfoxicisteinilasa), en ácido pirúvico y ácido 2-propensulfénico, que en seguida se transforma en alicina (0,3% en

* Se limita voluntariamente a los tiosulfatos; aunque el azufre no es excepcional en el reino vegetal (ej.: alcaloides pirrolidínicos y tropánicos azufrados de las Rhizophoraceae [*Cassipourea*, *Bruguiera*]).

peso fresco). La oxidación al aire de la alicina conduce a la formación de 1,7-ditiaocta-4,5-dieno, conocido con el nombre de disulfuro de dialilo, que es el constituyente mayoritario de la «esencia» de ajo. El análisis preciso de extractos alcohólicos de ajo muestra también la presencia de productos de condensación de la alicina: 6Z- y 6E-ajoenos (4,5,9-tritriadodeca-1,6,11-trien-9-S-óxido) y de productos de cicloadición del propenal (vinilditiínas). Se ha demostrado que muchos compuestos identificados por CG en diversas esencias de ajo no son más que artefactos: el análisis por CLAR de los productos obtenidos simplemente por destilación a vacío forzado y temperatura ambiente no detecta más que tiosulfatos $R-S(O)S-R'$; la alicina ($R = R' = \text{alil}$), es claramente predominante (80-90%).



Acción farmacológica. Diversas propiedades atribuidas tradicionalmente al ajo han sido verificadas experimentalmente: actividad antibacteriana y antifúngica demostradas *in vitro*. La experimentación animal ha demostrado, a lo largo de esta última década, que extractos de ajo son capaces de disminuir los niveles de triglicéridos y colesterol (conejo, rata) y de ejercer efectos antihipertensivos (rata). Señalemos sin embargo que la naturaleza y la composición de los extractos no siempre ha sido bien precisada, lo que hace difícil la interpretación y comparación de los resultados publicados en relación con estas actividades (y con otras). Las propiedades antiagregantes plaquetarias, demostradas *in vitro*, se atribuyen a los ajoenos, inhibidores de la lipoxigenasa.

Actividad en el hombre. Aunque los ensayos clínicos no son escasos, se llevan a cabo frecuentemente con preparados no siempre bien definidos —lo que puede explicar la inconstancia de los resultados observados— y siguiendo protocolos criticables. Algunos ensayos multicéntricos en doble ciego muestran el interés que posee el ajo pulverizado y estandarizado en aliína como hipocolesterolemizante (600-800 mg/día \times 3-4 meses; disminución de la colesterolemia aproximadamente en un 9%). Señalemos sin embargo que otros ensayos clínicos, muy recientes, concluyen sin ambigüedad que

las preparaciones ensayadas (polvo, esencia) sobre el colesterol y los lípidos séricos son inactivas. Otros autores estiman, basándose en observaciones clínicas, que los preparados estandarizados de ajo poseen sin ninguna duda, un efecto hipotensor en pacientes moderadamente hipertensos y podrían tener asimismo actividad fibrinolítica.

Ajo y cancerogénesis. Algunos estudios epidemiológicos han concluido que el consumo regular de ajo se encuentra inversamente relacionado con el riesgo de cáncer gástrico. Las observaciones realizadas a principios de los años 80 en la República Popular de China, han sido principalmente las que han constatado que la incidencia de cáncer de estómago era 13 veces menor en una provincia en la que el consumo diario de ajo era de 20 g que, en otra en la que su consumo era únicamente ocasional. El consumo de aliáceas no parece tener incidencia sobre la frecuencia de otras afecciones tumorales (pulmón, mama). Estos datos obtenidos por el hombre confirman lo demostrado por la mayoría de los experimentos que se han llevado a cabo sobre distintos órganos de algunas especies animales, sobre todo en la inhibición del desencadenamiento de cancerogénesis por el disulfuro de alilo y por otros compuestos azufrados formados a partir de los bulbos. Actuando a nivel de algunas formas de citocromos P₄₅₀ y de las actividades relacionadas con estos, los sulfuros de alilo inhiben el metabolismo de numerosos cancerígenos químicos (e.g. nitrosaminas).

Empleos. En Francia, los fitomedicamentos a base de bulbo de ajo no pueden reivindicar más que una sola utilización [Note Expl., 1998]: se emplean tradicionalmente en el tratamiento de trastornos circulatorios menores. En Alemania, la Comisión E precisa que el bulbo se utiliza como complemento de medidas dietéticas en casos de hiperlipidemia así como para la profilaxis de modificaciones vasculares inducidas por la edad. Recuerda asimismo que el ajo puede (raramente) provocar trastornos digestivos y que modifica el olor del aliento y de la piel.

● CEBOLLA, *Allium cepa* L., Liliaceae

Se cultivan numerosas variedades de esta planta herbácea, vivaz, de hojas generalmente cilíndricas, con umbelas subglobulosas de flores trímeras, recubiertas inicialmente por una espata membranosa. En el caso de la cebolla común las variedades se reagrupan en dos categorías según que el exterior de su bulbo sea blanco o coloreado. La forma y el tamaño del bulbo dependen de la variedad (entre 2 y 20 cm, aplanado, esférico, piriforme, etc.).

Composición química. El bulbo de cebolla fresca contiene fructanas de bajo grado de polimerización y polisacáridos heterogéneos, flavonoides (principalmente en las cebollas coloreadas glicósidos del quercetol: 2,5-6,5%), saponósidos (glicósidos de furostanos), esteroides y compuestos azufrados: sulfóxido de *trans*-(+)-*S*-(1-propenil)-L-cisteína, así como otros derivados de la cisteína (alquil- y alencilisteínas y sus derivados sulfóxidos correspondientes). Cuando el bulbo no se encuentra intacto, los sulfóxidos se degradan por la aliinasa, liberándose ácido pirúvico y alquiltiosulfatos

Como en el caso del ajo, el consumo regular de cebollas disminuye considerablemente el riesgo de aparición de cáncer de estómago. Los resultados de un estudio muy amplio realizado en los últimos años en los Países Bajos confirman lo que se deducía de múltiples estudios prueba-testigos publicados anteriormente (con un seguimiento de 3,3 años; consumo diario $\geq 1/2$ cebolla (¿cruda o cocida?); relación de riesgo = 0,5 [excluido cardias]).

Empleos. Actualmente, la cebolla se comercializa en forma de extracto blando presentándose como «descongestionante pélvico» pero, al contrario de lo que ocurre con el ajo, su bulbo no figura en la lista de drogas contemplada en la *Note Explicative* sobre los medicamentos a base de plantas de 1998. La medicina popular ha utilizado durante mucho tiempo la cebolla en casos de forúnculos, ántrax, panadizos, etc. La medicina homeopática utiliza frecuentemente el *Allium cepa* (coriza).

BIBLIOGRAFÍA

Ajo

- Berthold, H.K., Sudhop, T. et von Bergman, K. (1998). Effect of a Garlic Oil Preparation on Serum Lipoproteins and Cholesterol Metabolism. A Randomized Controlled Trial, *JAMA*, **279**, 1900-1902.
- Block, E., Naganathan, S., Putman, D. et Zhao, S.-H (1992). *Allium* Chemistry : HPLC Analysis of Thiosulfinates from Onion, Garlic, Wild Garlic (Ramsoms), Leek, Scallion, Shallot, Elephant (Great-headed) Garlic, Chive and Chinese Chive. Uniquely High Allyl to Methyl Ratios in some Garlic Samples, *J. Agric. Food Chem.*, **40**, 2418-2430.
- Dorant, E., van den Brandt, P.A., Goldbohm, R.A., Hermus, R.J.J. et Sturmans, F. (1993). Garlic and its Significance for the Prevention of Cancer in Humans : a Critical Review, *Br. J. Cancer*, **67**, 424-429.
- Ernst, E. (1997). Can Album Vegetables Prevent Cancer ? *Phytomedicine*, **4**, 79-83.
- German, K., Kumar, U. et Blackford, H.N. (1995). Garlic and the Risk of TURP Bleeding, *Br. J. Urol.*, **76**, 518.
- Isaacsohn, J.L., Moser, M., Stein, E.A., Dudley, K., Davey, J.A., Liskov, E. et Black, H.R. (1998). Garlic Powder and Plasma Lipids and Lipoproteins. A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Trial, *Arch. Intern. Med.*, **158**, 1189-1194.
- Jain, A., Vargas, R., Gotzkowski, S. et McMahon, F.G. (1993). Can Garlic Reduce Levels of Serum Lipids ? A Controlled Clinical Study, *Am. J. Med.*, **94**, 632-635.
- Silagy, C.A. et Neil, H.A.W. (1994). A Meta-analysis of the Effect of Garlic on Blood Pressure, *J. Hypertens.*, **12**, 463-468.
- Steinmetz, K.A., Kushi, L.H., Bostick, R.M., Folsom, A.R. et Potter, J.D. (1994). Vegetables, Fruit, and Cancer Colon in the Iowa Women's Health Study, *Am. J. Epidemiol.*, **139**, 1-15.
- Warshafsky, S., Kamer, R.S. et Sivak, S.L. (1993). Effect of Garlic on Total Serum Cholesterol. A Meta-analysis, *Ann. Intern. Med.*, **119**, 599-605.

Cebolla

- Breu, W. (1996). *Allium cepa* L. (Onion). Part 1 : Chemistry and Analysis, *Phytomedicine*, **3**, 293-306.
- Dorant, E., van den Brandt, P.A., Goldbohm, R.A. et Sturmans, F. (1996). Consumption of Onions and a Reduced Risk of Stomach Carcinoma, *Gastroenterology*, **110**, 12-20.
- Dorsch, W. (1996). *Allium cepa* L. (Onion). Part 2 : Chemistry, Analysis and Pharmacology, *Phytomedicine*, **3**, 391-397.



Allium sativum L.

Betalainas

Las betalainas –betacianinas y betaxantinas– son pigmentos vegetales característicos de algunos hongos (especialmente oronja y falsa oronja) y de nueve de las once familias de Centrospermales en las cuales reemplazan a los antocianósidos en flores, hojas, frutos o en las órganos subterráneos coloreados.

Las betacianinas son pigmentos rojos o violáceos que se presentan en forma de heterósidos hidrosolubles y cuya genina es un zwitterión dihidroindólico y dihidropiridínico. Las betaxantinas poseen una estructura próxima pero su coloración es amarilla (se encuentran principalmente en Cactaceae).

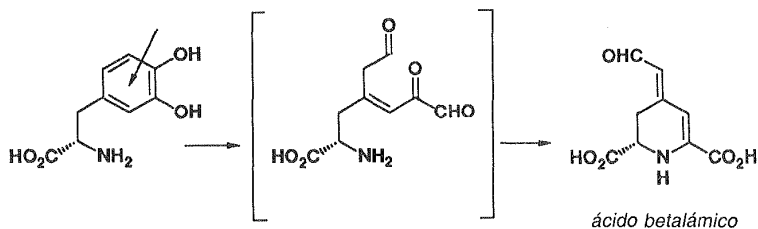
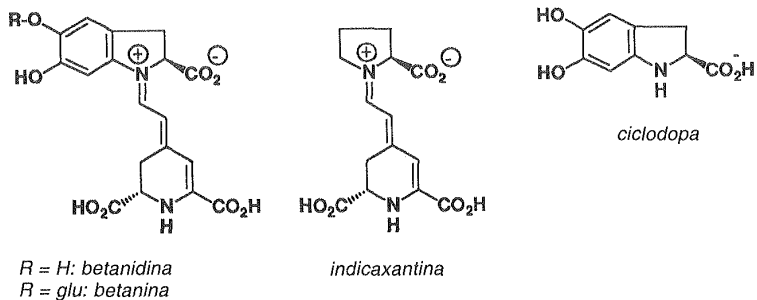
Biogenéticamente las betalainas proceden del metabolismo de la fenilalanina, *vía* la dihidroxifenilalanina que puede ciclarse (en ciclodopa) o bien degradarse en ácido betalámico (ver esquema pág. 214). Las betacianinas proceden de la condensación de la ciclodopa con el ácido betalámico mientras que las betaxantinas lo hacen de la reacción del ácido betalámico con distintos aminoácidos y aminas.

Estas sustancias, que se descomponen fácilmente, son difíciles de aislar al estado puro. Se separan sin problema por cromatografía sobre soportes de naturaleza poliamídica.

Las betalainas no poseen interés terapéutico. Se han aprovechado sus propiedades colorantes en farmacotecnia y en industrias agroalimentarias: el rojo de remolacha (E_{162}) es un colorante estable a pH 3,5 a 7 que se comercializa en forma de zumos concentrados o en la de nebulizados de zumos fermentados absorbidos sobre gelatina.

Hay que señalar que la remolacha (consultar también pág. 29) podría ser importante como fuente de ácido D-galacturónico: una hectárea de remolacha azucarera da lugar (teóricamente) a 600 kg de ácido D-galacturónico. Este último, esterificado con alcoholes grasos, origina tensooactivos emulsificantes, no irritantes y biodegradables.

Se puede transformar asimismo en ácido místico, un diácido tetrahidroxilado susceptible de formar complejos estables con iones metálicos. Este agente quelante a veces se presenta como una posible alternativa –ecológica ya que es biodegradable– a los fosfatos.



BIBLIOGRAFÍA

- Jackman, R.L. et Smith, J.L. (1996). Anthocyanins and Betalains, in «Natural Food Colorants», (Hendry, G.A.F. et Houghton, J.D., eds.), p. 244-309. Blackie Academic & Professional, Londres.
- Strack, D., Steglich, W. et Wray, V. (1993). Betalains, in «Methods in Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds», (Waterman, P.G., éd.), p. 421-450, Academic Press, Londres.

Proteínas edulcorantes

● TAUMATINA

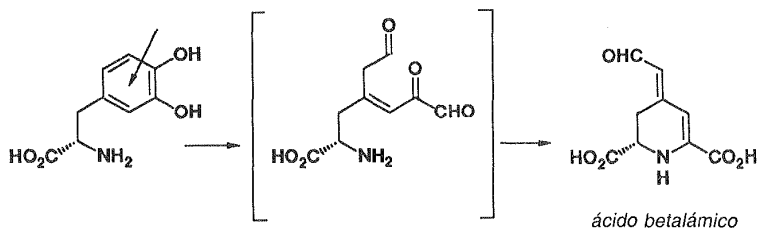
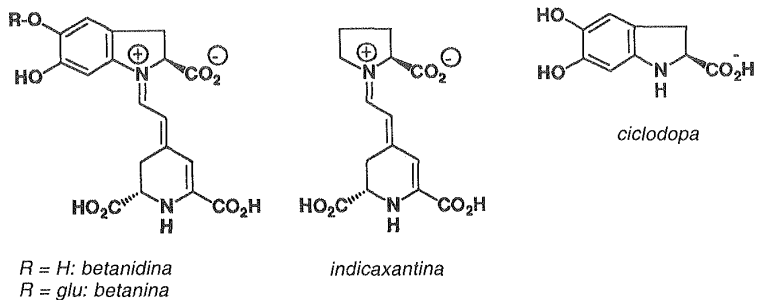
La taumatina, comercializada inicialmente en los Estados Unidos y Japón (Talin®), se encuentra inscrita en la actualidad en la lista de aditivos autorizados de la Unión europea (E₉₅₇). Es una mezcla proteica aislada de los frutos de una Marantaceae africana, *Thaumatococcus danielli* (Bennett) Benth.

La planta. *T. danielli* es una especie de hojas anchas largamente pecioladas, con espigas de flores rosa púrpura, fruto carnoso, trigonal, rojo brillante en su madurez, con 1-3 semillas negras rodeadas por un arilo carnoso. La especie es abundante en Ghana, Costa de Marfil, Togo y Sierra Leona y el sabor dulce de sus arilos que se conoce desde mediados del siglo XIX, se debe a sus proteínas.

Composición. Se someten los frutos congelados a extracción acuosa, separándose la fracción proteica por técnicas físicas (ultrafiltración). El extracto contiene dos proteínas mayoritarias (taumatinas I y II) que poseen cada una de ellas 207 aminoácidos que se diferencian entre sí únicamente en cinco posiciones; su estructura contiene ocho puentes disulfuro. La taumatina es muy soluble en agua y soluble en alcoholes diluidos. Su estabilidad es máxima a pH 2,7-3 (el sabor azucarado se vuelve ácido a pH < 2) y el poder edulcorante no desaparece por calentamiento. Las disoluciones se pueden pasteurizar, pero un tratamiento prolongado (esterilización) hace desaparecer el gusto azucarado.

Propiedades. La taumatina es un edulcorante poderoso: su actividad es perceptible en concentraciones de 10⁻⁸ M. La sensación azucarada inducida por la taumatina es

Se puede transformar asimismo en ácido místico, un diácido tetrahidroxilado susceptible de formar complejos estables con iones metálicos. Este agente quelante a veces se presenta como una posible alternativa –ecológica ya que es biodegradable– a los fosfatos.



BIBLIOGRAFÍA

- Jackman, R.L. et Smith, J.L. (1996). Anthocyanins and Betalains, in «Natural Food Colorants», (Hendry, G.A.F. et Houghton, J.D., eds.), p. 244-309. Blackie Academic & Professional, Londres.
- Strack, D., Steglich, W. et Wray, V. (1993). Betalains, in «Methods in Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds», (Waterman, P.G., éd.), p. 421-450, Academic Press, Londres.

Proteínas edulcorantes

● TAUMATINA

La taumatina, comercializada inicialmente en los Estados Unidos y Japón (Talin®), se encuentra inscrita en la actualidad en la lista de aditivos autorizados de la Unión europea (E₉₅₇). Es una mezcla proteica aislada de los frutos de una Marantaceae africana, *Thaumatococcus danielli* (Bennett) Benth.

La planta. *T. danielli* es una especie de hojas anchas largamente pecioladas, con espigas de flores rosa púrpura, fruto carnoso, trigonal, rojo brillante en su madurez, con 1-3 semillas negras rodeadas por un arilo carnoso. La especie es abundante en Ghana, Costa de Marfil, Togo y Sierra Leona y el sabor dulce de sus arilos que se conoce desde mediados del siglo XIX, se debe a sus proteínas.

Composición. Se someten los frutos congelados a extracción acuosa, separándose la fracción proteica por técnicas físicas (ultrafiltración). El extracto contiene dos proteínas mayoritarias (taumatinas I y II) que poseen cada una de ellas 207 aminoácidos que se diferencian entre sí únicamente en cinco posiciones; su estructura contiene ocho puentes disulfuro. La taumatina es muy soluble en agua y soluble en alcoholes diluidos. Su estabilidad es máxima a pH 2,7-3 (el sabor azucarado se vuelve ácido a pH < 2) y el poder edulcorante no desaparece por calentamiento. Las disoluciones se pueden pasteurizar, pero un tratamiento prolongado (esterilización) hace desaparecer el gusto azucarado.

Propiedades. La taumatina es un edulcorante poderoso: su actividad es perceptible en concentraciones de 10⁻⁸ M. La sensación azucarada inducida por la taumatina es

ligeramente diferida; persiste 15-20 minutos (parecido al regusto del regaliz), de ahí su interés en los productos tipos chicle o refrescantes del aliento. Al no ser ni tóxico ni producir caries es, a dosis bajas, un reforzante de aromas y sabores. A dosis más elevadas es un intenso edulcorante. Los numerosos trabajos que tienen por objeto la puesta a punto de procedimientos de producción, sin recurrir a la planta (organismos transgénicos), no han permitido hasta la fecha la obtención de rendimientos suficientes.

● MONELINA

Esta molécula se encuentra en los frutos de una Menispermaceae de África occidental y tropical, *Dioscoreophyllum cuminsii* Diels. Esta liana de hojas cordiformes del bosque umbrófilo húmedo, lleva racimos densos que pueden contener una centena de pequeñas bayas rojas. Aunque la semilla es amarga (diterpenos), el mucílago blanquecino que la rodea es particularmente «endulzante». Este comportamiento se debe a la monelina, proteína formada por dos cadenas que comprenden respectivamente 44 y 50 aminoácidos. Aunque es especialmente eficaz (2.000 veces más edulcorante que la sacarosa), es inestable a pH extremos y no resiste el calentamiento y aún menos la combinación de las dos cosas (se destruye a 50°C a pH 3,2). Falta completar los datos toxicológicos, lo que limita seriamente sus posibles aplicaciones.

● MIRACULINA

Esta proteína se puede extraer del fruto de un arbusto del oeste africano: *Synsepalum dulcificum* Dan. (Sapotaceae). Olvidada desde hace dos siglos y medio –la primera mención de este fruto «que podría enmascarar el gusto amargo de los medicamentos» se remonta a 1725– el fruto «milagro» ha despertado la atención por sus muy curiosas propiedades: más o menos insípido por sí mismo, transforma el sabor ácido en azucarado y modifica la percepción de numerosas fragancias. Sus propiedades se deben a una glicoproteína, la miraculina, constituida por 473 aminoácidos. Su campo de aplicaciones potenciales es restringido; induce un riesgo de confusión ligado a la persistencia (2 horas) de su capacidad de modificar el gusto.

BIBLIOGRAFÍA

- Mizukoshi, T., Kohmura, M., Suzuki, E.-I. et Ariyoshi, Y. (1997). Structure and Dynamic Studies by NMR of the Potent Sweet Protein Monelline and a Non-sweet Analog, Evidence on the Importance of Residue AspB7 for Sweet Taste, *FEBS Letters*, **413**, 409-416.
- Zemanek, E.C. et Wasserman, B.P. (1995). Issues and Advances in the Use of Transgenic Organisms for the Production of Thaumatin, the Intensively Sweet Protein from *Thaumatococcus danielli*, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **35**, 455-466.

Lectinas

Las lectinas, de *lego*, *legere* (*lectum*) = leer, escoger, se *lecc* ionar... son proteínas o glicoproteínas de origen no inducido capaces de fijarse –de manera específica y reversible– a restos osídicos de las membranas celulares, sin mostrar actividad enzimática. La mayoría de las lectinas de los vegetales superiores se localizan en las semillas: se forman durante la maduración y desaparecen a lo largo de la germinación. Son especialmente frecuentes en las Fabaceae (cacahuete, soja, lenteja, *Canavalia*, judía, etc.).

Muchas lectinas son capaces de aglutinar los hematíes –se habla entonces de fitoaglutininas– y varias de ellas lo hacen con especificidad de grupo. Determinadas lectinas son mitógenas, algunas pueden diferenciar células normales y tumorales; su toxicidad, en ocasiones es importante.

En la actualidad se dispone de diversas lectinas y son numerosas sus aplicaciones biológicas, pero este aspecto de su conocimiento sobrepasa el marco establecido en la presente obra (cf. tratados de bioquímica, inmunología, hematología).

VEGETALES QUE DEBEN SU TOXICIDAD A LA PRESENCIA DE LECTINAS

Aunque las lectinas normalmente son tóxicas únicamente por vía parenteral, algunas son poco atacadas o no lo son por los enzimas del tracto digestivo: esto sucede con la abrina de las semillas del jequirití, con la fasina de la judía y con la ricina de la semilla de ricino.

La intoxicación por absorción de este tipo de tóxicos se manifiesta, 2-3 horas después de la ingestión, por vómitos, diarrea hemorrágica, deshidratación y estado de shock.

ligeramente diferida; persiste 15-20 minutos (parecido al regusto del regaliz), de ahí su interés en los productos tipos chicle o refrescantes del aliento. Al no ser ni tóxico ni producir caries es, a dosis bajas, un reforzante de aromas y sabores. A dosis más elevadas es un intenso edulcorante. Los numerosos trabajos que tienen por objeto la puesta a punto de procedimientos de producción, sin recurrir a la planta (organismos transgénicos), no han permitido hasta la fecha la obtención de rendimientos suficientes.

● MONELINA

Esta molécula se encuentra en los frutos de una Menispermaceae de África occidental y tropical, *Dioscoreophyllum cuminsii* Diels. Esta liana de hojas cordiformes del bosque umbrófilo húmedo, lleva racimos densos que pueden contener una centena de pequeñas bayas rojas. Aunque la semilla es amarga (diterpenos), el mucílago blanquecino que la rodea es particularmente «endulzante». Este comportamiento se debe a la monelina, proteína formada por dos cadenas que comprenden respectivamente 44 y 50 aminoácidos. Aunque es especialmente eficaz (2.000 veces más edulcorante que la sacarosa), es inestable a pH extremos y no resiste el calentamiento y aún menos la combinación de las dos cosas (se destruye a 50°C a pH 3,2). Falta completar los datos toxicológicos, lo que limita seriamente sus posibles aplicaciones.

● MIRACULINA

Esta proteína se puede extraer del fruto de un arbusto del oeste africano: *Synsepalum dulcificum* Dan. (Sapotaceae). Olvidada desde hace dos siglos y medio –la primera mención de este fruto «que podría enmascarar el gusto amargo de los medicamentos» se remonta a 1725– el fruto «milagro» ha despertado la atención por sus muy curiosas propiedades: más o menos insípido por sí mismo, transforma el sabor ácido en azucarado y modifica la percepción de numerosas fragancias. Sus propiedades se deben a una glicoproteína, la miraculina, constituida por 473 aminoácidos. Su campo de aplicaciones potenciales es restringido; induce un riesgo de confusión ligado a la persistencia (2 horas) de su capacidad de modificar el gusto.

BIBLIOGRAFÍA

- Mizukoshi, T., Kohmura, M., Suzuki, E.-I. et Ariyoshi, Y. (1997). Structure and Dynamic Studies by NMR of the Potent Sweet Protein Monelline and a Non-sweet Analog, Evidence on the Importance of Residue AspB7 for Sweet Taste, *FEBS Letters*, **413**, 409-416.
- Zemanek, E.C. et Wasserman, B.P. (1995). Issues and Advances in the Use of Transgenic Organisms for the Production of Thaumatin, the Intensively Sweet Protein from *Thaumatococcus danielli*, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **35**, 455-466.

Lectinas

Las lectinas, de *lego*, *legere* (*lectum*) = leer, escoger, se *lecc* ionar... son proteínas o glicoproteínas de origen no inducido capaces de fijarse –de manera específica y reversible– a restos osídicos de las membranas celulares, sin mostrar actividad enzimática. La mayoría de las lectinas de los vegetales superiores se localizan en las semillas: se forman durante la maduración y desaparecen a lo largo de la germinación. Son especialmente frecuentes en las Fabaceae (cacahuete, soja, lenteja, *Canavalia*, judía, etc.).

Muchas lectinas son capaces de aglutinar los hematíes –se habla entonces de fitoaglutininas– y varias de ellas lo hacen con especificidad de grupo. Determinadas lectinas son mitógenas, algunas pueden diferenciar células normales y tumorales; su toxicidad, en ocasiones es importante.

En la actualidad se dispone de diversas lectinas y son numerosas sus aplicaciones biológicas, pero este aspecto de su conocimiento sobrepasa el marco establecido en la presente obra (cf. tratados de bioquímica, inmunología, hematología).

VEGETALES QUE DEBEN SU TOXICIDAD A LA PRESENCIA DE LECTINAS

Aunque las lectinas normalmente son tóxicas únicamente por vía parenteral, algunas son poco atacadas o no lo son por los enzimas del tracto digestivo: esto sucede con la abrina de las semillas del jequirití, con la fasina de la judía y con la ricina de la semilla de ricino.

La intoxicación por absorción de este tipo de tóxicos se manifiesta, 2-3 horas después de la ingestión, por vómitos, diarrea hemorrágica, deshidratación y estado de shock.

Las lectinas se desnaturalizan por cocción: las judías son por tanto comestibles una vez cocidas, mientras que la ingestión de semillas y vainas crudas puede producir una gastro-enteropatía severa aunque de evolución favorable.

● **JEQUIRITI**, *Abrus precatorius* L., Fabaceae

Conocida con los nombres de árbol del rosario o paternostera, esta especie tropical trepadora posee semillas ovoides, bicolores, brillantes. Dado su aspecto decorativo se han utilizado en la confección de collares y pulseras. Aunque las semillas son muy duras y por lo tanto inofensivas (porque no se pueden degradar en el tracto digestivo), solo pueden formar parte de un collar si se les *perfora*: en este caso, maquinamente, puede llevarse el collar a la boca y el tóxico se puede absorber. Por supuesto, se trata únicamente de casos anecdóticos pero que poseen el interés de evidenciar el carácter nocivo de este tipo de moléculas. La lectina (abrina) produce una gastroenteritis severa (deshidratación, hipotensión), confusión y coma convulsivo. El sabor azucarado de las raíces de esta planta, hace que se la utilice como sustituto de las raíces de regaliz (ver «abrusósidos», pág. 676).

● **RICINO**, *Ricinus communis* L., Euphorbiaceae

La ricina interfiere con la síntesis proteica, inactivando la subunidad 28S de los ribosomas de las células eucariotas induciendo la hidrólisis de un residuo adenílico. Es responsable de la toxicidad de las semillas de ricino (cf. pág. 146).

El interés de la ricina—sus propiedades antitumorales se conocen desde hace tiempo— se ha acrecentado con la aparición de los anticuerpos monoclonales: acoplando de manera reversible un anticuerpo con la cadena A de la ricina, se puede conseguir una inmunotoxina que reaccione específicamente con un antígeno determinado. Numerosos experimentos y algunos ensayos preclínicos han demostrado el potencial interés de estos estudios en la búsqueda de antitumorales; puede constituir asimismo una vía de investigación interesante en el terreno de afecciones virales y en el de la inmunosupresión. Es también una herramienta interesante en neurología (destrucción selectiva de neuronas).

● **MUÉRDAGO**, *Viscum album* L., Viscaceae

La planta, la droga. Esta especie es un hemiparásito que vive, fijado por raíces modificadas en chupones sobre diversas especies frondosas: chopos, manzanos y otras especies así como sobre los abetos (generalmente el muérdago de las Fagaceae es el *Loranthus europaeus* Jacq.). Morfológicamente, el muérdago es un subarbusto dioico que forma una mata más o menos esférica, con hojas dispuestas simétricamente en la extremidad de tallos amarillo verdosos ramificados siguiendo una falsa dicotomía. Las flores, masculinas y femeninas, se encuentran insertas entre 2-6 en la axila de las ho-

jas. El fruto es una baya esférica carnosa, blanquecina y traslúcida en su madurez, con una sola semilla. La hoja se encontraba descrita en la 8.^a edición de la farmacopea francesa. Es amarillenta, gruesa, coriácea y se encuentra recorrida por 3-6 nerviaciones bastante paralelas. El limbo, elíptico, se encuentra como articulado sobre la rama y se desprende fácilmente.

Composición química. La sumidad foliar de la planta contiene triterpenos, esteroides, aminas (colina, histamina, tiramina) y compuestos fenólicos: ácidos fenólicos (especialmente ácidos en C₆-C₃), lignanos (eleuterósido E, glucósido del siringarresinol), siringósido y flavonoides (heterósidos mono-, di- y triéteres metílicos del quercetol, glucósidos de flavanonas y de chalconas metoxiladas). Los compuestos más interesantes son sobre todo proteínas específicas: viscotoxinas y lectinas. Las viscotoxinas A₂, A₃ y B poseen una masa molecular próxima a 5.000 daltons (poseen 46 aminoácidos), resisten al calor y a las proteasas. Las lectinas, ML I (o viscumina), ML II y ML III, son glicoproteínas específicas para la D-galactosa (ML I, PM: 115.000), para la N-acetilglucosamina (ML III) o para ambas (ML II). La viscumina, al igual que la ricina, posee dos cadenas A y B: su forma de penetración en las células es idéntica así como su lugar y modo de acción. Su toxicidad es también muy importante (100 µg/kg, rata, vía intraperitoneal).

Acción farmacológica. La tradición atribuye al muérdago propiedades hipotensoras, pero éstas, demostradas en el perro (vía i.v.) a principios de siglo, no han sido confirmadas en clínica (*per os*). Las sustancias responsables de la hipotensión transitoria no se han identificado y la actividad varía según la naturaleza del huésped sobre el cual se ha recolectado la droga.

La actividad citostática del muérdago y de sus preparados sobre diferentes líneas celulares (HeLa, sarcoma 180) se debe a las fracciones proteicas. Las lectinas son especialmente citotóxicas (inhibición de células leucémicas humanas a concentraciones de 1-3 ng/ml); se observan también efectos inmunoestimulantes. Las viscotoxinas son igualmente citotóxicas pero de forma mucho menos intensa; ejercen un efecto citolítico.

Empleos. La droga se utiliza muy poco en Francia por sus supuestas propiedades hipotensoras. No figura en el anexo I de la *Note Explicative* de 1998. La toxicidad de las viscotoxinas y de las lectinas aconseja tener la máxima prudencia en el empleo de esta droga, pues la relación beneficio/riesgo no está claramente establecida.

En Alemania, los adeptos a la medicina «antroposófica» estiman, en base a consideraciones que no tienen nada que ver con la farmacología, que el muérdago posee propiedades antitumorales, lo que está lejos de haber sido claramente establecido por estudios clínicos fiables. Tomando en consideración las propiedades citostáticas e inmunoestimulantes observadas experimentalmente, diferentes laboratorios alemanes comercializan productos a base de muérdago presentados como antitumorales (productos de fermentación, extractos valorados en lectinas). La Comisión E por su parte recuerda las propiedades citostáticas e inmunoestimulantes observadas en animal e indica como uso: terapia paliativa de los tumores malignos vía una inmunoestimulación

no específica. Un ensayo reciente, realizado con un producto estandarizado en ML-1 sobre un número pequeño de pacientes, ha demostrado que este tipo de producto era sin duda capaz de estabilizar la calidad de vida de los pacientes, a falta de modificar, aunque sea modestamente, el desarrollo tumoral. Otros autores han observado esta acción modesta sobre la calidad de vida, así como una elevación de los niveles de β -endorfina.

Otras proteínas. Otras proteínas vegetales poseen un potencial interés farmacológico por lo que merecerían sin duda ser estudiadas en profundidad: puede destacarse especialmente la tricosantina, proteína de 234 aminoácidos aislada a partir de los órganos subterráneos de una Cucurbitaceae china, *Tian Hua Fen*, *Trichosanthes kirilowi* Maxim. o *T. japonica* Regel. Esta droga de la Farmacopea tradicional china se conoce por sus propiedades abortivas (se utiliza todavía por este efecto) debidas a la tricosantina que actúa directamente a nivel de las vellosidades placentarias: 1,2 mg de la proteína (i.m.) induce en 4-7 días el aborto en el 98% de los sujetos en los que se ha ensayado. Como la cadena A de la ricina, esta proteína inactiva la síntesis proteica a nivel de los ribosomas. *In vitro*, inhibe la replicación del VIH.

Trichosanthes no es el único género de Cucurbitaceae que contiene proteínas biológicamente activas: los géneros *Momordica* y *Luffa* (de los cuales varias especies se utilizan en la medicina tradicional china) proporcionan proteínas de masa molecular próxima a 30.000: momorcarinas, momorcoquina, lufaculinas, lufina, etc. (ej.: *M. cochinchinensis* (Lour.) Spreng [tubérculos], *M. charantia* L., *L. acutangula*, *L. cylindrica* (L.) Roem. [semillas]). Como la tricosantina, las momorcarinas son abortivas, antitumorales (coriocarcinomas, melanomas), inhibidores de la síntesis proteica. Del mismo modo, son capaces de inhibir *in vitro* la replicación del VIH. Su acción sobre la inmunidad humoral y celular es compleja: alergizantes, pueden inhibir las reacciones inducidas por otros alérgenos.

BIBLIOGRAFÍA

- Friess, H., Beger, H.G., Kunz, J., Funk, N., Schilling, M. et Büchler, M.W. (1996). Treatment of Advanced Pancreatic Cancer with Mistletoe : Results of a Pilot Trial, *Anticancer Res.*, **16**, 915-920.
- Gottstein, C., Winkler, U., Bohlen, H., Diehl, V. et Engert, A. (1994). Immunotoxins : Is there a Clinical Value ? *Ann. Oncol.*, **5**, suppl. 1, S97-S103.
- Heiny, B.-M. et Beuth, J. (1994). Mistletoe Extract Standardized for the Galactoside- specific Lectin (ML-1) Induces (β -endorphin Release and Immunopotentialiation in Breast Cancer Patients, *Anticancer Res.*, **14**, 1339-1342.
- Yang, S.-L. et Walters, T.W. (1992). Ethnobotany and the Economic Role of the Cucurbitaceae in China, *Econ. Bot.*, **46**, 349-367.
- Pusztai, A. (1991). Plant Lectins, University Press, Cambridge.

Enzimas

● **PAPAYO**, *Carica papaya* L., Caricaceae

El fruto de esta especie, la papaya, es rico en azúcares, vitaminas y compuestos volátiles. Se consume ampliamente en los países tropicales. La 10.^a edición de la Farmacopea francesa dedica una monografía a la «mezcla de enzimas que poseen actividades proteolíticas y esterásicas y que provienen del látex concentrado obtenido por incisión de los frutos un poco antes de su madurez» y que designa bajo el vocablo de «jugo de papayo». En terapéutica, se utiliza aún con bastante frecuencia una fracción purificada, la quimopapaína, en el tratamiento de ciáticas producidas por hernia discal.

La planta, la droga. El papayo pertenece a una pequeña familia reducida a cuatro géneros. Se trata de una especie arborescente de 3 a 10 m de altura con aspecto de palmera: el tallo carnoso, marcado por las cicatrices de abscisión de las hojas, va coronado de un penacho terminal formado por grandes hojas largamente pecioladas y con 5-7 lóbulos. Especie dioica, el papayo posee bayas ovoideas de tamaño variable: pueden alcanzar hasta 20-30 cm de diámetro y pesar 5 kg. En su madurez, las papayas son verde amarillentas, de carne jugosa, amarillo anaranjada y su cavidad central está llena de semillas negras rodeadas de mucílago. El pericarpio de los frutos y el mesófilo foliar están recorridos por una red de laticíferos anastomosados.

La especie originaria de América central, es objeto de cultivo en la casi totalidad de la zona intertropical (Brasil, Sri Lanka, Tailandia, India, así como del continente africano: Tanzania, Uganda, Zaire).

La droga, es decir el látex, se recoge por incisión de los frutos todavía verdes; el látex que coagula rápidamente se recupera por raspado y se seca al sol o artificialmente, a una temperatura inferior a 50°C. El jugo así obtenido de la papaya se presenta en

no específica. Un ensayo reciente, realizado con un producto estandarizado en ML-1 sobre un número pequeño de pacientes, ha demostrado que este tipo de producto era sin duda capaz de estabilizar la calidad de vida de los pacientes, a falta de modificar, aunque sea modestamente, el desarrollo tumoral. Otros autores han observado esta acción modesta sobre la calidad de vida, así como una elevación de los niveles de β -endorfina.

Otras proteínas. Otras proteínas vegetales poseen un potencial interés farmacológico por lo que merecerían sin duda ser estudiadas en profundidad: puede destacarse especialmente la tricosantina, proteína de 234 aminoácidos aislada a partir de los órganos subterráneos de una Cucurbitaceae china, *Tian Hua Fen*, *Trichosanthes kirilowi* Maxim. o *T. japonica* Regel. Esta droga de la Farmacopea tradicional china se conoce por sus propiedades abortivas (se utiliza todavía por este efecto) debidas a la tricosantina que actúa directamente a nivel de las vellosidades placentarias: 1,2 mg de la proteína (i.m.) induce en 4-7 días el aborto en el 98% de los sujetos en los que se ha ensayado. Como la cadena A de la ricina, esta proteína inactiva la síntesis proteica a nivel de los ribosomas. *In vitro*, inhibe la replicación del VIH.

Trichosanthes no es el único género de Cucurbitaceae que contiene proteínas biológicamente activas: los géneros *Momordica* y *Luffa* (de los cuales varias especies se utilizan en la medicina tradicional china) proporcionan proteínas de masa molecular próxima a 30.000: momorcarinas, momorcoquina, lufaculinas, lufina, etc. (ej.: *M. cochinchinensis* (Lour.) Spreng [tubérculos], *M. charantia* L., *L. acutangula*, *L. cylindrica* (L.) Roem. [semillas]). Como la tricosantina, las momorcarinas son abortivas, antitumorales (coriocarcinomas, melanomas), inhibidores de la síntesis proteica. Del mismo modo, son capaces de inhibir *in vitro* la replicación del VIH. Su acción sobre la inmunidad humoral y celular es compleja: alergizantes, pueden inhibir las reacciones inducidas por otros alérgenos.

BIBLIOGRAFÍA

- Friess, H., Beger, H.G., Kunz, J., Funk, N., Schilling, M. et Büchler, M.W. (1996). Treatment of Advanced Pancreatic Cancer with Mistletoe : Results of a Pilot Trial, *Anticancer Res.*, **16**, 915-920.
- Gottstein, C., Winkler, U., Bohlen, H., Diehl, V. et Engert, A. (1994). Immunotoxins : Is there a Clinical Value ? *Ann. Oncol.*, **5**, suppl. 1, S97-S103.
- Heiny, B.-M. et Beuth, J. (1994). Mistletoe Extract Standardized for the Galactoside- specific Lectin (ML-1) Induces (β -endorphin Release and Immunopotentialiation in Breast Cancer Patients, *Anticancer Res.*, **14**, 1339-1342.
- Yang, S.-L. et Walters, T.W. (1992). Ethnobotany and the Economic Role of the Cucurbitaceae in China, *Econ. Bot.*, **46**, 349-367.
- Pusztai, A. (1991). Plant Lectins, University Press, Cambridge.

Enzimas

● **PAPAYO**, *Carica papaya* L., Caricaceae

El fruto de esta especie, la papaya, es rico en azúcares, vitaminas y compuestos volátiles. Se consume ampliamente en los países tropicales. La 10.^a edición de la Farmacopea francesa dedica una monografía a la «mezcla de enzimas que poseen actividades proteolíticas y esterásicas y que provienen del látex concentrado obtenido por incisión de los frutos un poco antes de su madurez» y que designa bajo el vocablo de «jugo de papayo». En terapéutica, se utiliza aún con bastante frecuencia una fracción purificada, la quimopapaína, en el tratamiento de ciáticas producidas por hernia discal.

La planta, la droga. El papayo pertenece a una pequeña familia reducida a cuatro géneros. Se trata de una especie arborescente de 3 a 10 m de altura con aspecto de palmera: el tallo carnoso, marcado por las cicatrices de abscisión de las hojas, va coronado de un penacho terminal formado por grandes hojas largamente pecioladas y con 5-7 lóbulos. Especie dioica, el papayo posee bayas ovoideas de tamaño variable: pueden alcanzar hasta 20-30 cm de diámetro y pesar 5 kg. En su madurez, las papayas son verde amarillentas, de carne jugosa, amarillo anaranjada y su cavidad central está llena de semillas negras rodeadas de mucílago. El pericarpio de los frutos y el mesófilo foliar están recorridos por una red de laticíferos anastomosados.

La especie originaria de América central, es objeto de cultivo en la casi totalidad de la zona intertropical (Brasil, Sri Lanka, Tailandia, India, así como del continente africano: Tanzania, Uganda, Zaire).

La droga, es decir el látex, se recoge por incisión de los frutos todavía verdes; el látex que coagula rápidamente se recupera por raspado y se seca al sol o artificialmente, a una temperatura inferior a 50°C. El jugo así obtenido de la papaya se presenta en

pequeños fragmentos blanquecinos o pardos, de olor parecido «al de la carne asada» (Farmacopea), de sabor débilmente salado, a veces amargo.

Composición química. La papaína bruta se purifica generalmente por las técnicas habituales de separación de proteínas (alternancia de precipitaciones y solubilizaciones) y por técnicas clásicas de cromatografía de afinidad. Está constituida por una mezcla de papaína, quimopapaínas y de papayaproteinasa Ω . La papaína es una proteína que contiene 212 aminoácidos y posee una masa molecular próxima a 23.000 daltones; la cadena se encuentra replegada en dos lóbulos en cuya unión está localizado el lugar activo. Se trata de una endopeptidasa activada por tioles y reductores (cisteína, tiosulfato, glutatión), resistente al calor, con pH óptimo de actividad que oscila de 5 a 7; se inactiva por iones metálicos, oxidantes y por moléculas que reaccionan con los tioles.

La quimopapaína pura es una proteína de 218 aminoácidos cuya estructura y propiedades son muy semejantes a las de la papaína.

Ensayos. La identificación del zumo de papayo consiste en observar su acción sobre una disolución de gelatina en presencia de una disolución activadora de clorhidrato de cisteína a 80°C durante una hora: después de un enfriamiento prolongado a 4°C, la disolución tratada no recupera la forma de gel (contrariamente a lo que ocurre con un blanco tratado en las mismas condiciones).

El ensayo comprende sobre todo una valoración de la actividad estearásica: comparación entre la velocidad de hidrólisis del éster etílico de la benzoilarginina por el zumo problema y testigo. Se opera con una suspensión acuosa del zumo a valorar (y del zumo testigo) a pH 7, a 25°C, en presencia de clorhidrato de cisteína y bajo atmósfera de nitrógeno. Con ayuda de un analizador automático, se mantiene la constancia del pH a 7 mediante adición de hidróxido sódico valorado a medida que va liberándose ácido por el enzima. Se deduce la actividad de la preparación a valorar que debe alcanzar un mínimo de 15 nanokatales/mg*. El zumo de papayo debe satisfacer igualmente un ensayo de contaminación microbiana (gérmenes aerobios viables totales, *Escherichia coli*, salmonelas, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*).

Para la valoración de la actividad enzimática, se puede también utilizar la *p*-nitroanilida de N-alfabenzoil-DL-arginina valorando la *p*-nitroanilina liberada. Para la quimopapaína se establecerá la siguiente relación: una unidad = 1 picokatal = 10^{-3} nanokatales.

Propiedades y empleos

1. Quimopapaína

Debido a sus propiedades proteolíticas, la quimopapaína puede, después de su inyección en el disco intervertebral, escindir los proteoglicanos constituyentes del mate-

* Un nanokatal corresponde a la transformación de una nanomolécula de sustrato por segundo.

rial discal nuclear y, así, constituir un método terapéutico –la quimionucleosis– de las hernias discales con compresión radicular resistentes a un tratamiento médico correcto y prolongado en el tiempo. Sus contraindicaciones, el riesgo de choque anafiláctico, la neurotoxicidad de la enzima en casos de fuga intratecal consecuente a un fallo técnico, la obligación de respetar condiciones estrictas de asepsia, explican que la técnica tenga que ser realizada por personal especializado y en medio hospitalario (neuroleptoanestesia, control radiológico de la localización de las agujas, vigilancia del paciente, etc.). La eficacia de esta técnica es casi tan buena como la del tratamiento quirúrgico, pero los riesgos de complicación son menores. Estudios clínicos controlados han demostrado una eficacia superior a la de un placebo y un nivel de curación próximo al 75%; el coste del tratamiento es netamente inferior al de una intervención quirúrgica. La quimopapaína se encuentra disponible en la actualidad asociada a cistinato sódico en liofilizados.

2. Papaína

La papaína, sola o asociada, se propone en terapéutica digestiva y dietética como un enzima de sustitución en casos de insuficiencia gástrica o duodenal: tratamientos sintomáticos de trastornos dispépticos. En uso tópico, forma parte de la formulación de tratamientos de apoyo de afecciones limitadas a la mucosa de la cavidad bucal y orofaríngea, de post-operatorios, de lesiones bucales accidentales; deterativa y cicatrizante se asocia en este caso a un antibiótico y a la lisozima. También puede formar parte de la formulación de líquidos destinados a la limpieza de lentillas corneales.

3. Papayo

La hoja y el zumo del fruto puede formar parte de la composición de fitomedicamentos tradicionalmente utilizados en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos tales como: flatulencias epigástricas, digestiones pesadas, eructos, flatulencias [Note Expl., 1998].

● PIÑA, *Ananas comosus* (L.) Merr., Bromeliaceae

La piña es una planta herbácea originaria de América central, ampliamente cultivada en todas las regiones tropicales del mundo. Se trata de una especie característica: hojas dentadas espinosas en rosetas, escapo floral con flores trímeras azul púrpura que conducen a la formación de un fruto específico –un cenocarpo– formado por la concrecencia de las bayas de una misma inflorescencia con el eje y las brácteas que se vuelven carnosas.

Composición química. El fruto de piña es rico en mono- y disacáridos solubles (hasta un 15%), ácidos orgánicos y vitaminas. Su coloración se debe a los carotenoides y su aroma a una mezcla compleja en la que predominan los compuestos alifáticos oxigenados. El fruto maduro y el tallo contienen un enzima proteolítico, bromelaína (el producto comercial está constituido por una mezcla de proteasas). La bromelaína

de los tallos es una mezcla de glicoproteínas básicas de masa molecular comprendida entre 18.000 y 28.000 daltones y cuya parte proteica no difiere de la papaína. La bromelaína de los frutos es una proteasa ácida. Las bromelaínas son proteasas con grupos sulfhidrilos, que se activan por reductores (cisteína) y se inhiben por oxidantes y metales.

Ensayos. La actividad proteolítica de las bromelaínas se puede evaluar con sustratos naturales o sintéticos, por ejemplo midiendo por espectrofotometría los productos de la hidrólisis de la caseína en condiciones determinadas y refiriéndolo a un patrón internacional (unidades Rorer).

Acción farmacológica. Las propiedades antiinflamatorias y antiexudativas de la bromelaína sobre diferentes modelos experimentales, han sido objeto de numerosas publicaciones: podrían deberse a una interacción del enzima con el metabolismo de los eicosanoides (inhibiendo la síntesis de compuestos proinflamatorios y vasoconstrictores); también se ha señalado una actividad antiagregante plaquetaria y fibrinolítica. Aunque múltiples observaciones clínicas pretenden demostrar el interés de este enzima en el tratamiento de edemas de origen diverso tanto en estomatología como en dermatología, no se han realizado todavía ensayos en los que se sigan las normas vigentes.

Las bromelaínas se proponen en edemas post-traumáticos y post-operatorios (*per os*, 500.000 U/día, comprimidos entéricos). A veces se asocian a un antibiótico. Hace algunos años, formaban parte de la formulación de especialidades propuestas en el tratamiento sintomático de dispepsias.

● FICUS, *Ficus* sp., Moraceae

Algunas especies del género *Ficus* producen ficina, enzima proteolítico relacionado con los anteriores. Estas especies (*F. carica* L., *F. insipida* Willd., etc.) son árboles con hojas palmeadas caracterizadas por un sicono, es decir por un fruto compuesto formado por aquenios reagrupados en un receptáculo carnoso. Por incisión del tronco se recoge un látex que coagula rápidamente; una vez filtrado y desecado constituye la ficina bruta. La ficina es una mezcla de proteasas que posee una actividad proteolítica semejante a la de la papaína. Se puede utilizar en la industria agroalimentaria (reblandecimiento de carnes). El pseudofruto de la higuera se puede utilizar en el tratamiento sintomático del estreñimiento [Note Expl., 1998].

BIBLIOGRAFÍA

- Benoist, M. (1996). Vingt ans de chymonucléolyse lombaire, *Presse Méd.*, **25**, 743-745.
 Lotz-Winter, H. (1990). On the Pharmacology of Bromelaine : An Update with Special Regard to Animal Studies on Dose-dependent Effects, *Planta Med.*, **56**, 249-253.

Parte 2

COMPUESTOS FENÓLICOS

sikimatos
acetatos

Generalidades

Los compuestos fenólicos constituyen un amplísimo conjunto de sustancias de difícil definición. El elemento estructural fundamental que los caracteriza es la presencia de al menos un núcleo bencénico que contiene como mínimo un grupo hidroxílico, libre o formando parte de otra función: éter, éster, heterósido. Una definición exclusivamente química de los fenoles es insuficiente para la caracterización de los compuestos fenólicos vegetales: ya que incluiría metabolitos secundarios que contienen estos elementos estructurales, pero que de manera manifiesta pertenecen a grupos fitoquímicos perfectamente diferenciados. Esto ocurre con numerosos alcaloides (boldina, morfina, etc.) y bastantes terpenos (timol, gossipol, carnosol) que poseen en su estructura, núcleos bencénicos e hidroxilos fenólicos. Por lo tanto es necesario introducir un criterio biosintético para delimitar este grupo de compuestos.

En la naturaleza, la síntesis de un núcleo aromático la realizan únicamente vegetales y microorganismos. Los organismos animales los reciben, sea por su alimentación o a través de una simbiosis, para elaborar metabolitos* que les son indispensables y que poseen este elemento estructural (aminoácidos, vitaminas, pigmentos, toxinas, etc.).

Los compuestos fenólicos de los vegetales proceden de las dos grandes vías de la aromagenesis:

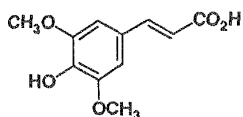
- la vía más frecuente es la que, *vía sikimato* (ácido sikímico), conduce a partir de osas a la formación de aminoácidos aromáticos (fenilalanina y tirosina) y después, por desaminación de estos últimos, a la de ácidos cinámicos y de sus numerosísimos derivados: ácidos benzoicos, acetofenonas, lignanos y ligninas, cumarinas, etc.;

* Existen algunas excepciones, por ejemplo, la síntesis de estrógenos.

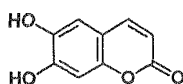
• la otra vía parte del acetato y conduce a la formación de poli- β -cetoésteres de longitud variable –poliacetatos– que producen, por ciclación (condensación aldólica o reacción de Claisen), compuestos normalmente policíclicos: cromonas, isocumarinas, orcinoles, dépsidos, depsidonas, xantonas, quinonas, etc.

La pluralidad estructural de los compuestos fenólicos debida a este doble origen biosintético se ve acrecentada por la posibilidad, muy frecuente, de la participación simultánea del sikimato y del acetato en la elaboración de compuestos de origen mixto (flavonoides *lato sensu*, estilbenos, pironas, xantonas, etc.). También es posible la participación de una tercera vía elemental –el mevalonato–, aunque sea menos frecuente: derivados mixtos del sikimato y del mevalonato, como algunas quinonas o como las furano- y piranocumarinas o, compuestos mixtos acetato/mevalonato que es el caso de los cannabinoides. A veces, los tres precursores participan en la formación de la misma estructura: esto ocurre, por ejemplo, con los rotenoides.

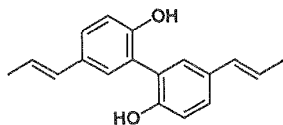
Se admite clásicamente que los derivados de aminoácidos que conservan el átomo de nitrógeno son alcaloides o sustancias relacionadas (aminas aromáticas, betaláinas). De la misma forma, algunos mono-, sesqui- y diterpenos pueden encontrarse parcialmente insaturados y poseer un hidroxilo fenólico: se les considera como terpenos ya que la aromatización no es más que un fenómeno secundario.



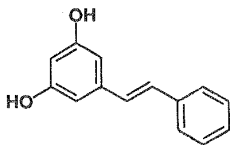
ácido sinápico
ÁCIDO FENILPROPÁNICO



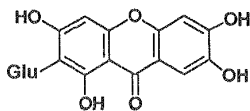
esculetol
CUMARINA



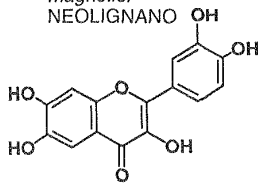
magnolol
NEOLIGNANO



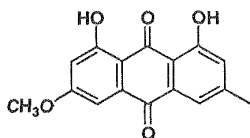
pinosilvina
ESTILBENO



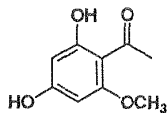
mangiferina
XANTONA



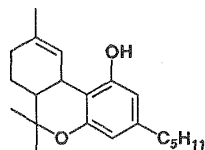
quercetol
FLAVONOL



fisción
ANTRAQUINONA



xantoxilina
BENZOFENONA



THC
CANNABINOIDE

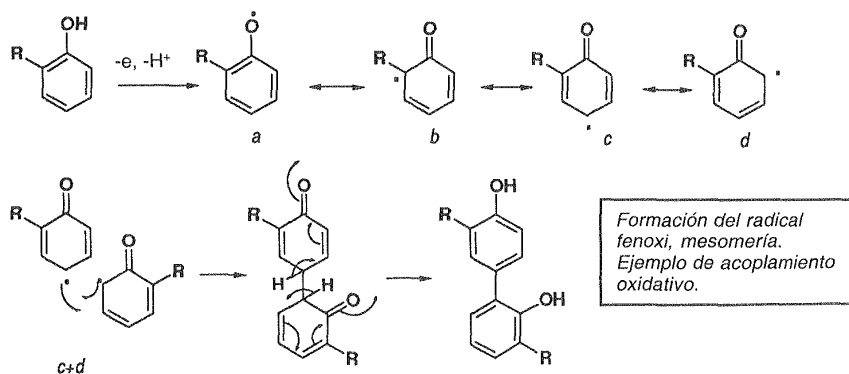
Estas observaciones permiten precisar mejor la noción de compuesto fenólico: *derivado no nitrogenado, cuyo ciclo o ciclos aromáticos proceden principalmente del metabolismo del ácido sikímico y/o del de un poliacetato.*

La gran diversidad estructural de los compuestos fenólicos hace difícil la presentación conjunta de los métodos que permitan su extracción y aislamiento, de los procesos implicados en su biosíntesis, de sus propiedades físico-químicas y biológicas. Estos compuestos y las drogas que los contienen se abordarán por tanto, estableciendo grupos constituidos en función de su origen biosintético, siguiendo el siguiente esquema:

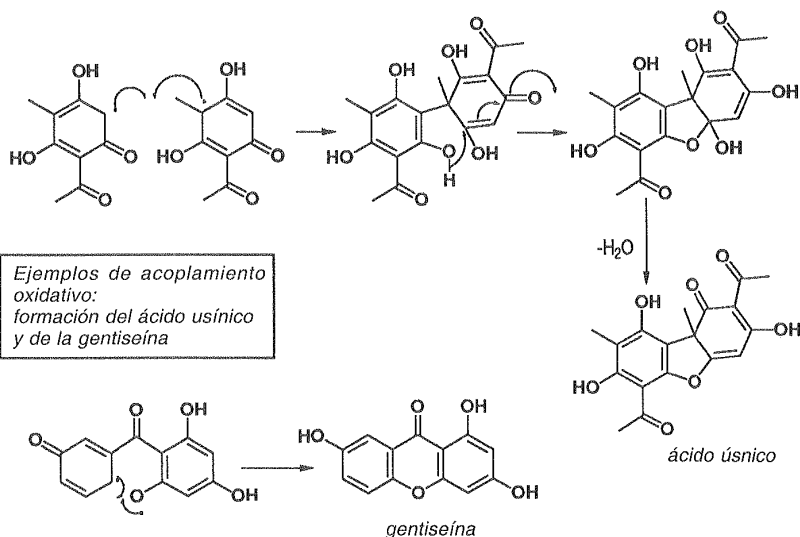
- «sikimatos» (derivados del ácido sikímico) y drogas que los contienen:
 - derivados del 1-fenilpropano,
 - derivados por extensión del 1-fenilpropano,
- «poliacetatos»* (compuestos que resultan sobre todo de la ciclación de un poli- β -cetoéster) y drogas que los contienen.

A. Fragmentación homolítica

La oxidación del ion fenato se realiza fácilmente y conduce a un radical fenoxi, estabilizado por la posibilidad de resonancia, muy reactivo. Esta capacidad de oxidación tiene consecuencias analíticas (ej.: reacciones coloreadas con cloruro férrico), farmacotécnicas (inestabilidad, incompatibilidad con los metales) y prácticas (propiedades antioxidantes, captadoras de radicales libres). Además la fácil formación de radicales fenoxi y sus posibilidades de acoplamiento se encuentran directamente implicadas en procesos biosintéticos (la formación de ácido usínico o la de xantonas demuestran esta implicación, cf. esquema).



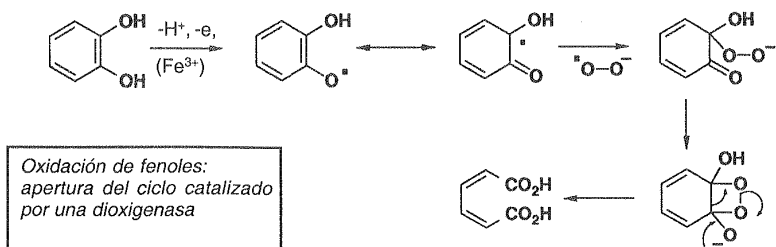
* El término de poliacetato se toma aquí en un sentido restrictivo que excluye los poliacetatos lineales (ácidos y alcoholes grasos, carburos, poliínos).



Esta reacción –acoplamiento oxidativo– da lugar a enlaces bifenílicos o a enlaces de tipo bifeniléter. Puede ser intramolecular (formación de ciclos) o intermolecular (es una de las maneras conocidas de formación de polímeros). Aunque esta reacción participa frecuentemente en la formación de compuestos fenólicos (cf. metabolismo de poligaloil-glucosas, lignanos y ligninas), también lo hace en la de otros metabolitos (cf. alcaloides isoquinoleínicos).

B. Oxidación del núcleo aromático

La oxidación de los fenoles es una reacción frecuente a lo largo de los procesos biosintéticos. Puede conducir a un anclaje del ciclo aromático o a una hidroxilación de este núcleo. En el primer caso, la reacción se encuentra catalizada por una dioxigenasa que incorpora, en presencia de sales férricas, los dos átomos de la molécula de dioxígeno. En el segundo caso, la reacción se encuentra catalizada por una mono-oxigenasa que



incorpora al compuesto aromático un único átomo de oxígeno, siendo reducido el otro por un donante apropiado (AH_2). El mecanismo de esta hidroxilación implica un óxido de areno que se abre con desplazamiento del protón («NIH shift», cf. obras especializadas).

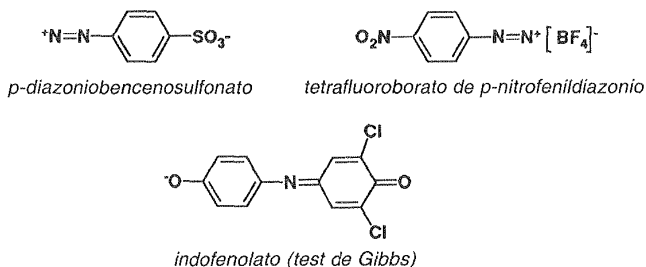
C. Acidez de los fenoles

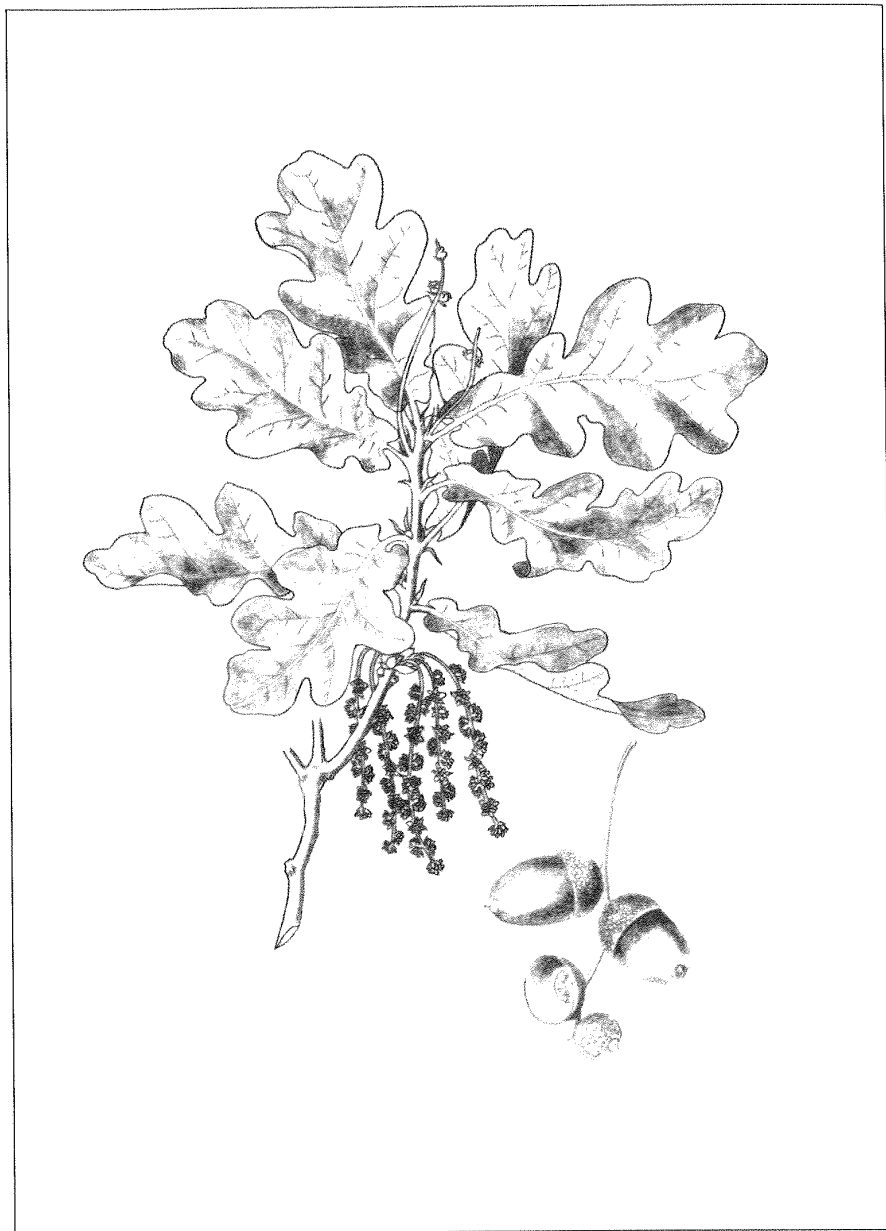
La estabilización por resonancia del anión fenato, explica la acidez de estas moléculas: por tanto son solubles en disoluciones de hidróxidos alcalinos; también explica su gran reactividad.

D. Caracterización de los compuestos fenólicos

Aunque algunos compuestos fenólicos son directamente visibles —por ejemplo los antocianósidos de las flores— otros pueden caracterizarse a la luz ultravioleta (directamente o después de exposición a vapores de amoníaco) y también por reacciones coloreadas. Estas últimas se utilizan sobre todo después de someter un extracto etanólico a estudio cromatográfico: la búsqueda directa sobre el extracto no es muy significativa debido a que pueden interferir numerosas sustancias; igual ocurre con la observación de fluorescencias. Los reactivos generales de fenoles son numerosos: cloruro férrico, fosfomolibdato-fosfotúngstato, vainillina y otros aldehídos en medio clorhídrico, *p*-diazoniobencenosulfonato seguido de carbonato sódico, tetrafluoroborato de *p*-nitrofenildiazonio seguido de acetato sódico (que forma azobencenos o estililazobencenos coloreados), 2,6-dicloroquinona cloroimida (reacción de Gibbs que da lugar a la formación de indofenolatos), etc. La estructura del compuesto fenólico puede conferir, según los reactivos utilizados, cierta especificidad, velocidad de reacción, coloración obtenida, lo que otorga a la reacción un valor de diagnóstico que aunque no sea absoluto no se debe despreciar.

Durante mucho tiempo se ha recurrido a la cromatografía bidimensional sobre papel para proceder, de forma rutinaria, a la identificación de los principales grupos de compuestos fenólicos presentes en el extracto alcohólico de una droga. El método puede combinarse con el análisis por CCF de los productos de la hidrólisis clorhídrica, con el de fenoles lipófilos y con el electroforético, de las moléculas eléctricamente no neutras (antocianósidos, sulfatos de flavonoides).





Quercus robur L.

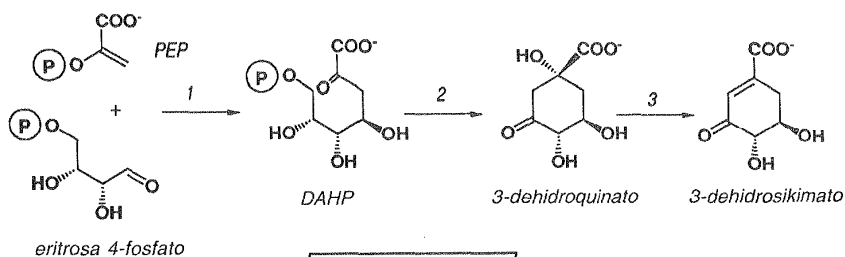
SIKIMATOS

Drogas con derivados del fenilpropano

1. ORIGEN BIOSINTÉTICO DEL NÚCLEO AROMÁTICO (vía del ácido sikímico)

Numerosas obras y publicaciones se han consagrado a la secuencia de estas reacciones y a los mecanismos implicados. Se presenta en este capítulo solamente un breve resumen de los procesos que conducen desde los productos de la glicólisis y del ciclo de Calvin a los aminoácidos aromáticos (fenilalanina y tirosina) y a los ácidos cinámicos.

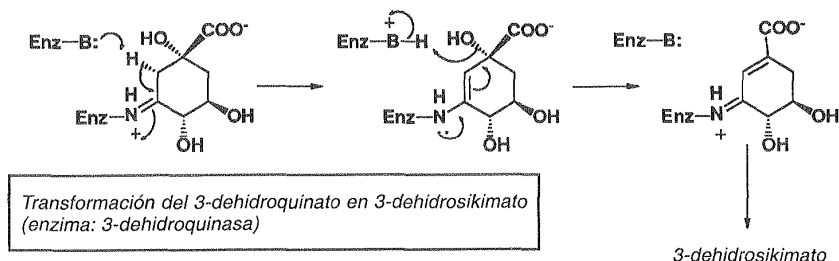
La primera reacción es la condensación del fosfoenolpiruvato (PEP) con la eritrosa-4-fosfato para formar un compuesto en C_7 , el 3-desoxi-D-*arabino*-heptulose-7-fosfato (DAHP). La ciclación de DAHP en 3-dehidroquinato es una reacción compleja



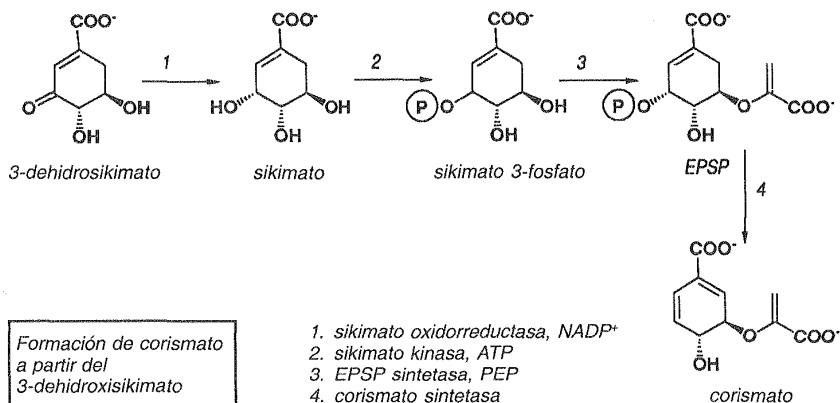
Formación
del 3-dehidrosikimato

1. DHP sintetasa, NAD^+
2. 3-dehidroquinato sintetasa
3. 3-dehidroquinasa

en la que interviene una condensación aldólica intramolecular participando después la eliminación del fosfato.



La deshidratación del 3-dehidroquinato es catalizada por un enzima que, formando transitoriamente una base de Schiff entre un residuo de lisina y el carbonilo del 3-dehidroquinato, induce una eliminación estereoespecífica de agua, *cis*. Después de la reducción del 3-dehidrosikimato y la fosforilación del sikimato, se produce la condensación con una nueva molécula de PEP para formar un éter enólico, el 5-enolpiruvilsikimato 3-fosfato (EPSP). Este último conduce, *vía* una *trans* 1,4-eliminación no habitual, al corismato.



El ácido corísmico ocupa una posición clave en el metabolismo y su transformación es múltiple:

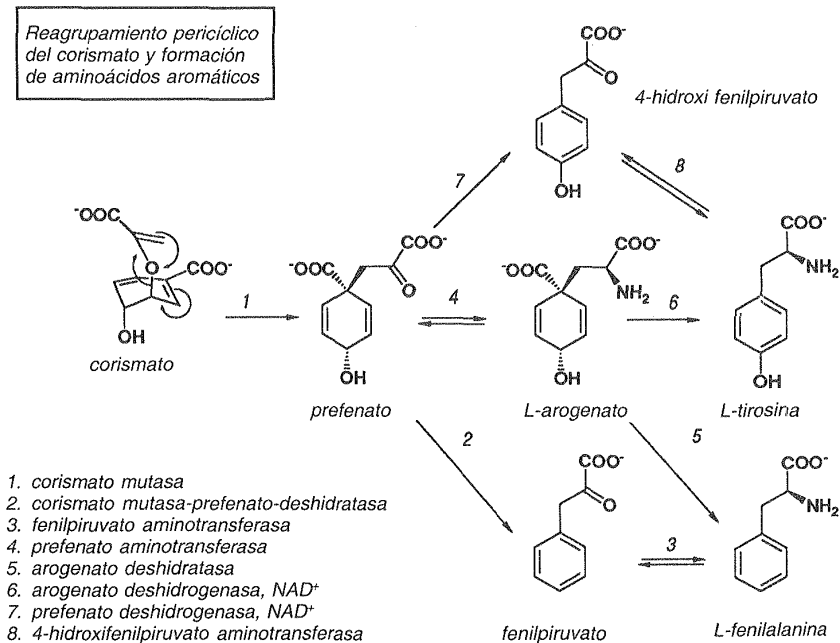
- reagrupamiento pericíclico de tipo Claisen en prefenato. Es la vía que conduce, *vía* fenilpiruvato, a la fenilalanina y tirosina. Este reagrupamiento se cataliza por un

enzima, la corismato mutasa, capaz de transferir la cadena lateral derivada del PEP de tal manera que quede directamente ligada sobre el carbociclo, engendrando así el esqueleto de los fenilpropanos. El enzima ejercería un control conformacional, privilegiando un estado de transición silla con sustituyentes pseudo-axiales;

- aminación y formación de antranilato (= *o*-aminobenzoato). El antranilato es el intermediario que se encuentra siempre en la biosíntesis del triptófano, el cual es el punto de partida en la formación de todos los alcaloides indólicos. También es el precursor (directo) de la mayoría de los alcaloides quinoleínicos y, en los microorganismos, de los antibióticos;

- hidroxilación y deshidratación en isocorismato a partir del cual se forman los ácidos fenólicos en C_6-C_1 (ej.: ácido salicílico) y, por intermedio del ácido *o*-succinilbenzoico (OSB), ciertas naftoquinonas (ver esquema página siguiente).

La descarboxilación del prefenato, su aromatización y su aminación reductora conducen a la formación de L-fenilalanina. Si se conserva el hidroxilo en 4 (formándose el 4-hidroxi fenilpiruvato por la prefenato deshidrogenasa) la aminación reductora conduce a la formación de L-tirosina. También se conoce otra vía de formación de aminoácidos aromáticos, en ella la etapa inicial está constituida por la aminación reductora

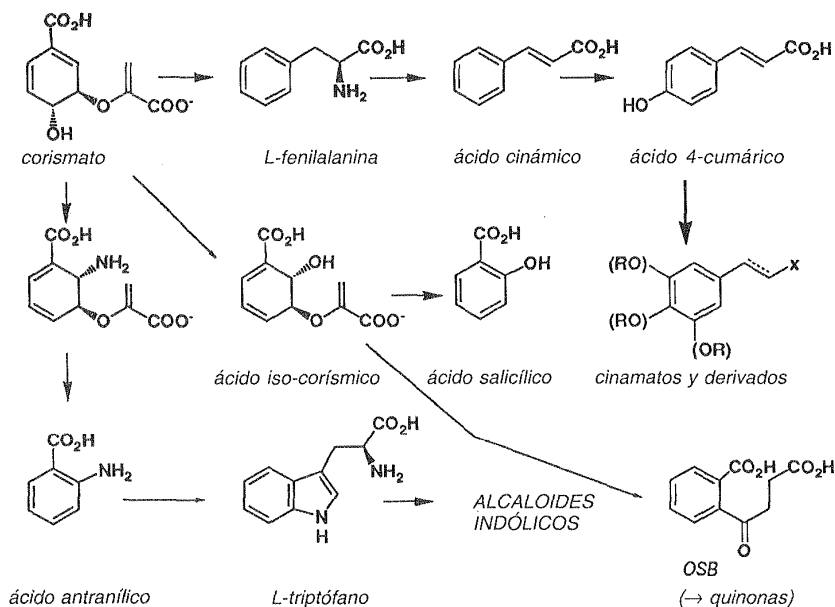


del α -cetoácido; el aminoácido así formado (L-arogenato) seguidamente se descarboxila y aromatiza formando la L-fenilalanina (arogenato deshidratasa) o L-tirosina (arogenato deshidrogenasa).

2. ORIGEN Y TRANSFORMACIÓN DE LOS ÁCIDOS CINÁMICOS

Los compuestos en C_6-C_3 , a menudo llamados colectivamente fenilpropánicos, son los metabolitos más numerosos del ácido sikímico. Sea cual sea el grado de oxidación de su cadena lateral (alcohol, aldehído, propeno), todos provienen de ácidos cinámicos. Estos últimos poseen una distribución casi universal y pueden presentarse tanto libres como combinados (ésteres, amidas, glucósidos). Acilan frecuentemente los metabolitos más diversos. El motivo fenilpropánico por otra parte, es susceptible de ciclarse (cumarinas), dimerizarse (lignanós), polimerizarse (ligninas), o bien de prolongar su cadena lateral (estilbenos, flavonoides).

La eliminación estereoespecífica de amoníaco a partir de la fenilalanina conduce a la formación de ácido (*E*)-cinámico (= *trans*-cinámico). La reacción está catalizada por la fenil-amonió-lias y la eliminación del amoníaco se favorece por la reacción del



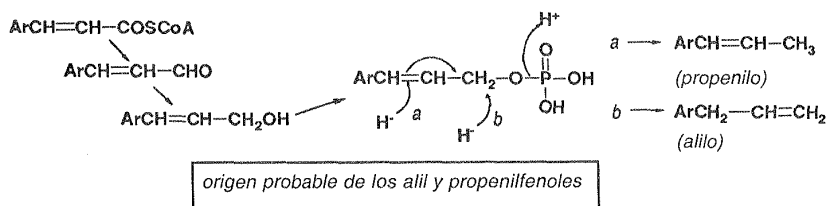
Transformación del ácido corísmico (principales vías)

NH_2 con un resto dehidroalanínico del grupo prostético del enzima. En la mayoría de los casos, los ácidos cinámicos 4-mono- y 4,5-dihidroxilados (ácidos 4-cumárico y cafeico) provienen de la hidroxilación del ácido cinámico. Así, la cinamato 4-hidroxilasa (una mono-oxigenasa citocromo P_{450} dependiente) cataliza la hidroxilación en C-4 del ácido cinámico.

Las reacciones posteriores de los ácidos cinámicos, especialmente la formación de ésteres, necesitan su activación previa, ya sea en forma de ésteres del coenzima A o como ésteres de la glucosa, pudiendo estos últimos funcionar tanto como reactivos acilantes o como soportes de acilación.

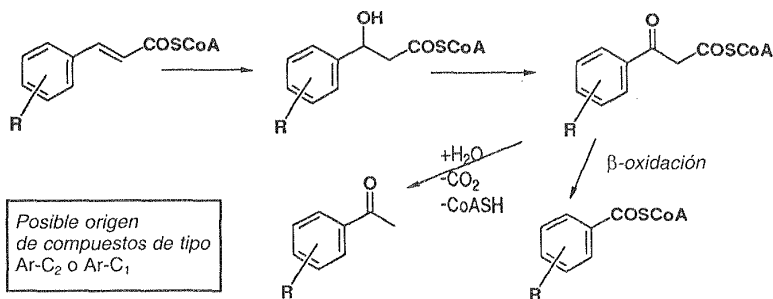
Los aldehídos y alcoholes cinámicos provienen de la reducción progresiva, por vía enzimática, de ésteres de ácidos cinámicos y del coenzima A.

Alil y propenilfenoles. Los mecanismos que explican la formación de estos derivados continúan siendo hipotéticos: ¿sustitución de un éster fosfórico del alcohol cinámico por un ión hidruro? ¿metilación del producto de descarboxilación de un cinamoil CoA?



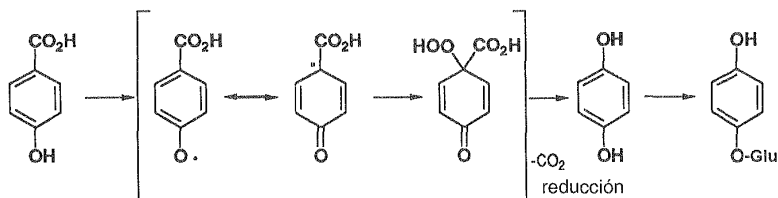
Acortamiento de la cadena lateral

(a) Ácidos benzoicos y derivados. Los compuestos de tipo Ar-C_1 (ej.: vainillina, ácido benzoico) pueden provenir directamente del ácido 3-dehidrosikímico (como ocurre con el ácido gálico) o del ácido corísmico (como ocurre con el ácido salicílico) pero por



regla general, son producto de la degradación de la cadena lateral de los ácidos cinámicos correspondientes. Aunque algunos compuestos de tipo Ar-C_2 provienen de cinamatos, la mayoría de las benzofenonas resultan del metabolismo del acetato y del malonato.

(b) Fenoles simples. Los compuestos fenólicos simples son escasos en la naturaleza. Seguramente proceden de la descarboxilación, oxidativa o no, de ácidos benzoicos; así, el arbutósido podría proceder de la descarboxilación del ácido 4-hidroxibenzoico peroxidado.



Principales drogas con derivados del fenilpropano

Los alil- y profenil fenoles son los constituyentes mayoritarios de algunos aceites esenciales (ej.: aceites esenciales de clavo, sazafrán o de Apiaceae): las estructuras y las propiedades biológicas que algunos de ellos confieren a las drogas que los contienen se estudiarán en el capítulo correspondiente (*cf.* drogas con aceites esenciales). Por otra parte, los ésteres del ácido gálico y glucosa (*i.e.* taninos hidrolizables) al poseer propiedades físico-químicas y biológicas similares a las de los taninos condensados, se estudiarán de manera conjunta (*cf.* drogas con taninos).

Por tanto, se estudiarán sucesivamente:

- fenoles simples y ácidos fenólicos; bálsamos;
- cumarinas;
- lignanos;

posteriormente, se estudiarán los productos de extensión del fenilpropano.

BIBLIOGRAFÍA

- Dewick, P.M. (1998). The Biosynthesis of Shikimate Metabolites, *Nat. Prod. Rep.*, **15**, 17-58.
- Harborne, J.B., (1989). General Procedures and Measurement of Total Phenolics, in « Methods in Plant Biochemistry », vol **1**, Plant Phenolics, (Harborne, J.B., éd.), p. 128, Academic Press, Londres.
- Waterman, P.G. et Mole, S. (1994). Analysis of Phenolic Plant Metabolites, Blackwell Scientific Publications, Londres.

Fenoles, ácidos fenólicos

1. Generalidades	239
2. Propiedades físico-químicas, caracterización, extracción	242
3. Interés farmacológico, empleos	243
4. Drogas con fenoles simples	243
gayuba	243
otras Ericaceae (250), hidroquinona	247
5. Drogas con ácidos fenólicos	247
A. Drogas con derivados del ácido cafeico	247
alcachofa	249
romero	249
ortosifón	250
B. Drogas con derivados del ácido salicílico	251
reina de los prados	251
sauce	253
C. Otras drogas con ácidos fenólicos	253
solidago	253
6. Drogas con benzoatos y cinamatos	254
bálsamos (del Perú, 255), de Tolú	257
benjuís (de Laos, 257), de Sumatra	258
7. Bibliografía	259

1. GENERALIDADES

La denominación ácido fenólico se puede aplicar a todos los compuestos orgánicos que poseen como mínimo una función carboxílica y un hidroxilo fenólico. Normal-

Fenoles, ácidos fenólicos

1. Generalidades	239
2. Propiedades físico-químicas, caracterización, extracción	242
3. Interés farmacológico, empleos	243
4. Drogas con fenoles simples	243
gayuba	243
otras Ericaceae (250), hidroquinona	247
5. Drogas con ácidos fenólicos	247
A. Drogas con derivados del ácido cafeico	247
alcachofa	249
romero	249
ortosifón	250
B. Drogas con derivados del ácido salicílico	251
reina de los prados	251
sauce	253
C. Otras drogas con ácidos fenólicos	253
solidago	253
6. Drogas con benzoatos y cinamatos	254
bálsamos (del Perú, 255), de Tolú	257
benjuís (de Laos, 257), de Sumatra	258
7. Bibliografía	259

1. GENERALIDADES

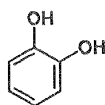
La denominación ácido fenólico se puede aplicar a todos los compuestos orgánicos que poseen como mínimo una función carboxílica y un hidroxilo fenólico. Normal-

mente en fitoquímica el empleo de esta denominación se reserva únicamente a los derivados de los ácidos benzoico y cinámico. Algunos autores son todavía más restrictivos: emplean el término de ácido fenólico únicamente para los derivados C_6-C_1 incluyendo los derivados cinámicos en el grupo, más amplio, de fenilpropanoides.

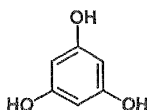
Las propiedades químicas y analíticas, poco diferentes, así como el relativamente limitado interés farmacológico de estos compuestos, nos mueven a presentar en un único capítulo los derivados benzoicos (C_6-C_1) y los cinámicos (C_6-C_3).

Fenoles simples. Los fenoles simples (catecol, guayacol, floroglucinol) son bastante escasos en la naturaleza salvo la hidroquinona que se encuentra en diversas familias (Ericaceae, Rosaceae), frecuentemente en forma de glucósido del difenol (arbutósido) o de su monometiléter. Los alquilfenoles y sus dépsidos, que provienen del metabolismo de un poli- β -cetoéster, son característicos de los líquenes. También se conocen algunos alquenilfenoles (urushiol) y monoterpenos fenólicos (timol).

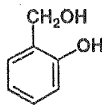
Ácidos fenólicos derivados del ácido benzoico. Los ácidos fenólicos en C_6-C_1 , derivados hidroxilados del ácido benzoico, son muy frecuentes tanto libres como combinados al estado de ésteres o de heterósidos. El ácido gálico y su dímero (el ácido hexahidroxidifénico) son los elementos constituyentes de los taninos hidrolizables.



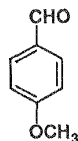
catecol



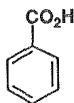
floroglucinol



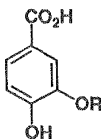
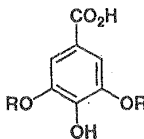
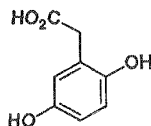
alcohol salicílico



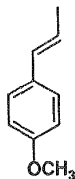
anisaldehído



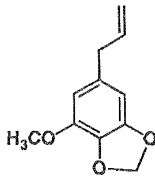
ácido benzoico

R=H, ácido protocatéquico
R=CH₃, ácido vanílicoR=H, ácido gálico
R=CH₃, ácido siringico

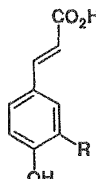
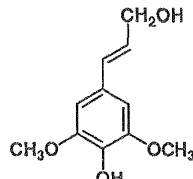
ácido homogentísico



E-anetol



miristicina

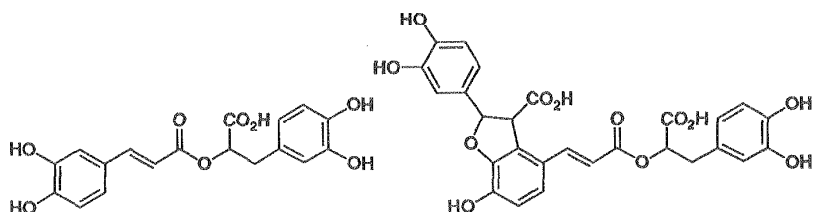
R = H, ácido p-cumárico
R = OH, ácido cafeico
R = OCH₃, ácido ferúlico

alcohol sinápilico

También se conocen los aldehídos correspondientes a estos ácidos: vainillina (el más repartido), anisaldehído (en algunos aceites esenciales), salicilaldehído.

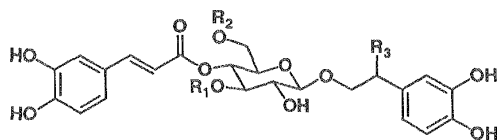
Ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico. La mayoría de los ácidos fenólicos en C₆-C₃ (ácidos 4-cumárico, cafeico, ferúlico, sinápico) están ampliamente distribuidos; los demás (ej.: ácido 2-cumárico) son poco frecuentes. Se encuentran (raramente en forma libre, en este caso son artefactos de extracción), normalmente esterificados:

- ésteres de alcoholes alifáticos (ácidos mono- y dicafeil-tartárico de las Vitaceae o del *Orthosiphon aristatus*, feruloil-tartárico de las *Echinacea* y de otras Asteraceae, cafeil-málico de *Parietaria officinalis*);
- ésteres del ácido quínico (ácido clorogénico, frecuente) y dépsidos (ácidos rosmarínico y litospérmico*), específicos de las Lamiaceae y las Boraginaceae.

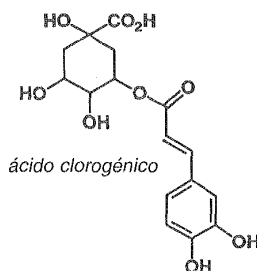


ácido rosmarínico

ácido litospérmico



R₁= ram, R₂=R₃=H, verbascósido
 R₁= glu, R₂=R₃=H, plantamajósido
 R₁= glu, R₂=H, R₃=OH, helicósido
 R₁=R₃=H, R₂= ram, forsitiásido
 R₁= ram, R₂= glu, R₃=H, equinacósido
 R₁=R₂= ram, R₃=H, poliumósido



ácido clorogénico

* El ácido litospérmico (que realmente es un neolignano) ha sido descrito como un trímero del ácido cafeico (Kelley, C.J. *et al.* (1975). *J. Org. Chem.*; **40**, 1804-1815); posteriormente, se ha retomado esta misma denominación para designar un tetrámero, el ácido litospérmico B, aislado en forma de litospermatos de Mg y de K/NH₄ a partir de *Salvia miltiorrhiza* (cf. Tanaka, T. *et al.* [1989] *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 340-344). Se han aislado del ortosifón tetrámeros isómeros (sin denominación) y de estereoquímica no precisada: cf. Sumaryono, W., Proksch, P., Wray, V., Witte, L. y Delage, C. (1991). *Qualitative and Quantitative Analysis of the Phenolic Constituents from Orthosiphon aristatus, Plan-ta Med.*, **57**, 176-180.

También pueden encontrarse amidificados (derivados de la espermidina, tiramina o putrescina), o combinados con azúcares: ésteres de glucosa (es el caso más frecuente) o éteres de glucosa (sobre todo en Apiaceae y Brassicaceae).

También se puede señalar que estos ácidos esterifican frecuentemente los hidroxilos de numerosos metabolitos secundarios: flavonoides, antocianósidos, alcoholes, saponósidos y, menos frecuentemente, alcaloides.

Ésteres heterosídicos fenilpropanoicos. Otro grupo de derivados del fenilpropano se encuentra constituido por los ésteres fenilpropanoicos de un heterósido constituido por un oligósido (di- o triósido) y una molécula de dihidroxifeniletanol. El ácido fenilpropanoico más frecuente es el ácido cafeico. Pero también se han aislado moléculas (por ejemplo en los plantagos) en las cuales el ácido cafeico se encuentra reemplazado por el ácido 4-cumárico o por el ácido ferúlico. Igualmente, el dihidroxifeniletanol puede estar eterificado o, más raramente, hidroxilado en el carbono C- 2: 2-(3',4'-dihidroxifenil)-1,2-dihidroxietano.

Estas moléculas parece que se encuentran mayoritariamente solo en las Gamopetalas, sobre todo en Lamiales, Oleales y, en menor medida, en Asterales.

2. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, CARACTERIZACIÓN, EXTRACCIÓN

Los fenoles son en principio solubles en disolventes orgánicos polares; lo son también en disoluciones de hidróxido sódico y de carbonato sódico. Los ácidos fenólicos se solubilizan con hidrogenocarbonatos; se pueden extraer con disolventes orgánicos en medio ligeramente ácido. Los heterósidos de estos compuestos fenólicos son, clásicamente, solubles en agua.

Todos estos compuestos son inestables. Todos los fenoles son fácilmente oxidables, sobre todo en medio alcalino. Los derivados cinámicos tienden a isomerizarse (*E/Z*) en disolución acuosa bajo la influencia de radiación ultravioleta. Los ésteres cinámicos de hidroxiácidos (ej.: ácido cafeilquinico) se isomerizan fácilmente, tanto en medio ácido como alcalino, produciendo mezclas de isómeros de posición (ácidos clorogénicos).

El análisis de compuestos fenólicos simples y de los ácidos fenólicos de un vegetal se realiza normalmente por CCF, CG (después de siliación) y/o por CLAR. La CCF emplea mezclas de disolventes que suelen contener un ácido (acético, fórmico) y soportes de tipo celulosa, sílice o una mezcla de ambas. Las placas se revelan con reactivos generales de fenoles (cloruro férrico, vainillina clorhídrica, 2,6-dicloroquinona clorimida en medio alcalino) o por reactivos más específicos (ej.: 2,4-dinitrofenilhidrazina para aldehídos). El método analítico de elección es la CLAR. Por regla general se realiza sobre fases reversas (ej.: C_{18}), eluidas con mezclas de agua, alcoholes (y/o acetonitrilo) y ácidos (para limitar la ionización).

La extracción de estos compuestos, realizada preferentemente con material fresco, se efectúa generalmente con ayuda de un alcohol o, para extraer menos sustancias lipófilas y evitar una esterificación parcial de ácidos fenólicos con una disolución hidro-alcohólica. Dada la inestabilidad de estas moléculas se recomienda trabajar en atmósfera inerte,

evitar pH excesivo y concentrar las disoluciones extractivas a baja temperatura (30°C). Una reextracción de la disolución acuosa con disolventes no miscibles de polaridad creciente permite separar las formas libres, los ésteres, y posteriormente los heterósidos.

La separación de los constituyentes de las mezclas obliga a recurrir a técnicas cromatográficas clásicas realizadas sobre poliamida, celulosa, sílice o, en el caso de ésteres fenilpropanoicos sobre geles y cambiadores de iones.

3. INTERÉS FARMACOLÓGICO, EMPLEOS

El papel fisiológico y/o ecológico de estas moléculas se conoce muy poco. Su interés terapéutico es muy escaso: propiedades antisépticas urinarias del arbutósido, propiedades antiinflamatorias de los derivados salicílicos. Las propiedades que la tradición atribuye a drogas como el romero o la alcachofa podrían deberse en parte a la presencia de ésteres de derivados cinámicos; de todas formas, los datos farmacológicos son escasos y los ensayos clínicos o no se realizaron o se hicieron con una metodología a menudo criticable. Las únicas drogas de este grupo que se utilizan en la actualidad se emplean normalmente en forma natural o en preparados galénicos simples (polvo, extractos, tinturas).

Los ésteres heterosídicos fenilpropanoicos pueden presentar interés farmacológico. Algunos de ellos son inhibidores enzimáticos: inhiben la fosfodiesterasa del AMPc (forsitiásido, plantamayósido), la aldosa reductasa (verbascósido = acteósido). El verbascósido, el forsitiásido y sus homólogos inhiben la 5-lipoxigenasa tanto de granulocitos humanos como de células peritoneales de rata; de ello resulta una inhibición en la formación de hidroperóxidos y leucotrienos que podría justificar el empleo, por la medicina tradicional oriental (China, Japón), de los frutos de *Forsythia* en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o alérgicas (*Lianqiao* = *F. suspensa* [Thunb.] Vahl., Oleaceae). Muchos compuestos de esta serie son asimismo antibacterianos y antifúngicos, sobre todo frente a organismos fitopatógenos.

4. DROGAS CON FENOLES SIMPLES

- **GAYUBA**, *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., Ericaceae

La hoja desecada, entera o fragmentada, de gayuba (Ph. eur., 3ª ed.) es una droga empleada tradicionalmente en el tratamiento de infecciones de vías urinarias.

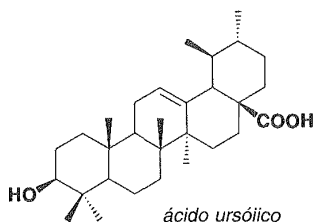
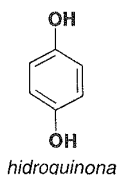
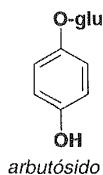
La planta, la droga. La gayuba, llamada también uva de oso, es un pequeño arbusto de las regiones montañosas del hemisferio norte, de tallos trepadores, hojas enteras y perennes, flores blanco-rosadas con forma de cascabel, bayas globulosas comestibles de color rojo vivo. El limbo de la hoja es grueso y coriáceo, disminuido en su base por un corto peciolo, y obtuso o espatulado en la cima (espatulado = redondeado y con una incisión que penetra formando un ángulo en su centro); la cara superior, verde



Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.

oscura y brillante y la inferior más clara, poseen una nerviación pennada y finamente reticulada.

Composición química. Los principios activos son heterósidos fenólicos, representados por la arbutina (= arbutósido) (6-10%) y por el metilarbutósido. Por hidrólisis, el arbutósido libera un difenol que inmediatamente se oxida formando hidroquinona. Además se observa la presencia de gran cantidad de taninos gálicos derivados de la pentagaloilglucosa (15-20%). Se han caracterizado también en la droga flavonoides (hiperósido), triterpenos (ácido ursólico y otros ursanos), monotropeósido (un iridoide) y piceósido (glucósido de la 4-hidroxiacetofenona).



Ensayos. La Farmacopea impone la verificación de la identidad, mediante examen de las características microscópicas de la hoja pulverizada y por CCF de un extracto metanólico acuoso (50-50): la hidroquinona, el arbutósido y el ácido gálico se visualizan mediante pulverización de dicloroquinonaclorimida y de carbonato sódico. La valoración comprende la extracción acuosa de los heterósidos fenólicos, la formación de una metilenquinona por reacción de la hidroquinona formada en medio alcalino oxidante (NH_4OH , ferricianuro potásico), con aminopirazolona y la valoración colorimétrica de la metilenquinona después de haberla extraído del reactivo con diclorometano. La droga desecada debe contener al menos un 8% de derivados hidroquinónicos expresados en arbutósido anhidro.

Propiedades farmacológicas y empleos. La experimentación en rata ha demostrado que la hidroquinona (con propiedades bacteriostáticas, muy variables según los distintos microorganismos, han sido estudiadas *in vitro*) se elimina por vía urinaria después de su glucuro- y sulfoconjugación. Para que se manifieste la actividad antiséptica la orina debe de ser alcalina (hidrólisis de los conjugados) y la concentración de hidroquinona suficiente ($> 60 \mu\text{g/ml}$). La actividad diurética, demostrada por algunos autores, es controvertida. La hidroquinona es tóxica a dosis elevadas (1 g).

Los fitomedicamentos a base de gayuba pueden, sin poseer datos clínicos, reivindicar las siguientes indicaciones [Note Expl., 1998]: «tradicionalmente utilizado como coadyuvante diurético en trastornos urinarios benignos y para favorecer la eliminación renal de agua (vía oral)». La fitoterapia utiliza generalmente la infusión pero algunos autores preconizan la maceración en frío que conduce a un preparado menos rico en taninos.

En Alemania, donde las indicaciones son del mismo tipo (inflamación de vías urinarias), la Comisión E precisa que la gayuba puede provocar náuseas y vómitos en niños y personas con estómago sensible. El embarazo y la lactancia constituyen contraindicaciones. La gayuba tampoco se debe emplear en niños menores de 12 años. Las preparaciones a base de gayuba no se deben administrar junto con sustancias capaces de acidificar la orina (lo que disminuiría el efecto antibacteriano). La monografía publicada por la Comisión E precisa además que el tratamiento (3 g/150 ml de agua, 4 veces al día) no se debe prolongar más allá de una semana o más de 5 veces al año sin consejo médico.

OTRAS ERICACEAE. La *Note Explicative* de 1998 prevé que los medicamentos a base de flor de brezo (*Erica cinerea* L.) o de sumidad florida de brechina (*Calluna vulgaris* [L.] Hull.= falso brezo) pueden reivindicar las mismas indicaciones que la hoja de gayuba. Sin embargo hay que hacer constar que estas drogas no contienen (brezo) o contienen muy poco (brechina) arbutósido; contienen, entre otros principios, proantocianidoles y numerosos flavonoides. En Alemania se estima que la utilidad de la brechina no ha sido lo suficientemente demostrada para justificar su utilización terapéutica; a pesar de esto se puede emplear en mezclas.

Hidroquinona. La hidroquinona y sus derivados (ej.: monometilhidroquinona = mequinol) son inhibidores de la síntesis de la melanina. Por ello, forman parte de la composición de especialidades indicadas en el tratamiento de hiperpigmentaciones melanínicas, tales como la hiperpigmentación de cicatrices, cloasma (manchas cutáneas del embarazo), efélides, manchas asociadas a la vejez, etc. La reglamentación francesa permite la incorporación de hidroquinona en un 2% en productos cosméticos. La actividad antimelanínica de la hidroquinona es irregular y puede producir leucomelanodermias con despigmentación «en confettis» e hipomelanosis a distancia de la zona tratada. Por lo tanto es conveniente realizar el tratamiento en superficies pequeñas, evitar aplicaciones repetidas, tratamientos prolongados así como la exposición al sol de las zonas tratadas. En el continente africano, la utilización de productos despigmentantes –hidroquinona, corticoides, sales de mercurio– representa, en algunas ciudades, un auténtico fenómeno social*. Esta práctica origina numerosos efectos secundarios que se producen tanto más frecuentemente a medida que los productos disponibles se encuentren a mayor concentración (ej.: pomadas con 5% de hidroquinona). El arbutósido posee las mismas propiedades aclarantes que la hidroquinona. Ensayada en cultivos de melanocitos, inhibe la producción de melanina, sin duda por competencia a nivel del lugar de fijación de la tirosina sobre la tirosinasa (enzima que transforma la tirosina en dopaquinona). La industria cosmética desarrolla, junto con nuevas formas galénicas de hidroquinona y formulaciones menos agresivas, productos a base de arbutósido o de extractos vegetales ricos en arbutósido sobre todo la saxifraga de Siberia, *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch (Saxifragaceae). Con este mismo fin se ha comercializado un pro-

* Igual ocurre en Europa. En 1997 se han desmantelado en París redes de comercio ilícito de productos blanqueantes, véase Amar, A. (1997). Los productos blanqueantes para pieles negras son objeto de creciente vigilancia, *Le Monde*, 25 de Julio, pág. 7.

ducto a base de *Mitracarpus* sp., Rubiaceae que contiene un diglicósido nafto[2,3b]piránico dihidroxilado e C-1 y C-10 (harounósido).

5. DROGAS CON ÁCIDOS FENÓLICOS

Advertencia preliminar. La decisión de incluir en este capítulo drogas como el romero, ortosifón o la vara de oro es arbitraria y viene únicamente dictada por la presencia, en estas drogas, de importantes cantidades de ácidos fenólicos. En la mayoría de los casos, las sustancias responsables de la actividad atribuida a estas drogas no se conocen exactamente.

A. Drogas con derivados del ácido cafeico

● **ALCACHOFA**, *Cynara scolymus* L., Asteraceae

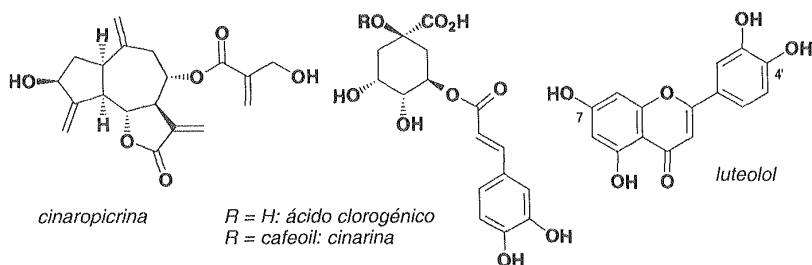
La «hoja radical, entera o reducida a fragmentos de tamaño variable y desecada» de la alcachofa se encuentra inscrita en la 10.^a edición de la Farmacopea francesa. Se utiliza por sus propiedades coleréticas.

La planta, la droga. La alcachofa es una planta herbácea de gran tamaño, vivaz, con hojas pennatisecadas en roseta, fuertemente nerviadas, no espinosas (a diferencia de los cardos). Las flores, que aparecen en el segundo año, se encuentran agrupadas en capítulos gruesos de 10-15 cm de diámetro, insertas sobre tallos fuertes, ramificados, acanalados, con hojas sésiles, casi enteras. De color violeta, estas flores son tubulosas y se encuentran insertas en un receptáculo carnosos rodeado de brácteas, también carnosas en su base que no terminan en punta. El receptáculo y la base de las brácteas constituyen la parte comestible de esta hortaliza.

La especie —un cardo mejorado desconocido al estado silvestre— se cultiva. Para abastecer las necesidades farmacéuticas, se emplean preferentemente las hojas en roseta del primer año, recogidas de plantas cultivadas especialmente para este fin. Las hojas se prensan para producir un zumo que, concentrado y purificado, se destina a la preparación de diversos extractos, o bien se desecan rápidamente después de trocearlas en pequeños fragmentos.

La droga convenientemente desecada (muy ventilada, a baja temperatura) conserva sus colores iniciales: gris verdoso en la cara superior y blanquecino en la inferior. El examen microscópico evidencia la presencia de tres tipos de pelos tectores uniseriados, los más abundantes poseen un pie corto y una célula terminal en forma de fibra larga y sinuosa.

Composición química. Los constituyentes supuestamente activos son ácidos fenólicos y ácidos alcoholes. Los primeros son, en la droga fresca, ésteres del ácido cafeico (1%): ácido 5-cafeil-quinico (= ácido clorogénico) y ácido 1,5-dicafeil-quinico



(= cinarina). Los segundos son banales: ácidos málico (0,8% de la droga seca), succínico, láctico, fumárico, cítrico, etc. (¿Se encuentran libres?). La droga contiene asimismo lactonas sesquiterpénicas (cinaropicrina y derivados) que le confieren gran amargor y hasta un 1% de flavonoides, heterósidos del luteol (7-glucosil, 7-genciobosil, 7-ramnoglucosil [= escolimósido], 4'-glucosil) y del apigenol. La composición de los extractos en ácidos fenólicos depende del proceso extractivo debido a las hidrólisis y transesterificaciones que pueden producirse en medio acuoso.

Ensayos. La caracterización de los flavonoides (reacción de la cianidina positiva) completa la identificación macro- y microscópica de la droga. El ensayo propiamente dicho comprende, además de los ensayos generales (cenizas < 15%, humedad < 8%), la CCF de una tintura alcohólica al 60% que revela la presencia de derivados cafeicos.

Acción farmacológica y empleos. La hoja de alcachofa es una droga conocida desde muy antiguo como colerética. Experimentalmente, el ácido 1,5-dicafeil-quinico muestra una clara actividad sobre la secreción biliar de la rata y protege, *in vitro*, los hepatocitos de este animal frente a la toxicidad inducida por tetracloruro de carbono. Otros datos experimentales indican que la mezcla de ácidos alcoholes se comporta, en rata, como reguladora de la coleresis (se le denomina «anfocolerética»). En este mismo animal los extractos son hipocolesterolemiantes. El potencial antioxidante del extracto acuoso ha sido por su parte demostrado en cultivos de hepatocitos. En el hombre, muchos estudios publicados desde hace una veintena de años, dan cuenta del notable descenso de la colesterolemia y de la trigliceridemia inducidos por la administración de extractos de alcachofa. Evidencian así mismo, *vs.* placebo, un neto aumento del flujo biliar intra-duodenal. La existencia de datos contradictorios pone de manifiesto la necesidad de estudios complementarios.

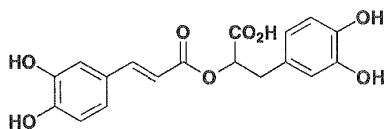
Tintura, extractos fluidos, nebulizados y otras formas galénicas se han utilizado en especialidades coleréticas. Sin embargo se puede señalar que, para muchos farmacólogos, las afecciones tratadas por coleréticos y colagogos son originadas por irritaciones de la mucosa gástrica y que, en estos casos, el interés de aumentar la secreción biliar o de estimular la contracción vesicular no parece muy claro. Para otros autores, el aumento de la secreción biliar inducida por este tipo de sustancias estimula la motilidad intestinal y la digestión de las grasas, de lo que se deriva sus efectos benéficos en dispepsias no ulcerosas y en «irritaciones» intestinales. A pesar de estas

observaciones, válidas para todos los coleréticos y colagogos, los fitomedicamentos a base de alcachofa son muy utilizados, asimismo se utilizan para favorecer las funciones de eliminación urinaria y digestiva, como colerético o colagogo, y para favorecer la eliminación renal de agua [vía oral, *Note Expl.*, 1998]. Estas especialidades que se asocian a menudo con diversos coleréticos y colagogos (boldo, romero, kinkeliba, sales minerales) se desaconsejan generalmente en casos de obstrucción de vías biliares. (En Alemania, es una contraindicación). Los sujetos alérgicos a las Asteraceae pueden desarrollar una reacción alérgica a las sustancias que contiene la alcachofa.

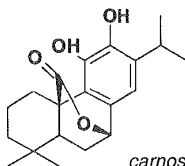
● ROMERO, *Rosmarinus officinalis* L., Lamiaceae

Este arbusto tupido de hojas sesiles, persistentes, opuestas, lineales y coriáceas, enrolladas en los bordes, apagadas en su cara superior y tomentosas en la inferior. Las flores azul pálido o lila claro con manchas violetas se encuentran agrupadas en inflorescencias espiciformes. El romero es muy común en toda la cuenca mediterránea. Utilizado para la producción de aceite esencial y en fitoterapia, es también interesante en la industria agroalimentaria por las propiedades antioxidantes de sus diterpenos.

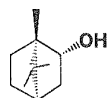
La droga: composición. La droga (sumidad florida desecada, Ph. fsa 10.^a ed.) contiene entre 10 y 25 ml/kg de un aceite esencial cuyos constituyentes principales son alcanfor, cineol, α -pineno, borneol y canfeno en proporciones variables dependiendo del origen y el estadio vegetativo (ver pág. 533). Los compuestos fenólicos se encuentran representados por flavonoides (heterósidos del luteolol, diosmetol y flavonas metoxiladas en C-6 y/o C-7) y por ácidos fenólicos, sobre todo derivados cafeicos: ácidos cafeico, clorogénico y rosmarínico. Este último es el éster del ácido cafeico y del ácido α -hidroxi-dihidrocafeico. El romero se caracteriza también por la presencia de diterpenos tricíclicos: ácido carnosólico y carnosol (mayoritarios), rosmanol, epirosmanol, isorosmanol, rosmarinidifenol, rosmari-quinona, rosmadial, etc., así como por la de triterpenos (ácidos ursólico y oleanólico, amirinas).



ácido rosmarínico



carnosol



borneol

Ensayos. La identidad de la droga se verifica por un análisis macro- y microscópico (en el polvo: pelos tectores pluricelulares ramificados, pelos secretores octacelulares, libres o fijados sobre fragmentos de epidermis con células sinuosas). El contenido en aceite esencial es ≥ 15 ml/kg (Farmacopea); analizado por CCF, presenta al menos seis manchas diferentes, sobre todo las del cineol, borneol y su éster acético.

Acción farmacológica. La droga es un reputado colerético, lo que ha sido parcialmente confirmado en experimentación animal (tintura, vía i.v. 1-2 g/kg!). asimismo es diurética. La evaluación del extracto acuoso de la droga sobre un cultivo de hepatocitos revela la actividad protectora de este extracto sobre la peroxidación inducida por hidroperóxido de *ter*-butilo. La actividad espasmolítica de los extractos se atribuye al aceite esencial –principalmente al borneol–. El aceite esencial es *in vitro* antibacteriano y antifúngico. El ácido rosmarínico es antiinflamatorio (edema inducido por carragenina, rata, i.v., 1 mg/kg); inhibe la activación del factor C3 del complemento. La actividad antioxidante de los extractos de romero (tanto los clásicos como los obtenidos por dióxido de carbono supercrítico) se ha evidenciado sobre diferentes modelos y con diversos productos alimenticios (lípidos, carne, charcutería, etc.). Esta actividad se debe en parte al ácido rosmarínico pero sobre todo a los *o*-difenoles diterpénicos, cuya eficacia es superior a la de los antioxidantes sintéticos utilizados en la actualidad.

Empleos. En Francia [Note Expl., 1998], la droga se utiliza tradicionalmente, por vía oral, 1º en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como: flatulencias epigástricas, digestiones lentas, eructos, flatulencias; 2º para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva; 3º como colerética y colagoga. Tópicamente, se emplea tradicionalmente en casos de nariz taponada, catarros y, en enjuagues bucales, para la higiene bucal. En Alemania, basándose en la monografía de la Comisión E, el etiquetado de los productos semiterminados menciona las siguientes indicaciones: 1º flatulencia, gases, calambres gastrointestinales y biliares moderados (por vía oral); 2º tratamiento coadyuvante de afecciones reumáticas (vía tópica). Además menciona una contraindicación: el embarazo.

Los extractos de romero se utilizan en la industria agroalimentaria por sus propiedades antioxidantes y conservantes. Nota: cuando estos extractos se desaromatizan, no siguen ya las directrices de «aromas» sino la de «aditivos» de la UE y por tanto teóricamente deben ser objeto de un análisis toxicológico antes de su utilización.

- **ORTOSIFÓN = TÉ DE JAVA**, *Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq.
(= *O. stamineus* Benth. = *O. spicatus* Backer), Lamiaceae

La droga está constituida por la hoja y la extremidad de los tallos, desecados y fragmentados (Ph. eur., 3.ª ed., add. 1998).

La planta, la droga. Esta Lamiaceae originaria del sudeste asiático se importa de Indonesia. Es una planta vivaz de hojas opuestas, irregularmente dentadas. Las flores, blancas o lilas, poseen estambres exsertos dos veces más largos que el tubo de la corola (de ahí su nombre vernáculo de «bigote de gato»). La hoja, friable, posee un peciolo corto, cuadrangular y un limbo oval romboideo, cuneiforme en la base, oscuro en su cara superior, más claro y ligeramente pubescente en la cara inferior. La nerviación es pennada. Las nerviaciones principales, así como el peciolo, normalmente son violáceos.

Composición química. La droga contiene gran cantidad de sales de potasio (3%), diterpenos derivados del pimarano (ortosifoles A-E), triterpenos, menos de 0,5 ml/kg

de un aceite esencial rico en hidrocarburos sesquiterpénicos y una veintena de compuestos fenólicos. Estos últimos se encuentran representados por flavonas lipófilas (0,43%, determinados por CLAR: sinensetina [0,19%] y otros derivados di-, tri- y tetrametilados) y por ésteres cafeicos: ácido rosmarínico (45% de los fenoles totales obtenidos por extracción con agua caliente), ácidos mono- y dicafeil-tartárico (38% de los fenoles totales) y derivados del ácido litospermico (8%). La presencia de un derivado benzopiránico (4%) no ha sido confirmada.

Acción farmacológica y empleos. No parece que esta droga haya sido estudiada farmacológicamente. Un estudio revela la actividad significativa del extracto acuoso sobre la eliminación de iones (rata, *per os*). Esta actividad puede estar relacionada con los conocidos efectos de los litospermatos sobre el funcionamiento renal (ver nota*, pág. 241 y, en el capítulo de «diterpenos», la monografía *Salvia miltiorrhiza*, pág. 646). Los flavonoides lipófilos inhiben la 15-lipoxigenasa y ejercen, *in vitro*, un débil efecto antirradicalario. Ningún resultado clínico ha confirmado las propiedades atribuidas a esta droga.

En Francia la sumidad foliar de ortosifón se utiliza tradicionalmente por vía oral para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva, para facilitar la eliminación renal de agua y como coadyuvante en tratamientos de adelgazamiento [Note Expl., 1998]. En Alemania, la droga es un reputado diurético y un espasmolítico débil. Se emplea –junto con un adecuado aporte de fluidos– en casos de inflamación e infección del aparato urinario así como en casos de litiasis renal.

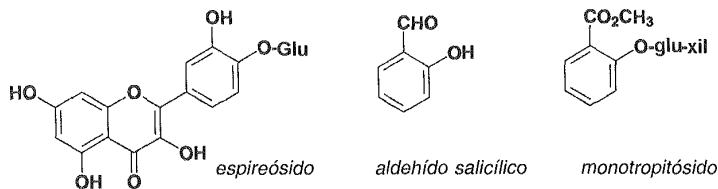
B. Drogas con derivados del ácido salicílico

● ULMARIA (REINA DE LOS PRADOS), *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., Rosaceae

Esta especie es objeto de dos monografías en la última edición de la Farmacopea francesa: sumidad florida desecada y flor desecada. La medicina popular la utiliza como diurética y antirreumática.

La planta, la droga. La ulmaria o reina de los prados es una planta herbácea vivaz. El tallo erguido, anguloso, hueco, surcado y veteado de rojo, lleva hojas alternas con estípulas angulares, posee 3-9 pares de foliolas de coloración variable según la subespecie (ssp. *ulmaria* y ssp. *denudata* [J. y C. Presl.] Hayek). Las flores, blanco amarillentas, se encuentran agrupadas en corimbos irregulares: 5 sépalos vellosos, 20-40 estambres exsertos, 5 pétalos ensanchados, gineceo y fruto helicoidales.

Composición química. Las drogas provienen principalmente del este y centro de Europa. Contienen heterósidos de flavonoles (espireósido, rutósido, hiperósido, 1-3% en la sumidad y hasta un 6% en las flores), taninos (10-20%, ésteres gálicos y hexahidroxidifénicos de la glucosa, rugosina D) y heterósidos de ácidos fenólicos, xiloglucósidos del salicilato de metilo (monotropitósido) y del aldehído salicílico. Por



hidrodestilación, las drogas proporcionan un aceite esencial que contiene, entre otros principios, salicilato de metilo y aldehído salicílico, siendo este último ampliamente mayoritario en el aceite esencial de las flores.

Ensayos. El ensayo comprende sobre todo la determinación de sustancias extrañas, especialmente la proporción de hojas en las flores (< 2%) y la de tallos gruesos en las sumidades floridas (< 1%), la valoración de las sustancias arrastrables en corriente de vapor de agua (> 1 ml/kg para la sumidad florida; > 2 ml/kg para la flor) y un análisis por CCF de las mismas: salicilato de metilo y aldehído salicílico que se revelan con cloruro férrico.

Empleos. En ausencia de propiedades realmente demostradas en el hombre y basándose en las limitadas experiencias realizadas en animales (debidas a la presencia de derivados salicilados), los fitomedicamentos a base de reina de los prados pueden reivindicar, en Francia, las siguientes indicaciones terapéuticas [vía oral, *Note Expl.*, 1998]: utilizados tradicionalmente en estados febriles y gripales y como antiálgico (cefaleas, dolores dentales); en el tratamiento sintomático de manifestaciones dolorosas articulares menores (vía oral y uso tópico); para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva; para favorecer la eliminación renal de agua. En Alemania, la droga se utiliza en casos de enfriamientos, catarros con fiebre y para aumentar la eliminación urinaria. No se debe emplear en casos de hipersensibilidad a los salicilatos.

SALICILATO DE METILO

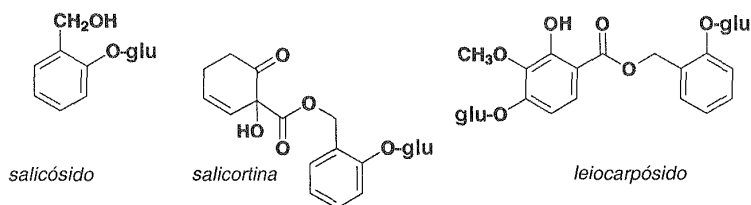
Este éster constituye el compuesto mayoritario de la esencia de Wintergreen, aceite esencial obtenido clásicamente a partir de las hojas de un arbusto del este de los Estados Unidos y Canadá, *Gaultheria procumbens* L. (Ericaceae) en las que se presenta como monotropitósido. Se puede obtener asimismo a partir de la corteza de *Betula lenta* L. (Betulaceae) y de otras especies del género *Gaultheria* (ej.: *fragrantissima*). Utilizada en América del Norte en la formulación de productos de higiene bucal y en cosmética, de preparaciones medicamentosas para uso tópico, así como en la aromatización de productos alimenticios, se reemplaza a menudo por salicilato de metilo sintético. Natural o sintético, este producto es frecuentemente origen de intoxicaciones cuya sintomatología responde a la de la intoxicación salicílica: 1 ml de salicilato de metilo es equivalente a 1,4 g de ácido acetilsalicílico y las cantidades ingeridas son a veces superiores a 10 ml.

● **SAUCE**, *Salix alba* L. y otras especies del género, Salicaceae

Las distintas subespecies del sauce blanco (*alba* L., *coerulea* [Sm.] Rech. fil., *vitellina* [L.] Arcangeli) y otros sauces (*purpurea* L., *fragilis* L., *daphnoides* Vill., etc.) son árboles dioicos, comunes en zonas húmedas de toda Europa. Oficial en Alemania (DAB 10) e inscrita en la BHP 1990, la corteza de sauce no ha sido objeto de monografía en la Farmacopea francesa. Figura en el anexo I de la *Note Explicative* de 1998.

Los sauces se utilizan por su corteza, rica en compuestos fenólicos fácilmente identificables por CCF y CLAR: proantocianidoles dímeros y trímeros, flavonoides (1-4%, flavanonas) y glucósidos de fenoles y ácidos fenólicos (entre 1 y 11% según la especie, la procedencia y la edad del árbol). El salicósido (glucósido del alcohol salicílico) va acompañado por salicortina y por sus derivados benzoilados (tremulacina, populina) así como por heterósidos con genina en C₆-C₃ (triandrina, vimalina). Los derivados de tipo salicortina, termolábiles, se transforman parcialmente en salicósido cuando la droga se deseca a temperatura elevada. Prácticamente todos los autores están de acuerdo en atribuir las propiedades antiinflamatorias tradicionalmente reconocidas en la droga, al ácido salicílico formado por oxidación del alcohol salicílico que proviene por su parte de la hidrólisis, a nivel intestinal, del salicósido nativo o de la degradación lenta de la salicortina. Esta lenta degradación explicaría que la acción de la droga sea más prolongada que la del ácido salicílico puro. Por este motivo, Tyler* ha señalado acertadamente que las dosis empleadas de corteza son indudablemente insuficientes para ser realmente eficaces.

Las cortezas se utilizan tradicionalmente por vía oral en estados febriles y gripales y como antiálgico (cefaleas, dolores dentales) y, por vía oral y tópica en el tratamiento sintomático de manifestaciones articulares dolorosas menores. En Alemania, la Comisión E precisa que se utiliza en estados febriles, afecciones reumáticas y cefaleas.



C. Otras drogas que contienen ácidos fenólicos

● **SOLIDAGO**, (vara de oro), *Solidago virgaurea* L., Asteraceae

La tradición atribuye a la sumidad florida (Ph. fsa., 10^a ed.) de esta Asteraceae propiedades diuréticas. Esta supuesta actividad no puede achacarse con certeza a una sustancia definida.

* Tyler, V.E. (1994). *Herbs of Choice The Therapeutic Use of Phytomedicinals*, Pharmaceuticals Products Press, Binghamton NY.

La planta. La vara de oro es una planta herbácea vivaz de gran tamaño (1 m), común en toda Europa, con tallo rojo violáceo, capítulos radiales de flores amarillas reunidas en panículos oblongos; las brácteas del capítulo son brillantes en su cara inferior; flores centrales tubulosas con sépalos bordeados de pelos y flores liguladas, sin estambres, con anchas lengüetas. El análisis microscópico –sobre todo el de los elementos del tricoma– permite distinguir las especies más corrientes del género a menudo utilizadas en lugar de *S. virgaurea*, sobre todo en Alemania (*gigantea* Aiton [incl. subsp., *serotina* (Kuntze) Cronquist], *canadiensis* L.). El ensayo de la droga comprende sobre todo la CCF de un extracto hidroalcohólico que revela la presencia de flavonoides y de ácidos fenólicos.

Composición química. En la droga se encuentran muchas clases de metabolitos: taninos, aceite esencial, diterpenos, flavonoides (1,5-2%, de ellos han sido identificados una veintena de heterósidos), saponósidos con genina triterpénica ácida (virgaureasaponinas I y II y otros bidesmósidos del ácido poligalácico acilados o no) y ácidos fenólicos. Estos últimos son por una parte ésteres del ácido cafeico (ácido clorogénico) y, por otra, compuestos específicos, el virgaureósido A y leiocarpósido, diglucósido del éster del alcohol salicílico y del ácido 2,4-dihidroxi-3-metoxi-benzoico (contenido: 0,1-0,5%).

Las demás especies poseen diferente composición: saponósidos derivados de la bayogenina que comprenden hasta nueve o diez osas en *S. gigantea* y *S. canadiensis*; diterpenos en *S. gigantea* de tipo del clerodano que no han sido aislados en *S. virgaurea* ni en *S. canadiensis* (las cuales contienen labdanos); ausencia de leiocarpósido en *S. gigantea* y *S. canadiensis*; contenido flavonoídico cuali- y cuantitativamente diferentes (*canadensis*: 2,4%, *gigantea*: 4%); contenidos y composición de aceite esencial variables; etc.

Acción farmacológica y empleos. El leiocarpósido es diurético, antiinflamatorio (rata, vía i.p.) y analgésico, pero su reabsorción intestinal es escasa. Los saponósidos son antifúngicos *in vitro*. Ningún estudio clínico ha confirmado las propiedades atribuidas a esta planta.

En Francia, la vara de oro es, por vía oral, utilizada tradicionalmente para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva y para favorecer la eliminación renal de agua [Note Expl., 1998]. En Alemania, el etiquetado de los productos semiterminados a base de *S. gigantea* deben llevar la mención: para aumentar la cantidad de orina en casos de inflamación de riñones y vejiga (con prescripción médica en caso de afecciones crónicas).

6. DROGAS CON BENZOATOS Y CINAMATOS: BÁLSAMOS

Los bálsamos se definen como oleorresinas que contienen grandes proporciones de ácidos benzoico, cinámico o de sus ésteres. Por este motivo es lógico situar su estudio después de las drogas que poseen ácidos fenólicos.

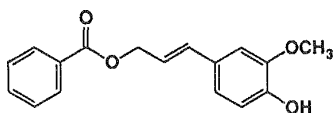
● **BÁLSAMO DEL PERÚ,**

Myroxylon balsamum (L.) Harms, var. *pereirae* (Royle) Harms
= *M. pereirae* (Royle) Klotzsch = *M. peruiferum* L. f., Fabaceae

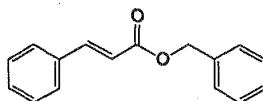
La 3.^a edición de la Farmacopea europea define el bálsamo del Perú como «el producto obtenido a partir del tronco escarificado en caliente» del árbol.

La droga, características y composición. La especie productora es un árbol espontáneo en América central, en especial en El Salvador. Una vez que el tronco se corta y descorteza, se quema con ayuda de una antorcha y segrega un exudado patológico, el bálsamo. Tradicionalmente, la exudación se recoge con trapos que enseguida se sumergen en agua hirviendo: el bálsamo, insoluble, se recupera por decantación (densidad relativa = 1,135-1,170). Una parte del bálsamo se obtiene por extracción de las cortezas. Es un líquido siruposo marrón oscuro con olor fuerte que recuerda a la vainilla; no se espesa al aire, es insoluble en agua, muy soluble en etanol y no miscible con aceites excepto con el de ricino.

El bálsamo del Perú contiene un 6-8% de ácidos benzoico y cinámico libres y un 50-60% de «cinameína», mezcla de benzoato de bencilo, cinamato de bencilo y cinamato de cinamilo. Contiene también alcoholes (terpénicos y bencílico), vainillina y una fracción resinosa.



benzoato de coniferilo



cinamato de bencilo

Ensayos. El bálsamo se identifica por el color verde que toma su disolución etanólica en presencia de cloruro férrico y por CCF de una disolución del bálsamo en acetato de etilo, que revela la presencia de los dos principales ésteres bencílicos (observación al UV). El revelado con ácido fosfomolibdico permite detectar el nerolidol y constatar la ausencia de colofonia. La Farmacopea prescribe investigar la presencia de bálsamos artificiales (insolubles en éter de petróleo), de aceites grasos (limpiez de una disolución en hidrato de cloral) y la de trementina (ausencia de olor del residuo que se obtiene por evaporación de una disolución con éter de petróleo). Debe contener como mínimo 45% y como máximo 70% de ésteres, constituidos principalmente por benzoato y cinamato de bencilo extraídos con dióxido de etilo en medio alcalino (gravimetría).

Propiedades y empleos. La tradición, confirmada por el uso, atribuye al bálsamo poderes cicatrizantes o al menos le considera un producto capaz de crear un entorno favorable para el proceso de reparación de los tejidos. También es antiséptico. Irritante por vía oral, se utiliza sólo por vía tópica. El bálsamo del Perú se aplica sobre todo en dermatología: como principio activo -o, en ciertas especialidades, como excipiente-



Myroxylon balsamum (L.) Harms

forma parte de la composición de pomadas y preparaciones similares, que pueden actuar tópicamente o tróficamente y/o presentar actividad antiséptica por lo que se proponen para el tratamiento sintomático de quemaduras, sabañones, grietas, eritemas, pruritos, úlceras, dermatitis infectadas y otras heridas menores. También se utiliza para la obtención de supositorios destinados al tratamiento sintomático de dolores, pruritos y sensaciones congestivas que pueden acompañar las crisis hemorroidales y otras afecciones anales. También se encuentra en la formulación de preparados destinados a ser inhalados después de su dispersión en agua caliente.

El bálsamo se utiliza también para la fabricación de cosméticos y productos para la higiene (jabones, detergentes, cremas, lociones) y para la de perfumes (fijador). Tiene el inconveniente de poder producir dermatitis alérgicas de contacto en algunos sujetos. Las personas sensibles presentan reacciones cruzadas con la canela, los cinamatos y el benjuí.

En Alemania, se recomienda aplicarlo en pequeñas superficies y no utilizarlo más que durante una semana.

● BÁLAMO DE TOLÚ,

Myroxylon balsamum (L.) Harms = *M. toluiferum* H. B. & K., Fabaceae

Este bálsamo, inscrito en la Farmacopea francesa hasta 1972, se obtiene por una incisión profunda del tronco del árbol. La especie productora es un árbol de gran porte que crece espontáneamente en Colombia y Venezuela y se cultiva en el Caribe. El bálsamo, pastoso y grisáceo en fresco, al secarse se vuelve duro, resinoso, quebradizo y marrón rojizo. Se ablanda por calentamiento desprendiendo entonces un olor a vainilla. Químicamente, el bálsamo de Tolú está constituido por una mezcla de ácidos libres (benzoico 6-8% o más y cinámico 10-15%) y de benzoato de bencilo ligeramente volátil. La droga contiene asimismo una fracción resinosa, hidrocarburos y alcoholes mono- y sesquiterpénicos y derivados fenilpropánicos (eugenol, trazas de vainillina). La composición de los bálsamos actualmente disponibles en el mercado es muy variable. El bálsamo de Tolú, considerado como antiséptico y expectorante, se utiliza por vía interna. A menudo se asocia al jarabe simple o compuesto de ipecacuana –más conocido como jarabe Desessart– y forma parte de la composición de especialidades farmacéuticas destinadas al tratamiento sintomático de la tos o al de diversas afecciones de vías respiratorias; es a la vez vehículo, aromatizante y portador de una ligera actividad. En perfumería, se comporta como fijador de productos volátiles.

● BENJUÍ DE LAOS

El benjuí de Laos, también denominado benjuí de Siam, es la resina balsámica obtenida por incisión del tronco de *Styrax tonkinensis* (Pierre) Craib ex Hartwich, Styracaceae (Ph. fsa., 10ª ed.). La especie productora es un árbol espontáneo de Laos, Tailandia y del norte de Vietnam.

Químicamente, el bálsamo contiene entre 60 y 80% de benzoato de coniferilo, 10-20% de ácido benzoico libre, cinamato de bencilo, vainillina, triterpenos.

La droga se encuentra formada por lágrimas o masas opacas granulosas más o menos aglomeradas, de color de blanco amarillento a rojizo. Desprende un neto olor a vainillina. Se confirma su identidad por reacción de una tintura alcohólica con cloruro férrico: aparece color verde (según la Farmacopea la falsificación con el benjuí de Sumatra se pondría de manifiesto por la aparición de un color verde amarillento*). El ensayo del benjuí comprende principalmente la valoración de las materias insolubles en etanol de 90% (< 5%), el análisis por CG y la valoración de los ácidos totales realizada por saponificación (KOH/etanol) seguida de la determinación del exceso de hidróxido potásico. El benjuí oficial debe contener como mínimo un 25% de ácidos totales expresados en ácido benzoico.

El benjuí se utiliza sobre todo en cosmética, perfumería y en la industria agroalimentaria. Poco utilizado en farmacia, tiene propiedades antisépticas, cicatrizantes, expectorantes. Se utiliza únicamente por vía tópica y forma parte (como tintura de benjuí) de la formulación de preparaciones destinadas a la inhalación. La tintura (Ph. fsa., 10.^a ed.) se prepara por maceración. Contiene generalmente una parte de droga en 5 de tintura (contenido en etanol: 71-75%) y un mínimo de 5% de ácidos totales expresados en ácido benzoico (se realiza la saponificación con hidróxido potásico y se valora el exceso de reactivo con una disolución de ácido sulfúrico). La ausencia de benjuí de Sumatra en la tintura se verifica por CCF: ausencia de la banda correspondiente al ácido cinámico.

● BENJUÍ DE SUMATRA

Esta resina balsámica es un producto patológico elaborado por *Styrax benzoin* Dryand. y *Styrax paralleloneurus* Perkins, especies espontáneas de Malasia e Indonesia cultivadas en Sumatra y exportadas a partir de Singapur. La droga se presenta en lágrimas y en fragmentos irregulares englobados en una matriz resinosa translúcida de color marrón rojizo. El olor es poco marcado y el sabor algo acre. Calentado en presencia de permanganato potásico, el benjuí de Sumatra desprende un olor a benzaldehído (oxidación del ácido cinámico), que lo diferencia del benjuí de Laos.

El benjuí de Sumatra contiene gran cantidad (20% o más) de ácidos benzoico y cinámico libres, siendo el cinámico ampliamente mayoritario (hasta un 80%). Se constata asimismo la presencia de ésteres (benzoatos, cinamatos), triterpenos derivados del ácido oleanólico, vainillina. El benjuí de Sumatra es un producto destinado esencialmente a industrias no farmacéuticas.

Notas

-1- Los bálsamos producidos por las Styracaceae no deben confundirse con el estoraque, bálsamo que fluye tras incisión del tronco de *Liquidambar orientalis* Miller

* EVANS precisa que el benjuí de Sumatra no da positiva esta prueba: Evans, W.C. (1996). Trease and Evans Pharmacognosy, 14.^a ed., W.B. Saunders, Londres.

(estoraque de Levante, que proviene de Turquía) o del de *Liquidambar styraciflua* L. (estoraque americano, estoraque líquido, que proviene principalmente de Honduras). Como indica su nombre genérico, los troncos de estos árboles de gran tamaño de la familia de las Hamamelidaceae exudan, después de ser sometidos a un traumatismo, un *líquido* espeso, grisáceo, *ambarino*, que contiene gran cantidad de ácido cinámico libre y combinado, estireno y una fracción resinosa mal conocida. El estoraque, cicatrizante y antiséptico no se utiliza en Francia.

-2- El ácido cinámico (los cinamatos) se utiliza ampliamente en la formulación de pantallas fotoprotectoras. Este «filtro químico», como los salicilatos o el ácido *p*-aminobenzoico, hace de pantalla únicamente a la radiación UV B (290-320 nm), por lo que hay que asociarlo a «filtros» susceptibles de absorber parte de las radiaciones UV A (una benzofenona o dibenzoilmetano) y a pantallas físicas reflectantes (mica, óxido de titanio).

-3- El ácido ferúlico se comercializa como medicamento con efectos biliares. Se utilizó en el tratamiento sintomático de trastornos dispépticos.

7. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Cometa, F., Tomassini, L., Nicoletti, M. et Pieretti, S. (1993). Phenylpropanoid Glycosides. Distribution and Pharmacological Activity, *Fitoterapia*, **64**, 195-217.
- Veit, M. et Gumbiger, H.G. (1993). Hydroxyzimtsäuren und Derivate-Pflanzeninhaltsstoffe an der Nahtstelle zwischen Primär- und Sekundärstoffwechsel, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **133**, 911-931.

Gayuba y Ericaceae

- Bennini, B., Chulia, A.J. et Kaoudji, M. (1995). The Revised Structure of two Flavonol 3and 4'-Monoglucosides from *Erica cinerea*, *Phytochemistry*, **38**, 259-261.
- Chan, T.H., Wong, K.C. et Chan, J.C.N. (1995). Severe Salicylate Poisoning Associated with the Intake of Chinese Medicinal Oil ('red flower oil'), *Aust. N. Z. J. Med.*, **25**, 57.
- Kari, F.W., Bucher, J., Eustis, S.L., Haseman, J.K. et Huff, J.E. (1992). Toxicity and Carcinogenicity of Hydroquinone in F344/N Rats and B6C3F1 Mice, *Fd. Chem. Toxicol.*, **30**, 737-747.
- Maeda, K. et Fukuda, M. (1996). Arbutin : Mechanism of its Depigmenting Action in Human Melanocyte Culture, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **276**, 765-769.
- Mahé, A., Blanc, L., Halna, J.M., Kéita, S., Sanogo, T. et Bobin, P. (1993). Enquête épidémiologique sur l'utilisation cosmétique de produits dépigmentants par les femmes de Bamako (Mali), *Ann. Dermatol. Vénereol.*, **120**, 870-873.
- Matsuda, H., Higashino, M., Nakai, Y., Iinuma, M., Kubo, M. et Lang, F.A. (1996). Studies of Cuticle Drugs from Natural Sources. IV. Inhibitory Effects of Some *Arctostaphylos* Plants on Melanin Biosynthesis, *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 153-156.
- Najid, A., Simon, A., Cook, J., Chable-Rabinovitch, H., Delage, C., Chulia, A.J. et Rigaud, M. (1992). Characterization of Ursolic Acid as a Lipoygenase and Cyclooxygenase Inhibitor using Macrophages, Platelets and Differentiated HL60 Leukemic Cells, *FEBS Letters*, **299**, 213-217.

- Paper, D.H., Koehler, J. et Franz, G. (1993). Bioavailability of Drug Preparations Containing a Leaf Extract of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengl. (*Uvae ursifolium*), *Pharm. Pharmacol. Lett.*, **3**, 63-66.

Alcachofa

- Gebhardt, R. (1997). Antioxidative and Protective Properties of Extracts from Leaves of the Artichoke (*Cynara scolymus* L.) against Hydroperoxide-induced Oxidative Stress in Cultured Rat Hepatocytes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **144**, 279-286.
- Kraft, K. (1997). Artichoke Leaf Extract - Recent Findings Reflecting Effects on Lipid Metabolism, Liver and Gastrointestinal Tracts, *Phytomedicine*, **4**, 369-378.
- Kirchhoff, R., Beckers, C., Kirchhoff, G.M., Trinczek-Gärtner, H., Petrowicz, O. et Reimann, H.J. (1994). Increase in Choleresis by Means of Artichoke Extract, *Phytomedicine*, **1**, 107-115.

Romero

- Aruoma, O.I., Spencer, J.P.E., Rossi, R., Aeschbach, R., Khan, A., Mahmood, N., Munoz, A., Murcia, A., Butler, J. et Halliwell, B. (1996). An Evaluation of the Antioxidant and Antiviral Action of Extracts of Rosemary and Provençal Herbs, *Food Chem. Toxicol.*, **34**, 449-456.
- Haraguchi, H., Saito, T., Okamura, N. et Yagi, A. (1995). Inhibition of Lipid Peroxidation and Superoxide Generation by Diterpenoids from *Rosmarinus officinalis*, *Planta Med.*, **61**, 333-336.
- Hidalgo, P.J., Uberta, J.L., Tena, M.T. et Valcárcel, M. (1998). Determination of the Carnosic Acid Content in Wild and Cultivated *Rosmarinus officinalis*, *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 2624-2627.
- Hopia, A.I., Huang, S.-W., Schwarz, K., German, J.B. et Frankel, E.N. (1996). Effect of Different Lipid Systems on Antioxidant Activity of Rosemary Constituents Carnosol and Carnosic Acid with and without α -Tocopherol, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 2030-2036.

Ortosifón

- Englert, F. et Harnischfeger, G. (1992). Diuretic Action of Aqueous *Orthosiphon* Extract in Rats, *Planta Med.*, **58**, 237-238.
- Lýckander, I.M. and Malterud, K.E. (1996). Lipophilic Flavonoids from *Orthosiphon spicatus* Prevent Oxidative Inactivation of 15-Lipoxygenase, *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids*, **54**, 239-246.
- Takeda, Y., Matsumoto, T., Terao, H., Shingu, T., Futatsuishi, Y., Nohara, T. et Kajimoto, T. (1993). Orthosiphon D and E, Minor Diterpenes from *Orthosiphon stamineus*, *Phytochemistry*, **33**, 411-415.

Solidago

- Bader, G., Wray, V. et Hiller, K. (1995). The Main Saponins from the Aerial Parts and the Roots of *Solidago virgaurea* subsp. *virgaurea*, *Planta Med.*, **61**, 158-161.
- Hiller, K. et Bader, G. (1996). Goldruten-Kraut -Die Gattung *Solidago* - eine pharmazeutische Bewertung, *Z Phytother.*, **17**, 123-130.

Bálsamos

- Cromphaut, P. et Lachapelle, J.M. (1997). Chéilite et eczéma de contact allergique - Baume du Pérou, *Concours Med.*, **119**, 39-41.

Cumarinas

1. Introducción	261
2. Estructura química, clasificación	262
3. Biosíntesis	262
4. Propiedades, extracción, caracterización	264
5. Propiedades farmacológicas y empleos	265
6. Cumarinas y drogas con cumarinas	265
cumarina	265
castaño de Indias, esculósido, esculetol, 4-metilesculetol	267
meliloto	267
visnaga (267), vellosilla	270
angélica	270
aspérula, haba Tonka	271
7. Furanocumarinas y fototoxicidad	271
principales especies involucradas	272
otras cumarinas tóxicas	273
8. Aplicaciones de las furanocumarinas	273
A. Aplicaciones medicinales	273
B. Otras aplicaciones, productos cosméticos	274
9. Bibliografía	275

1. INTRODUCCIÓN

Las cumarinas deben su denominación a la palabra «coumarou», nombre vernáculo del haba tonka (*Dipteryx odorata* Willd., Fabaceae) de la que fue aislada, en 1820, la cumarina. Las cumarinas son 2*H*-1-benzopiran-2-onas que se pueden considerar, en primera aproximación, como las lactonas de los ácidos 2-hidroxi-*Z*-cinámicos. Se han des-

- Paper, D.H., Koehler, J. et Franz, G. (1993). Bioavailability of Drug Preparations Containing a Leaf Extract of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengl. (*Uvae ursifolium*), *Pharm. Pharmacol. Lett.*, **3**, 63-66.

Alcachofa

- Gebhardt, R. (1997). Antioxidative and Protective Properties of Extracts from Leaves of the Artichoke (*Cynara scolymus* L.) against Hydroperoxide-induced Oxidative Stress in Cultured Rat Hepatocytes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **144**, 279-286.
- Kraft, K. (1997). Artichoke Leaf Extract - Recent Findings Reflecting Effects on Lipid Metabolism, Liver and Gastrointestinal Tracts, *Phytomedicine*, **4**, 369-378.
- Kirchhoff, R., Beckers, C., Kirchhoff, G.M., Trinczek-Gärtner, H., Petrowicz, O. et Reimann, H.J. (1994). Increase in Cholerisis by Means of Artichoke Extract, *Phytomedicine*, **1**, 107-115.

Romero

- Aruoma, O.I., Spencer, J.P.E., Rossi, R., Aeschbach, R., Khan, A., Mahmood, N., Munoz, A., Murcia, A., Butler, J. et Halliwell, B. (1996). An Evaluation of the Antioxidant and Antiviral Action of Extracts of Rosemary and Provençal Herbs, *Food Chem. Toxicol.*, **34**, 449-456.
- Haraguchi, H., Saito, T., Okamura, N. et Yagi, A. (1995). Inhibition of Lipid Peroxidation and Superoxide Generation by Diterpenoids from *Rosmarinus officinalis*, *Planta Med.*, **61**, 333-336.
- Hidalgo, P.J., Ubert, J.L., Tena, M.T. et Valcárcel, M. (1998). Determination of the Carnosic Acid Content in Wild and Cultivated *Rosmarinus officinalis*, *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 2624-2627.
- Hopia, A.I., Huang, S.-W., Schwarz, K., German, J.B. et Frankel, E.N. (1996). Effect of Different Lipid Systems on Antioxidant Activity of Rosemary Constituents Carnosol and Carnosic Acid with and without α -Tocopherol, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 2030-2036.

Ortosifón

- Englert, F. et Harnischfeger, G. (1992). Diuretic Action of Aqueous *Orthosiphon* Extract in Rats, *Planta Med.*, **58**, 237-238.
- Lyckander, I.M. and Malterud, K.E. (1996). Lipophilic Flavonoids from *Orthosiphon spicatus* Prevent Oxidative Inactivation of 15-Lipoxygenase, *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids*, **54**, 239-246.
- Takeda, Y., Matsumoto, T., Terao, H., Shingu, T., Futatsuishi, Y., Nohara, T. et Kajimoto, T. (1993). Orthosiphon D and E, Minor Diterpenes from *Orthosiphon stamineus*, *Phytochemistry*, **33**, 411-415.

Solidago

- Bader, G., Wray, V. et Hiller, K. (1995). The Main Saponins from the Aerial Parts and the Roots of *Solidago virgaurea* subsp. *virgaurea*, *Planta Med.*, **61**, 158-161.
- Hiller, K. et Bader, G. (1996). Goldruten-Kraut -Die Gattung *Solidago* - eine pharmazeutische Bewertung, *Z. Phytother.*, **17**, 123-130.

Bálsamos

- Cromphaut, P. et Lachapelle, J.M. (1997). Chéilite et eczéma de contact allergique - Baume du Pérou, *Concours Med.*, **119**, 39-41.

Cumarinas

1. Introducción	261
2. Estructura química, clasificación	262
3. Biosíntesis	262
4. Propiedades, extracción, caracterización	264
5. Propiedades farmacológicas y empleos	265
6. Cumarinas y drogas con cumarinas	265
cumarina	265
castaño de Indias, esculósido, esculetol, 4-metilesculetol	267
meliloto	267
visnaga (267), vellosilla	270
angélica	270
aspérula, haba Tonka	271
7. Furanocumarinas y fototoxicidad	271
principales especies involucradas	272
otras cumarinas tóxicas	273
8. Aplicaciones de las furanocumarinas.	273
A. Aplicaciones medicinales	273
B. Otras aplicaciones, productos cosméticos	274
9. Bibliografía	275

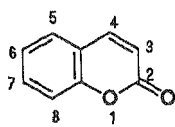
1. INTRODUCCIÓN

Las cumarinas deben su denominación a la palabra «coumarou», nombre vernáculo del haba tonka (*Dipteryx odorata* Willd., Fabaceae) de la que fue aislada, en 1820, la cumarina. Las cumarinas son 2H-1-benzopiran-2-onas que se pueden considerar, en primera aproximación, como las lactonas de los ácidos 2-hidroxi-Z-cinámicos. Se han des-

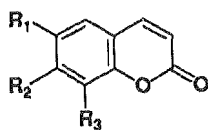
crito más de un millar de cumarinas y las más sencillas se encuentran distribuidas en todo el reino vegetal. Algunas familias de Angiospermas elaboran estructuras muy variadas: Fabaceae, Asteraceae, y sobre todo, Apiaceae y Rutaceae que poseen estructuras muy complejas.

2. ESTRUCTURA QUÍMICA, CLASIFICACIÓN

Aparte de algunos casos (escasos), entre ellos la misma cumarina, todas las cumarinas se encuentran sustituidas en C-7 por un hidroxilo. La 7-hidroxycumarina, conocida con el nombre de umbeliferona, es el precursor de las cumarinas 6,7-di- y 6,7,8-trihidroxiladas. Los hidroxilos de estas cumarinas simples pueden metilarse o, lo que no es raro, uno de ellos puede formar parte de una unión heterosídica. La eskimina (7-*O*-glucosil-umbeliferona), el esculósido y la cicoriína (respectivamente 6- y 7-*O*-glucosil-esculetol), la escopolina y el fraxósido (glucósidos del escopoletol y del fraxetol) son muy frecuentes. Un elemento estructural común a muchas cumarinas es la prenilación: *O*-prenilación o, lo que es más habitual, prenilación nuclear en C-6 o en C-8 de la umbeliferona o de la herniarina (aurapteno, suberosina, ostol). Excepcional-



cumarina



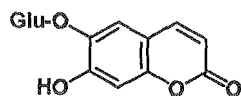
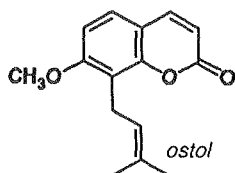
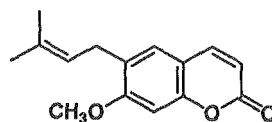
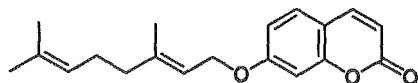
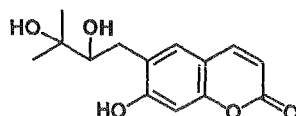
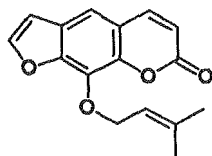
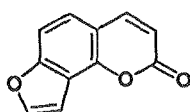
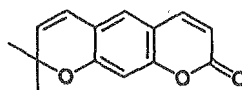
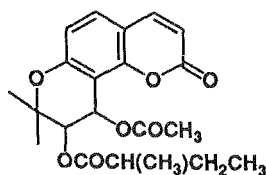
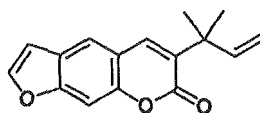
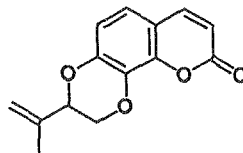
$R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = \text{OH};$ umbeliferona
 $R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3;$ herniarina
 $R_1 = R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H};$ esculetol
 $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H};$ escopoletol
 $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = R_3 = \text{OH};$ fraxetol

mente puede producirse la fijación de un resto pentacarbonado sobre el C-3. La gran reactividad de la cadena isoprenica en C_5 , en C_{10} o, más raramente, en C_{15} explica la existencia de numerosas estructuras derivadas (epoxidadas, mono- y dihidroxiladas, cicladas, etc.: swietenol, peucedanol). La prenilación es también origen de las cumarinas policíclicas, furano- y piranocumarinas, lineales (ej.: psoraleno, imperatorina, xantiletina, chalepensina) y angulares (ej.: angelicina, visnadina). En algunos casos, puede producirse la formación de un ciclo benzodioxano (ej.: obtusina, ver también en el capítulo siguiente los cumarinolignanos).

3. BIOSÍNTESIS

Origen de las cumarinas simples

Al igual que otros derivados fenilpropánicos, las cumarinas proceden del metabolismo de la fenilalanina *vía* un ácido cinámico, el ácido 4-cumárico. La especificidad del proceso estriba en la hidroxilación en C-2 (*i.e.* en *orto* de la cadena tricarbonada); seguidamente se produce una isomerización fotocatalizada del doble enlace ($E \rightarrow Z$) y

*esculósido**ostol**suberosina**aurapteno**peucedanol**imperatorina**angelicina**xantiletina**visnadina**chalepensina**obliquina*

Ejemplos de estructuras cumarínicas

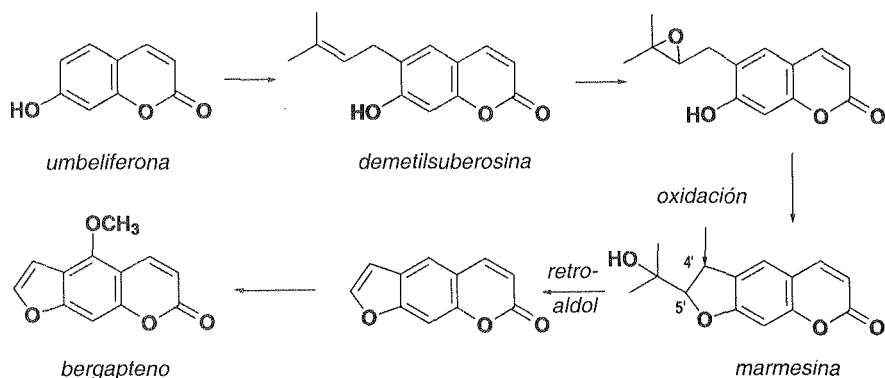
—una reacción espontánea— de lactonización. En algunos casos, raros, se produce una glucosilación del hidroxilo del ácido 2-hidroxicinámico lo que impide la lactonización. En este caso, la cumarina se forma solamente después de la lesión de los tejidos y de una hidrólisis enzimática (ver, seguidamente, el caso del melilotósido cuya hidrólisis origina la formación de cumarina). La formación de las di- y trihidroxycumarinas y de sus éteres implica preferentemente la hidroxilación de la umbeliferona y no la lactonización de los ácidos cinámicos correspondientes (cafeico, sinápico).

Formación de las furano- y piranocumarinas

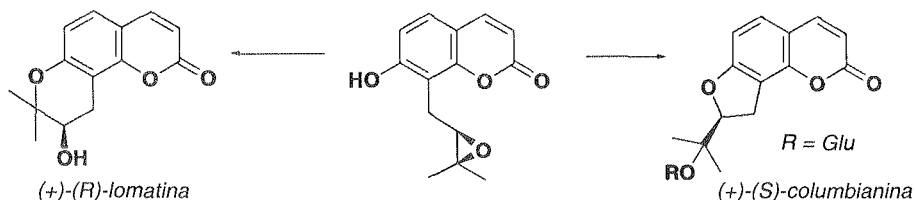
La utilización sistemática de marcadores, ha permitido demostrar que la prenilación por el DMAPP del núcleo bencénico, en C-6 o en C-8 de una 7-hidroxycumarina, es el

origen del ciclo suplementario que caracteriza estas moléculas. La prenilación en C-6 lleva a la formación de las furano- y piranocumarinas llamadas «lineales»; si se produce en C-8 origina la formación de homólogos «angulares».

La ciclación de la 6- o de la 8-isoprenilcumarina se debe probablemente al ataque nucleofílico del hidroxilo en C-7 sobre el epóxido formado por oxidación del doble enlace de la cadena isopentenílica. El resultado de esta reacción está en función de la orientación del ataque nucleofílico: formación de una hidroxi-isopropildihidrofuranocumarina o, en el caso de ataque sobre el carbono terciario, de una hidroxidimetildihidropiranocumarina. La presencia, únicamente en una especie de Apiaceae, de (+)-(R)-lomatina y de (+)-(S)-columbianina apoya esta hipótesis (ver el siguiente esquema):



Origen biosintético de las furanocumarinas



El mecanismo propuesto para explicar la formación de las furanocumarinas consta de dos etapas sucesivas: oxidación estereoespecífica en C-4' y eliminación del resto hidroxisopropílico en C-5' por retroaldolización. La o las sustituciones en C-5 (o/y) en C-8 de las furanocumarinas se producen tardíamente, y dependen de oxidasas y O-metiltransferasas.

4. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, EXTRACCIÓN, CARACTERIZACIÓN

Las cumarinas libres son solubles en alcoholes y en disolventes orgánicos como dióxido de etilo y disolventes clorados con los cuales pueden ser extraídas. Los heterósí-

dos son más o menos solubles en agua. Para su purificación se pueden aplicar las propiedades específicas de las lactonas: apertura y solubilización en medio alcalino, cierre en medio ácido. También es posible, en algunos casos, recurrir a la sublimación. El interés de estos dos procesos está limitado por el riesgo que presentan de poder inducir alteraciones en la estructura original. También existe el riesgo de formación de artefactos en caso de recurrir a técnicas cromatográficas sobre soportes clásicos (sílice), sobre todo en el caso de las cumarinas aciladas; en este caso se debe recurrir a un fraccionamiento sobre gel, tanto con las formas libres como con los heterósidos. La CLAR semipreparativa se emplea ampliamente (fases normales y reversas). La electroforesis capilar se suele utilizar para separar cumarinas con estructuras semejantes.

Las cumarinas poseen un espectro UV característico, muy influenciado por la naturaleza y posición de los sustituyentes, que se modifica sustancialmente en medio alcalino (KOH, NaOCH_3). Examinadas a la luz ultravioleta, las CCF de drogas con cumarinas presentan manchas cuya coloración, exaltada en presencia de amoníaco, varía del azul al amarillo y al púrpura. Para la valoración de estos compuestos en una droga, se puede recurrir a una técnica espectrofluorimétrica (después de realizar la elución de las manchas en CCF) o, más simplemente a la CLAR.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y EMPLEOS

El interés farmacológico de las drogas con cumarinas es limitado. El esculósido se presenta como venotónico y protector vascular. El extracto de meliloto es un medicamento que se utiliza en el tratamiento sintomático de la insuficiencia venolinfática. Algunas furanocumarinas son fotosensibilizantes y, por este motivo, se pueden utilizar en terapéutica para el tratamiento de la psoriasis. La visnadina, piranocumarina aislada de la visnaga, se ha extraído y comercializado por sus propiedades vasodilatadoras coronarias y posee una actividad favorable en los trastornos de envejecimiento cerebral. La cumarina, conocida por sus propiedades antiedematosas, se ha utilizado en la realización de estudios clínicos en pacientes con cánceres avanzados: es inmunoestimulante y posee actividad citotóxica. Se metaboliza rápidamente a nivel hepático en 7-hidroxycumarina y puede raramente inducir hepatonecrosis severa. Hay que destacar asimismo que un pequeño número de drogas utilizadas en fitoterapia contienen cumarinas: vellosilla, angélica, fresno^{*(pág. 267)}, aspérula, etc., aunque la relación entre la actividad que la tradición popular les atribuye y la presencia de cumarinas no pueda establecerse en todos los casos.

6. CUMARINAS Y DROGAS CON CUMARINAS

• CUMARINA

La cumarina misma se ha comercializado en Francia hasta finales de 1996. Se encontraba indicada en el tratamiento del edema linfático de miembros superiores des-



***Melilotus officinalis* L.**

pués del tratamiento radioquirúrgico de cáncer de mama (90-135 mg/día). El aumento de la aparición de casos de hepatitis imputable a esta molécula (2-4 casos por 10.000, en Francia), ha obligado a la retirada del mercado de la especialidad correspondiente. Casos similares (entre los cuales uno mortal), se han registrado en Suiza y en Australia aunque siempre con dosis elevadas. La cumarina continúa estando presente –aunque a dosis bajas– en las especialidades que contienen meliloto (*vide infra*).

La legislación francesa, teniendo en cuenta la directiva europea de 1988, precisa que el contenido residual en cumarina en los productos alimenticios y en las bebidas debe ser inferior a 2 mg/kg. En el caso especial de caramelos y confitería con caramelo así como en el de las bebidas alcohólicas, el límite se amplía a 10 mg/kg. Este límite es de 50 mg/kg en el caso de las gomas de mascar.

● CASTAÑO DE INDIAS, esculósido, esculetol, 4-metilesculetol

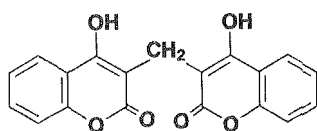
El esculósido se encuentra en la corteza del castaño de Indias (*cf.* drogas con saponósidos) pero se puede obtener también a partir de otras especies vegetales. Este heterósido, el esculetol y su derivado metilado (sintéticos) se consideran protectores vasculares y forman parte de la composición de especialidades que, según su formulación (asociados con flavonoides, extractos de rusco, anestésicos locales, tocoferol, ácido ascórbico, etc.) se proponen en el tratamiento sintomático de insuficiencias venolinfáticas (trastornos funcionales, edemas) y/o en el de trastornos funcionales debidos a crisis hemorroidales. Los fitomedicamentos a base de la corteza del tronco del castaño de Indias son, tanto por vía oral como tópica, empleados tradicionalmente en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales de la fragilidad capilar cutánea como esquistosis, petequias; en las manifestaciones subjetivas de insuficiencia venosa como pesadez de piernas; en la sintomatología hemorroidal [*Note Expl.*, 1998].

● MELILOTO, *Melilotus officinalis* (L.) Pallas, Fabaceae

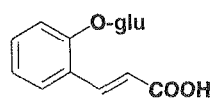
La sumidad florida desecada de esta especie es oficial (Ph. fsa., 10.^a ed.), se utiliza en medicina popular y para la obtención de extractos que se prescriben en casos de trastornos menores de la circulación venosa.

* No se excluye que las propiedades antiinflamatorias y analgésicas atribuidas al fresno sean debidas a las cumarinas (¿inhibición del metabolismo de la lipoxigenasa y ciclooxigenasa?). La hoja contiene asimismo un iridoide, el excelsiósido. La hoja desecada –la Farmacopea (10.^a edición) precisa que tanto puede provenir de *Fraxinus excelsior* L., como de *F. oxyphylla* M. Bieb. y que debe contener como mínimo 2,5% de derivados hidroxicinámicos totales– se utiliza tradicionalmente para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva, para favorecer la eliminación renal de agua, como coadyuvante de regímenes adelgazantes y en el tratamiento sintomático de manifestaciones articulares dolorosas menores [*Note Expl.*, 1998]. La Comisión E alemana no autoriza la utilización de esta droga al no haberse establecido convenientemente su interés; debido a esto, no se conoce ninguna contraindicación y su empleo en mezclas no está formalmente prohibido.

La droga: origen y composición. El meliloto es una planta pequeña con tallos verdes y acanalados que llevan hojas trifoliadas con dos estípulas lanceoladas. Las flores, con pétalos amarillos, se encuentran agrupadas en racimos. Los frutos son vainas indehiscentes. Común en el borde de los caminos y en terrenos baldíos de casi toda Europa, se conoce por contener saponósidos con geninas triterpénicas pentacíclicas, flavonoides y una quincena de ácidos fenólicos. Todas las especies de meliloto contienen, sobre todo en las hojas jóvenes, melilotósido, glucósido del ácido 2-hidroxicinámico, el cual se hidroliza fácilmente y origina por lactonización la cumarina. En caso de contaminación fúngica, el ácido 2-hidroxicinámico puede metabolizarse originando un compuesto anticoagulante, el dicumarol.



dicumarol



melilotósido

Ensayos. La droga oficial se identifica por sus caracteres macroscópicos y microscópicos, sobre todo por la presencia, en los cortes y polvo, de pelos tectores bicelulares equinulados y curvados en ángulo recto. La cumarina se identifica por una reacción coloreada (de acoplamiento con el *p*-diazoniobencenosulfonato) y se observa, conjuntamente con el ácido 2-hidroxicinámico sobre una CCF realizada con un extracto metanólico.

Propiedades y empleos. La experimentación animal ha demostrado las propiedades antiedematosas del extracto de meliloto que, por otra parte, aumenta el flujo venoso y el linfático, y disminuye la permeabilidad capilar.

La cumarina, que no es anticoagulante, estimula el sistema retículo-endotelial y la actividad proteolítica de los macrófagos.

El extracto de meliloto, asociado al rutósido (5 mg de cumarina por 1 g de extracto fluido [o por 30 mg de extracto seco]), está indicado, sobre la base de ensayos clínicos vs. placebo, en el tratamiento de los síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática (piernas pesadas, dolores) y en el tratamiento de los síntomas funcionales debidos a la crisis hemorroidal. Otras asociaciones (rusco, hesperidina-metilchalcona) están también indicadas en el tratamiento de metrorragias durante la contracepción por microprogestágenos y metrorragias debidas a la utilización de DIU, después de su exploración clínica y paraclínica. En Francia, los fitomedicamentos a base de meliloto se utilizan tradicionalmente, tanto por vía oral como tópica, en el tratamiento sintomático de los trastornos funcionales de la fragilidad capilar cutánea, tales como equimosis, petequias, en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa como piernas pesadas, en la sintomatología hemorroidal; por vía oral se emplean también: en el tratamiento de trastornos digestivos (flatulencia epigástrica, digestión lenta, eructos, flatulencia); como tratamiento coadyuvante del componente doloroso de los trastornos funcionales digestivos;

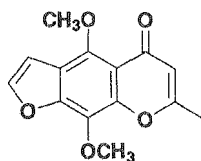
en el tratamiento sintomático de los estados neurotóxicos de adultos y niños, principalmente en caso de trastornos menores del sueño. La *Note Explicative* [1998] precisa por otra parte que se puede utilizar, por vía tópica, en caso de irritación o de molestias oculares debidas a causas diversas (atmósfera con humo, esfuerzo visual prolongado, etc.).

En Alemania, los usos internos enumerados por la Comisión E se limitan a los que están justificados por la acción venolinfática: pruritos, pesadez de piernas, calambres nocturnos, edemas, síndromes postrombóticos, congestión linfática, hemorroides, etc. También se utiliza la droga y sus preparaciones por vía tópica en casos de contusiones, esguinces o hemorragias superficiales (su capacidad cicatrizante se ha demostrado en animal). A título de información, conviene recordar que los anticoagulantes cumarínicos comercializados en la actualidad han sido elaborados siguiendo el modelo del dicumarol, sustancia anticoagulante formada a partir de la cumarina cuando el meliloto sufre una contaminación fúngica. Dicho dicumarol es el origen de las intoxicaciones que se observan todavía a veces en los rebaños*.

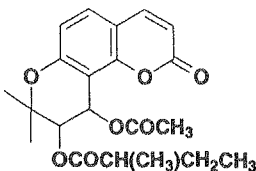
● VISNAGA, *Ammi visnaga* Lam., Apiaceae

La visnaga o kela es una hierba anual mediterránea espontánea desde Marruecos al Oriente Próximo, con hojas bi- o tri-pennatisecadas en segmentos lineales y flores blancas agrupadas en amplias umbelas compuestas. La droga (oficinal en Alemania, DAB 10) está constituida por los frutos, mericarpos muy pequeños, aplastados y generalmente separados, muy amargos.

Los principales constituyentes identificados en la droga son furanocromonas (2-4%): kelina (0,3-1,2%), visnagina (0,05-0,3%), kelol, kelinol, etc. y piranocumarinas angulares (0,2-0,5%): visnadina, samidina, dihidrosamidina. La droga contiene igualmente lípidos (hasta un 18%), furanoacetofenonas, flavonoides (flavonoles y sulfatos de flavonoles) y un 0,2-0,3 ml/kg de aceite esencial.



kelina



visnadina

* En toda la zona mediterránea, los rebaños de ovejas son a menudo víctimas de otra especie rica en cumarinas, la ferula común (*Ferula communis* L., Apiaceae). Las 4-hidroxicumarinas anticoagulantes preniladas que contiene esta especie, son responsables de los síntomas observados: diarrea hemorrágica, hematurias, hemorragias internas, etc. Cf. Tligui, N. y Ruth, G.R. (1994). *Ferula communis* Variety *brevifolia* Intoxication of Sheep, *Am. J. Vet. Res.*, **55**, 1558-1563.

La kelina es espasmolítica y la visnadina es vasodilatadora coronaria, inotropa cardiaca positiva, bradicardizante y espasmolítica, debido sin duda a un efecto antagonista del calcio demostrado *in vitro*. La kelina, como el carbocromeno (una cumarina sintética disponible en muchos países europeos, pero sobre todo en Francia), se ha utilizado para la prevención de la angina de pecho. Continúa empleándose como vasodilatador coronario en Alemania, país en el que la visnaga se emplea muy poco en infusión, pero sí la kelina y los extractos valorados de kelina que forman parte frecuentemente de la composición de especialidades con fines espasmolíticos.

Los frutos de otra especie del género *Ammi*, *A. majus* L. constituyen una fuente industrial de furanocumarinas, especialmente de xantotoxina (= ammoidina = metoxaleno) empleado en PUVAterapia (ver más adelante).

● VELLOSI, *Hieracium pilosella* L., Asteraceae

La vellosilla es una planta herbácea pequeña muy polimorfa, de céspedes secos, con hojas ovales (1-12 x 0,5-2 cm) dispuestas en rosetas y cubiertas de pelos largos, blancos y sedosos, con tallo florífero único, veloso, terminado en un capítulo amarillo azufrado con el involucre cubierto de pelos glandulosos negruzcos. Se utiliza la planta entera (Ph. fsa. 10.^a ed.) que contiene umbeliferona (en forma heterosídica), derivados orto-dihidrocinámicos —al menos en un 2,5%—, flavonoides y, en las raíces, inulina. Algunos estudios, antiguos, atribuyen a la umbeliferona la actividad bacteriostática de esta droga que se utilizaba antiguamente en el tratamiento de la brucelosis en medicina veterinaria. Sin poseer datos farmacológicos ni clínicos, la droga se preconiza tradicionalmente para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva y para favorecer la eliminación renal de agua [Note Expl., 1998].

● ANGÉLICA OFICIAL, *Angelica archangelica* L., Apiaceae

La droga (Ph. fsa., 10.^a ed.) está constituida por la cepa radical desecada de esta especie bianual, característica de lugares húmedos que se cultiva sobre todo para la producción de sus peciolos utilizados en pastelería y, de sus frutos, materia prima en licoristería. La droga puede contener hasta 6 ml/kg de aceite esencial rico en hidrocarburos (β - y α -felandrenos, α -pineno, Δ^3 -careno, hidrocarburos sesquiterpénicos) y se caracteriza por la presencia de lactonas macrocíclicas (15-pentadecanolido, 13-tridecanolido) (Ph. fsa.: > 2 ml/kg; las raíces son 2,5 veces más ricas que la cepa). Contiene también numerosas cumarinas: simples, furánicas e hidroxi-isopropildihidrofuránicas, lineales y angulares (ostol, bergapteno, xantotoxina, angelicina, arcangelicina, etc.). Parece ser que la farmacología de esta droga no ha sido estudiada; sobre órgano aislado, el aceite esencial es espasmolítico. La cepa radical y los frutos de angélica se pueden utilizar siguiendo la tradición [Note Expl., 1998] por vía oral, en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos (flatulencias epigástricas, digestiones lentas, eructos, flatulencia) y como coadyuvante sobre el componente doloroso de trastornos funcionales digestivos. La pérdida de apetito e indicaciones del mismo tipo de las que se tienen en cuenta en Francia,

también se contemplan en Alemania por la Comisión E, aunque únicamente para la raíz (la actividad del fruto no se considera suficientemente establecida). La monografía de la Comisión incita a los pacientes a evitar, durante la duración del tratamiento, la exposición prolongada al sol o a una irradiación UV (las furanocumarinas pueden inducir fotodermatitis).

Las angélicas se utilizan ampliamente en Oriente. Este es el caso, en la República Popular China, de *A. dahurica* (Fisch. ex. Hoffm.) Benth. & Hook. f. cuya raíz desecada (*baizi*) es un reputado antipirético y analgésico (cefaleas, dolores dentales) y de *A. sinensis* (Oliv.) Diels (*danggui*), de empleos parecidos. En Japón es la *A. acutiloba* (Sieb. & Zucc.) Kitag la más utilizada.

● **ASPÉRULA OLOROSA**, *Galium odoratum* (L.) Scop., Rubiaceae

La aspérula (sin.: *Asperula odorata* L.) se caracteriza por sus tallos verdosos, cuadrangulares, que llevan en cada nudo dos hojas acuminadas ($2-4 \times 0,5-1$ cm), brillantes, con los bordes rugosos al tacto, acompañadas de 4 a 6 estípulas idénticas a las hojas. Sus flores (0,3 cm) blanco amarillentas poseen una corola acampanada con cuatro lóbulos. La droga desecada contiene alrededor de un 1% de cumarina y un iridoide, el asperulósido. La Farmacopea francesa (10.^a ed.) identifica la droga por sus características microscópicas (epidermis con células lobuladas, pelos tectores en forma de espina o muy largos con una extremidad ganchuda) y por el análisis por CCF de un extracto metanólico (que revela la presencia de cumarina). La sumidad de la aspérula se emplea tradicionalmente por una parte, en el tratamiento sintomático de estados neurotóxicos (trastornos menores del sueño) y por otra, en trastornos digestivos (como la angélica, cf. *Note Expl.*, 1998). La Comisión E alemana no autoriza la utilización de esta droga por no haberse establecido convenientemente su interés; por este motivo, no se conoce ninguna contraindicación.

● **HABA TONKA**, *Dipteryx odorata* (Aublet) Willd., Fabaceae

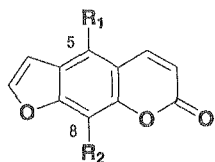
Cultivado en Venezuela, este árbol se utiliza por sus semillas que contienen entre 1 y 3% de cumarina. Estas semillas, así como las de otra especie de *Dipteryx* de origen brasileño, se utilizan para la aromatización de tabacos.

La cumarina utilizada en perfumería se obtiene mayoritariamente por síntesis. La cumarina también se encuentra en gran cantidad en diversas Poaceae (ej.: en la grama de olor, *Anthoxanthum odoratum* L.).

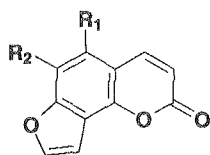
7. FURANOCUMARINAS Y FOTOTOXICIDAD

La capacidad que poseen diversas especies vegetales, indígenas o exóticas, de provocar hiperpigmentación cutánea transitoria se conoce desde hace mucho tiempo: se cree que el zumo del *Ammi visnaga* L. (Apiaceae) era utilizado por los Egipcios para suprimir las manifestaciones del vitíligo y que la medicina ayurvédica empleaba, con el mismo fin, las semillas de una *Psoralea* (Fabaceae). Se sabe también que estas espe-

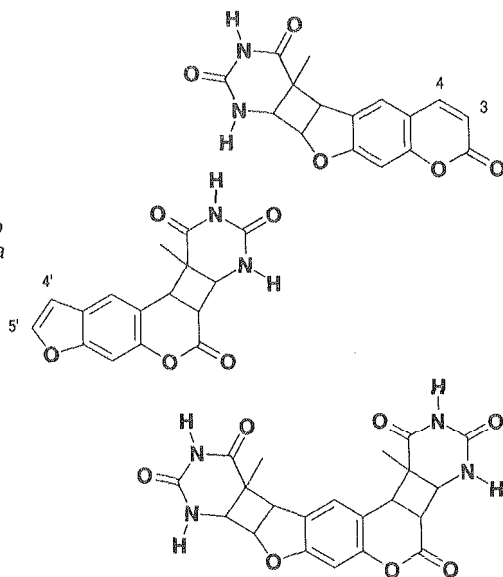
cies (y otras) pueden ser el origen de una dermatitis aguda, a veces acompañada por la formación de vesículas que evolucionan, por coalescencia, en anchas ampollas. En numerosos casos, aparece a continuación una hiperpigmentación que puede persistir mucho tiempo (dermatitis de berloque). En ausencia de tratamiento específico, conviene establecer un tratamiento sintomático (compresas frías, ocasionalmente corticoides). Estos accidentes cutáneos son la expresión de una fototoxicidad: se producen siempre después de un contacto con la planta o el producto, seguido de exposición a la luz solar; se favorecen con la humedad.



$R_1 = R_2 = H$: psoraleno
 $R_1 = OCH_3$, $R_2 = H$: bergapteno
 $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$: xantotoxina



$R_1 = R_2 = H$: angelicina
 $R_1 = R_2 = OCH_3$: pimpinelina



Los constituyentes fototóxicos, comunes a todas estas especies, son furanocumarinas lineales: psoraleno, bergapteno (= 5-metoxipsoraleno = 5-MOP) y xantotoxina (= xantotoxol = 8-MOP); las furanocumarinas angulares solo son débilmente fototóxicas (pimpinellina, angelicina). Se ha demostrado que las furanocumarinas pueden dar lugar a cicloadiciones sobre los carbonos C-3, C-4 y/o C-4', C-5' con las bases pirimídicas del DNA. Estas cicloadiciones pueden ser mono- o bifuncionales y, en este último caso, formar enlaces cruzados entre los pares de bases de los ácidos nucleicos y, de este modo, inducir lesiones en el genoma. Es posible que estas propiedades guarden relación con la fototoxicidad cuyo mecanismo no está definido todavía: explican mejor las propiedades mutagénicas y cancerogénicas.

● Principales especies involucradas

Todas pertenecen, al menos en lo que concierne a las especies europeas y a excepción de la higuera, *Ficus carica* L. (Moraceae), bien a la familia de las Apiaceae o bien a la de las Rutaceae.

Se trata normalmente de especies cultivadas que pueden producir dermatitis en agricultores o en empleados en industrias de transformación. Por ello se consideran fototóxicas por contacto: angélica, apio, perejil y numerosas especies del género *Citrus*. A veces se habla de otras especies, ya sea porque se encuentran formando parte de nuestro entorno natural (por ejemplo el acanto, *Heracleum sphondylium* L., la pastinaca, *Pastinaca sativa* L., o la ruda, *Ruta graveolens* L.), o porque se cultivan con fines ornamentales como, por ejemplo, las variedades hortícolas del fresnillo o fraxinela (la zarza ardiente de la Biblia, *Dictamnus albus* L.) o el acanto del Cáucaso (*Heracleum mantegazzianum* Sommier & Levier). Como es lógico, existen los mismos riesgos de fototoxicidad con los productos utilizados en dermatología, perfumería, o fórmulas cosméticas y que contienen en su formulación furanocumarinas o aceites esenciales de *Citrus* (especialmente los que se preparan a base de bergamota). Los riesgos de fototoxicidad tras ingestión son muy limitados: no obstante precaución con el apio que puede ser, verdad es que raramente, origen de manifestaciones fototóxicas, principalmente en pacientes tratados simultáneamente con PUVAterapia.

● Otras cumarinas tóxicas

Algunas cumarinas biosintetizadas por hongos inferiores son tóxicas: así ocurre con las aflatoxinas cancerígenas. Estas toxinas policíclicas, que provienen biosintéticamente de un decaacetato, se elaboran por diversas cepas de *Aspergillus* que se desarrollan, si lo permiten las condiciones de temperatura y humedad, durante el almacenamiento de materias vegetales, especialmente de cacahuets. Debe verificarse con atención su ausencia en productos destinados a la alimentación animal (tortas) y humana (aceite, leche, mantequilla).

Este tema sobrepasa los límites fijados en la presente obra, por lo que debe recurrirse a los numerosos artículos y monografías aparecidos sobre las micotoxinas.

8. APLICACIONES DE LAS FURANOCUMARINAS

A. Aplicaciones medicinales

Las propiedades fotodinámicas del bergapteno y de la xantotoxina les hacen aplicables en PUVAterapia: tratamiento fotoquimioterápico de la psoriasis y de otras afecciones dermatológicas. Esta técnica consiste en la administración, generalmente por vía oral, de furanocumarina (0,6 mg/kg de 8-metoxipsoraleno o 1,2 mg/kg de 5-metoxipsoraleno) y, dos o tres horas más tarde, proceder a una exposición a la radiación de una lámpara UV que emita en la zona de longitudes de onda UV largas (320-380 nm). Las exposiciones a las radiaciones, que son en principio de corta duración (1-3 J/cm²), van aumentando progresivamente hasta 6-8 J/cm², en general con 3 sesiones por semana; en psoriasis comunes se obtienen resultados normalmente satisfactorios con una veintena de sesiones. Se pueden realizar tratamientos locales (ej.: en caso de insuficiencia hepática), pero deben llevarse a cabo con la máxima prudencia. La PUVAterapia está contraindicada en embarazadas y en niños, en casos de afección.

ciones cutáneas que se agraven con el sol y en casos de insuficiencia renal o cardíaca. Esta terapéutica no está desprovista de riesgos: trastornos digestivos (8-MOP), sequedad cutánea, fotosensibilización (prurito, quemaduras, de ahí la necesidad de evitar las sobreexposiciones: vestidos envolventes, pantallas) y, más tardíamente, envejecimiento acelerado del cristalino (llevar gafas durante y en las horas siguientes al tratamiento), envejecimiento cutáneo y problemas de pigmentación. Cuando se utiliza durante mucho tiempo, la PUVAterapia aumenta el riesgo de aparición de cánceres: estudios recientes confirman que puede inducir carcinoma espinocelular así como melanoma, muchos años después del inicio del tratamiento. Sin embargo, los especialistas estiman que la PUVAterapia sigue siendo útil, especialmente en caso de psoriasis *extendida* (considerando la calidad de vida que procura a los sujetos tratados) con las reservas de: limitar el número de indicaciones procedentes, no tratar (salvo excepciones) a sujetos jóvenes y fototipos claros, tener en cuenta los tratamientos anteriores y asegurar el control del número de sesiones y las dosis dadas (máximo 1.500 J/cm² acumuladas).

B. Otras aplicaciones: productos cosméticos

Productos naturales como el aceite esencial de bergamota han sido utilizados durante mucho tiempo como fotodinamizantes en los productos solares. Aumentan el número de melanocitos e incrementan la producción por ellos de melanina; de este modo aseguran una mejor protección frente a las radiaciones ultravioletas. Sin embargo, su utilización en productos para el bronceado y en productos cosméticos no está exenta de riesgos: la aparición de manifestaciones relacionadas con la fototoxicidad no es excepcional. Esta reacción fototóxica viene influenciada por numerosos factores: tipo de piel, hidratación de la misma, intervalo del tiempo transcurrido entre la aplicación de los productos que contienen furanocumarinas y la irradiación, duración y frecuencia de las radiaciones. Un factor determinante en la aparición de dermatitis es el vehículo utilizado: para una misma dosis, las disoluciones oleosas (o las emulsiones aceite/agua) no inducen reacciones, mientras que las disoluciones alcohólicas favorecen la penetración y provocan fototoxicidad.

La implicación demostrada de las furanocumarinas en la génesis de cánceres cutáneos ha llevado a preguntarse sobre el fundamento de su utilización*^(pág. 275) en cremas solares y otros productos. Desde hace algunos años los fabricantes han limitado voluntariamente el contenido en furanocumarinas de sus productos a 15 ppm y, en 1995, el CAPT (Comité europeo para la adaptación al progreso tecnológico) ha propuesto que se establezca una directiva para que todo producto solar que contenga una cantidad de psoraleno superior a 1ppm se retire del mercado.

Nota: 3-aril- y 4-aril-cumarinas

Las 3-arilcumarinas son, biosintéticamente, isoflavonoides (consultar este término, pág. 343). El origen biosintético de las 4-aril-cumarinas no se conoce todavía: no son derivados de un ácido cinámico 2-hidroxilado ni de isoflavonoides. Parece ser que se forman, como los neoflavenos, por condensación de un 1-fenilpropano y un areno pro-

cedente de la condensación de un poliacetato. Se les denomina a menudo «neoflavonoides» y se tratarán posteriormente teniendo en cuenta su origen biosintético mixto.

9. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Casley-Smith, J.R., Morgan, R.G. et Piller, N.B. (1993). Treatment of Lymphedema of the Arms and Legs with 5,6-Benzo-[α]-pyrone, *New Engl. J Med.*, **329**, 1158-1163.
- Estévez-Braun, A. et González, A.G. (1997). Coumarins, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 465-475.
- Ghosh, P., Markin, R.S. et Sorrell, M.F. (1997). Coumarin-induced Hepatic Necrosis, *Am. J. Gastroenterol.*, **92**, 348-349.
- Hoult, J.R.S. et Payá, M. (1996). Pharmacological and Biochemical Actions of Simple Coumarins : Natural Products with Therapeutic Potential, *Gen. Pharmac.*, **27**, 713-722.
- O'Kennedy, R. et Thornes, R.D. (1997). Coumarins - Biology, Applications and Mode of Action, Wiley, Chichester.

Meliloto

- Puschner, B., Galey, F.D., Holstege, D.M. et Palazoglu, M. (1998). Sweet Clover Poisoning in Dairy Cattle in California, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **212**, 857-859.

Visnaga

- Rauwald, H.W., Brehm, O. et Odenthal, K.-P. (1994). The Involvement of a Ca^{2+} Channel Blocking Mode of Action in the Pharmacology of *Ammi visnaga* Fruits, *Planta Med.*, **60**, 101-105.
- Durate, J., Vallejo, I., Perez-Vizcaino, F., Jimenez, R., Zarzuelo, A. et Tamargo, J. (1997). Effects of Visnadine on Rat Isolated Vascular Smooth Muscles, *Planta Med.*, **63**, 233-236.

Furanocumarinas

- Béani, J.C. et Leccia, M.T. (1996). Puvathérapie. Accidents, surveillance, indications d'emploi, *Concours Med.*, **118**, 1191-1199.
- Diawara, M.M. et Trumble, J.T. (1997). Linear Furanocoumarins, in < Handbook of Plant and Fungal Toxicants », Felix D'Mello, J.P., éd., p. 175-189, CRC Press, Boca Raton.
- Lindelöf, B., Sigurgeirsson, B., Tegner, E., Larkö, O., Johannesson, A., Berne, B., Christensen, O.B., Andersson, T., Törngren, M., Molin, L., Nylander-Lundqvist, E. et Emtestam L. (1991). PUVA and Cancer: a Large-scale Epidemiological Study, *Lancet*, **338**, 91-93.
- McNeely, W. et Goa, K.L. (1998). 5-Methoxypsoralen. A Review of its Effects in Psoriasis and Vitiligo, *Drugs*, **56**, 667-690.
- Stern, R.S., Nichols, K.T. et Väkevå, L.H. (1997). Malignant Melanoma in Patients Treated for Psoriasis with Methoxsalen (Psoralen) and Ultraviolet A Radiation (PUVA), *New Engl. J. Med.*, **336**, 1041-1045; commentaire: Wolff, K., Should PUVA Be Abandoned ? *ibid.*, 1090-1091.

* Algunos fabricantes se acogen al concepto de fotoquimioprotección –la pantalla solar al 5-MOP melanoestimulante disminuye el tiempo de exposición al sol– para justificar el interés de sus productos. Cf. Chadwick C.A.; Potten, C.S., Cohen, A.J. y Young, A.R. (1994). The Time of Onset and Duration of 5-methoxypsoralen Fotochemoprotection from UVR– induced DNA Damage in Human Skin *Br. J. Dermatol.*, **131**, 483-494.

Lignanos, neolignanos y compuestos relacionados

1. Generalidades	277
2. Origen biosintético	280
3. Interés biológico de los lignanos	281
4. Drogas con lignanos y compuestos relacionados	283
podófilo	283
cardo María	287
<i>Schizandra</i>	288
chaparral	289
<i>Hypoxis</i>	290
5. Bibliografía	290

1. GENERALIDADES

En el momento actual de conocimientos, se pueden distinguir cuatro grupos de compuestos cuya formación implica la condensación de unidades fenilpropánicas: lignanos, neolignanos, «oligómeros» y norlignanos. Además, generalmente se unen a este grupo los lignoides o *lignanos híbridos*.

El término de lignano designa habitualmente compuestos cuyo esqueleto resulta del establecimiento de una unión entre los carbonos β de las cadenas laterales de dos unidades derivadas del 1-fenilpropano (unión 8-8').

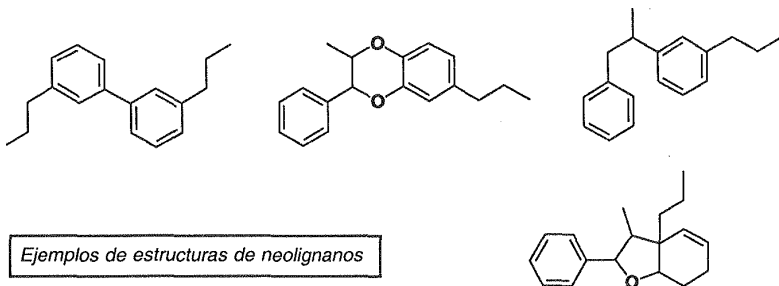
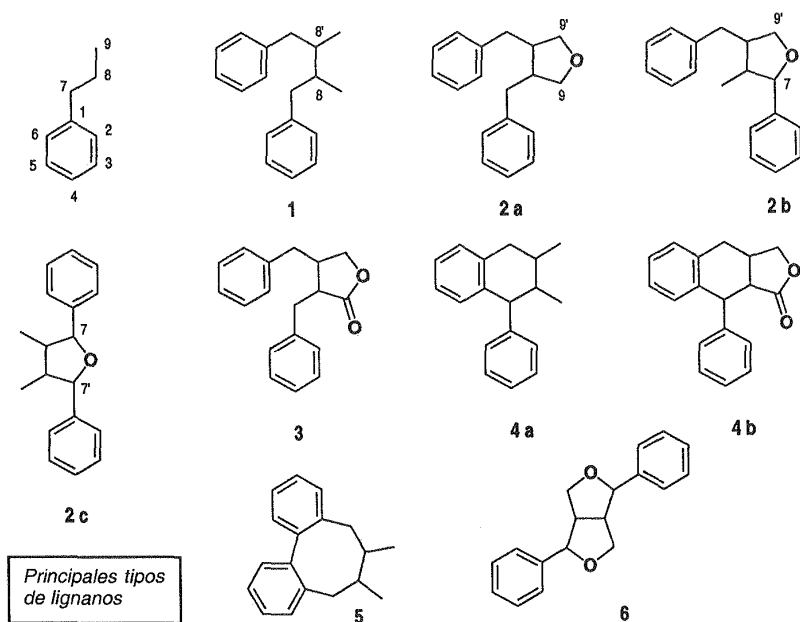
Los neolignanos son asimismo productos de condensación de unidades fenilpropánicas pero la unión, variable, implica como máximo a un solo carbono β (unión 8 - 3', 8 - 1', 3 - 3', 8 - O- 4'...).



Sylibum marianum L.

Con el impropio término de oligómeros, se designa a los lignanos o neolignanos que resultan de la condensación de dos a cinco unidades fenilpropánicas (ej.: sesqui- y dilignanós de las semillas de bardana, ácido litospermico).

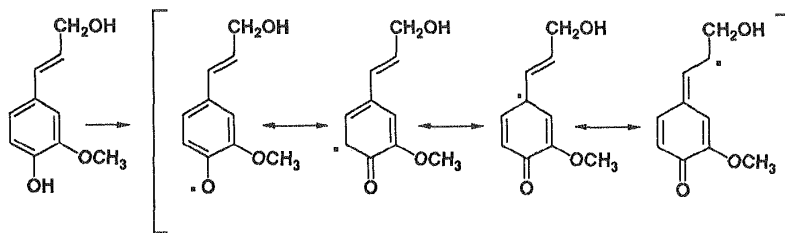
Los norlignanós, casi todos descritos en Gimnospermas, poseen un esqueleto en C₁₇. El último grupo se encuentra constituido por «lignoides» todavía llamados *lignanós híbridos*, denominación que resalta su origen biosintético mixto: flavanolignanós del cardo María o del *Hydnocarpus* sp., cumarinolignanós de diversas Simaroubaceae, xantolignanós como la kielcorina del hipérico.



En los lignanos propiamente dichos, se suelen distinguir seis grupos estructurales fundamentales. Los más simples son dibencilbutanos (enlace 8-8': **1**) que, por ciclación, pueden originar tres tipos de lignanos monofuránicos (ciclación 9-O-9', 7-O-9', o 7-O-7': **2 a - c**) y butirolactonas: **3**. La ciclación puede implicar un carbono aromático (arilnaftalenos: **4 a-b**) o dos (dibenzociclooctanos: **5**). La doble ciclación 7-O-7' y 9-O-9' conduce a los lignanos furanofuránicos: **6**.

En los neolignanos, las numerosas posibilidades de acoplamiento se traducen por una mayor diversidad estructural (ver tabla pág. 279).

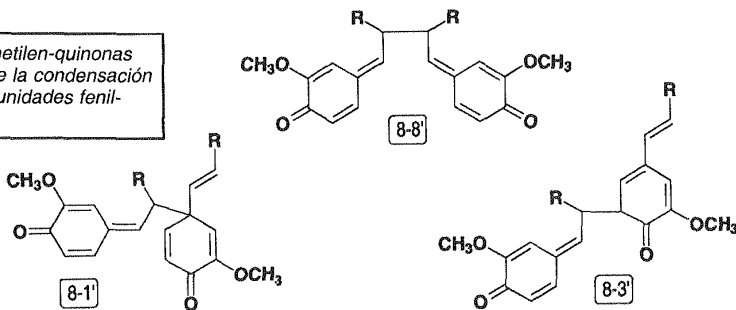
La distribución botánica de los lignanos es amplia: se han aislado varias centenas de compuestos a partir de unas setenta familias. En Gimnospermas, se encuentran localizados sobre todo en los leños, mientras que en Angiospermas se identifican en todos los tejidos. Los neolignanos parecen tener una distribución más restringida; son frecuentes especialmente en Magnoliales y Piperales, órdenes que se caracterizan por la presencia frecuente de propenil y alil fenoles.



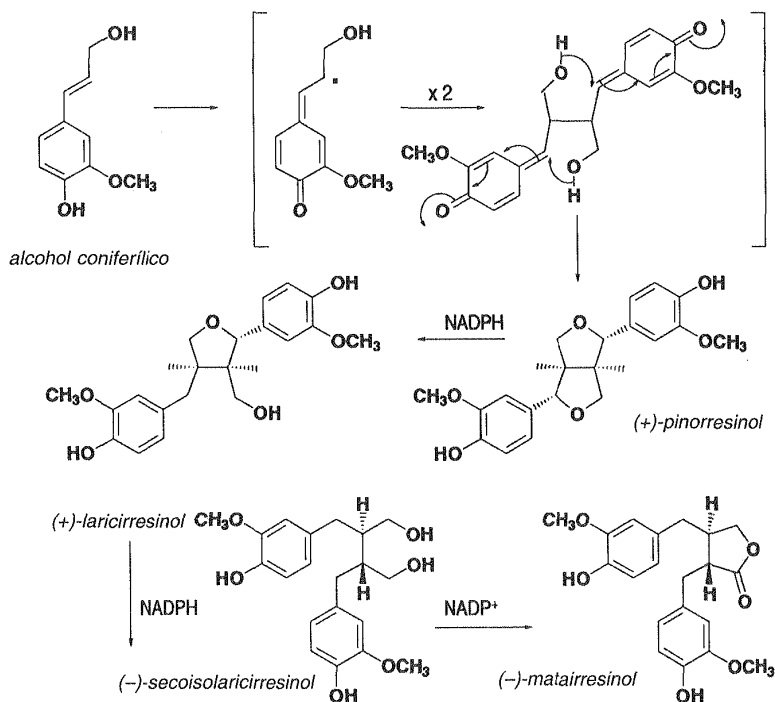
2. ORIGEN BIOSINTÉTICO

En la mayoría de los casos solo pueden presentarse hipótesis parcialmente verificadas ya que los datos experimentales son escasos. Como los lignanos son ópticamente activos, deben provenir de un acoplamiento estereoespecífico catalizado enzimáticamente (esto se ha demostrado en las *Forsythia* spp.). En teoría, se puede pensar que la

Ejemplos de metilen-quinonas
procedentes de la condensación
radicalaria de unidades fenil-
propanicas



oxidación de un precursor (por ejemplo el alcohol coniferílico, *cf.* esquema) conduce a la formación de un radical que puede encontrarse bajo cuatro formas mesoméricas lo que, en teoría, implica gran número de posibles acoplamientos entre los cuales hay cinco que se presentan con mayor frecuencia (8-8', 8-1', 8-3', 8-O-4', 3-3'). En el caso de los neolignan es posible, aunque no esté probado, que los radicales implicados en los acoplamientos deriven de alil- y propenilfenoles. Lógicamente, la condensación de dos radicales debe conducir a la formación de una metilenquinona que puede volverse a aromatizar induciendo, normalmente, una ciclación (ej.: furanofuranos, dihidrobenzofuranos). En numerosísimos casos, el intermediario se puede también hidroxilar.



Biogénesis de lignanos: ejemplo del matairesinol

3. INTERÉS BIOLÓGICO DE LOS LIGNANOS

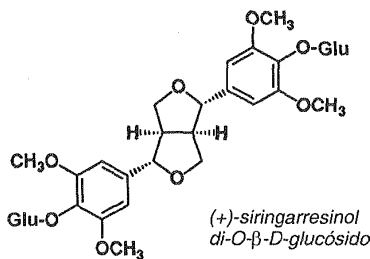
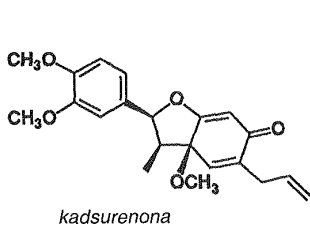
En las plantas, lignanos y neolignan juegan sin duda un importante papel en su defensa: se han descrito propiedades antibacterianas, antifúngicas y antinutritivas para numerosas moléculas de este grupo.

Aunque numerosos lignanos –ariltetrahidronaftalénicos y dibenzociclooctánicos sobre todo– poseen propiedades antimitóticas, únicamente los derivados hemisintéticos de la podofilotoxina se utilizan bajo el punto de vista terapéutico. Entre los compuestos relacionados con los lignanos, los flavanolignanos de los aquenios del cardo María le confieren propiedades hepatoprotectoras demostradas *in vitro* y en animal; por ello, entran a formar parte de la formulación de especialidades disponibles en Europa. Por otra parte, la medicina china utiliza diversas drogas con lignanos, especialmente los frutos de una *Schizandraceae* que contiene moléculas consideradas como hepatoprotectoras.

Otras moléculas, lignanos y neolignanos, poseen potencial interés en diversos terrenos: inhibición enzimática, sobre todo de la fosfodiesterasa del AMPc por el (+)-matairesinol o de la 5-lipoxigenasa y de la biosíntesis de leucotrienos por la justicidina E y sus análogos; actividad antiagregante plaquetaria del siringarresinol; actividad antagonista del calcio de la traquelogenina; actividad antihipertensiva del bis β -D-glucósido del (+)-pinorresinol; actividad antiviral de derivados del ácido nordihidroguaiarético (NDGA) y de diversos ciclolignanos naftalénicos o tetrahidronaftalénicos; potencialización de la actividad insecticida de las piretrinas por las furanofuranos del insaponificable del aceite de sésamo, etc.

En el grupo de los neolignanos, la kadsurenona aislada de los tallos de una planta china reputada como antialérgica y antirreumática y utilizada como tal en el sudoeste de China (*Haifengteng*, *Piper futokadsura* Sieb. & Zucc., Piperaceae) es un inhibidor específico del PAF (*Platelet Activating Factor*), mediador implicado sin duda en el choque anafiláctico, la inflamación o incluso en la respuesta alérgica. Inhibe la fijación del PAF a sus receptores situados a nivel de la membrana plaquetaria; inhibe igualmente la degranulación de los neutrófilos. Una actividad de este tipo también la inducen otros neolignanos y lignanos furanofuránicos (magnolina, aschantina).

Dentro de estas diversas actividades también se puede señalar que los nutriólogos atribuyen una creciente importancia a los lignanos y a sus metabolitos en el hombre (enterodiol, enterolactona). Disminuyen el riesgo cancerígeno sobre todo para la próstata, colon y mama. Su acción podría deberse a una interacción a nivel de receptores estrogénicos, a su actividad antioxidante y/o a una actividad inhibidora de la aromatasas.



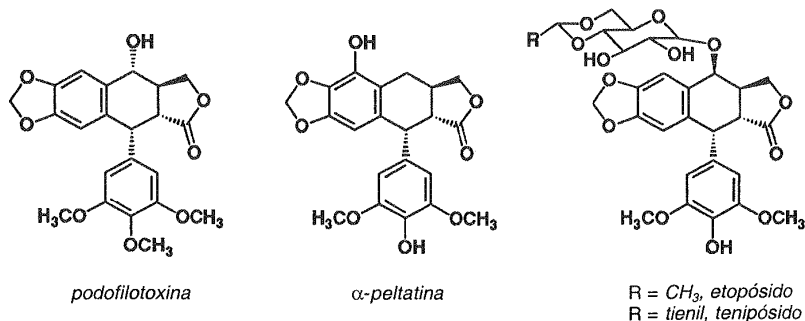
4. DROGAS CON LIGNANOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

● **PODOFILO**, *Podophyllum peltatum* L., Berberidaceae

La resina del rizoma de podofilo, utilizada tradicionalmente como laxante estimulante, constituye una fuente de podofilotoxina. Este lignano antimitótico se extrae a partir de diversas fuentes para ser transformado en derivados semi-sintéticos antineoplásicos, el tenipósido (DCI) y el etopósido (DCI). Las especialidades a base de podofilotoxina y de sus derivados se encuentran inscritas en la lista I. La podofilina, que ya no se incluye en la última edición de la Farmacopea, sigue estándolo en otras farmacopeas (ej.: Helvética VII).

La planta, la droga. Esta planta de pequeño tamaño, vivaz por su rizoma, posee un tallo aéreo de unos 30 cm, terminado en dos hojas opuestas palmatilobadas en cuya axila se encuentra insertada una flor, solitaria, trómera, blanca. Esta especie es espontánea en bosques húmedos y sombríos del este de los Estados Unidos y del Canadá. El rizoma, cortado en fragmentos marrón-rojizo (5-20 × 0,5 cm), presenta nudos sobre los cuales aparecen las cicatrices de inserción de los tallos aéreos y las de las raíces que son más pequeñas y numerosas. El examen microscópico pone en evidencia la presencia de células con resina, prismas de oxalato cálcico y granos de almidón. La morfología y, sobre todo, el tamaño de estos diferentes elementos permite diferenciar el *P. peltatum* del *P. hexandrum* (*vide infra*).

Composición química. La droga contiene entre un 3 y un 6% de resina. Conocida antiguamente con el nombre de *podofilina*, esta resina se puede obtener por disolución en agua, eventualmente acidificada, de un extracto alcohólico: la resina precipita, se recoge y se deseca. Los constituyentes principales de la resina son 1-ariltetrahidronaftalenos: podofilotoxina (20%), α - y β -peltatinas (5 y 10% respectivamente), desoxipodofilotoxina y derivados relacionados; algunos de estos compuestos se encuentran en forma de heterósidos. Todos los compuestos de la serie poseen un ciclo lactónico unido en *trans* en relación al ciclo adyacente. La estructura, muy rígida, es





Podophyllum peltatum L.

inestable: la epimerización a nivel del carbono C-2 (vía enolato) es inmediata en medio ligeramente alcalino. Los productos formados, con ciclos fusionados en *cis*, son estables pero prácticamente inactivos: así ocurre por ejemplo con la picropodofilotoxina. Se conocen también los *epi*-derivados, en los cuales la configuración del carbono C-4 se encuentra invertida (4-*S*).

Acción farmacológica. La podofilotoxina y las peltatinas inhiben el crecimiento de tumores experimentales inducidos en ratón. Su actividad se sitúa a nivel de los microtúbulos. La inhibición competitiva de la fijación de la colchicina sobre la tubulina indica que el mecanismo de acción es de la misma naturaleza: la podofilotoxina, veneno del huso, inhibe la polimerización de la tubulina y frena la división celular al principio de la metafase. La picropodofilotoxina es prácticamente inactiva; los glucósidos son menos activos que las geninas, pero sus efectos secundarios son menos marcados.

Los trabajos de síntesis y el estudio de las relaciones estructura actividad han permitido disponer de derivados semisintéticos que poseen notable actividad y efectos secundarios relativamente limitados. Se trata de productos demetilados en 4', que pertenecen a la serie *epi* y cuyo hidroxilo en C-4 forma parte de una unión heterosídica con una glucosa cuyos dos grupos hidroxilos (en C-4'' y en C-6'') se encuentran bloqueados por acetilación: tienilideno (tenipósido) o etilideno (etopósido). Estos derivados, al contrario que la podofilotoxina, son inactivos a nivel del acoplamiento de los microtúbulos pero detienen el ciclo celular al final de la fase S o al principio de la fase G₂ debido a su enlace con la topoisomerasa II, enzima necesario en el proceso de replicación del DNA.

La podofilotoxina es muy tóxica. Por ingestión (o por contacto cutáneo), provoca trastornos digestivos y, posteriormente, una encefalopatía y una neuropatía periférica sensitivo-motora acompañada de una gran toxicidad hematológica. A veces mortal, la intoxicación ocasiona normalmente trastornos en la marcha y otras secuelas neurológicas que pueden persistir varios meses.

Empleos. La resina se ha utilizado durante mucho tiempo como laxante y colagoga: formaba parte de la composición de las «pildoritas Carter para el hígado». Prácticamente ya no se utiliza más que para la extracción de la podofilotoxina, que se extrae normalmente de otra especie del género *Podophyllum*, *P. hexandrum* Royle (= *P. emodi* Wall.). Esta última especie, originaria del Himalaya, contiene entre 6 y 12% de resina en la cual la concentración de podofilotoxina se aproxima al 40%.

Empleos de la podofilotoxina:

- **en el tratamiento de condilomas externos.** Las preparaciones magistrales de podofilina, muy concentradas, han sido durante mucho tiempo las únicas utilizadas para este fin. Especialmente tóxicas y origen de intoxicaciones muy graves, han sido reemplazadas por una disolución alcohólica al 0,5% de podofilotoxina acondicionada en frascos de pequeño volumen (3,5 ml) y con tapón de seguridad. La eficacia de este producto (lista I), confirmada por ensayos clínicos, justifica la siguiente indicación: condilomas acuminados externos de superficie inferior a 4 cm², como alternativa a

otras terapéuticas (crioterapia, métodos quirúrgicos). Las propiedades antimitóticas de este lignano están absolutamente contraindicadas en el embarazo y lactancia; incluso en niños. En la mujer en edad de procrear, se debe prescribir un método eficaz de contracepción antes del inicio del tratamiento y durante toda su duración.

- *para la obtención de derivados semisintéticos* que se prescriben en el sector hospitalario y bajo estricta vigilancia médica.

- El etopósido, activo en monoquimioterapia, se prescribe normalmente en asociación en diversos protocolos de poliquimioterapia con las siguientes indicaciones: carcinomas embrionarios de testículo, cánceres bronquiales de pequeñas células –en cuyo caso aumenta el número de remisiones y la duración de la supervivencia– y de no pequeñas células, coriocarcinomas placentarios, cánceres de mama anteriormente tratados, linfomas malignos hodgkinianos y no hodgkinianos, leucemias agudas. El producto se encuentra disponible en disolución inyectable, así como en cápsulas destinadas a la vía oral. Dosis habituales: i.v., 50-150 mg/m²/día \times 1-3 días, en perfusión lenta después de dilución; *per os*: dosis dobles con la misma duración o dosis pequeñas diarias en algunos casos especiales (ej.: situaciones paliativas). Los principales efectos indeseables, proporcionales a la dosis, son de carácter hematológico: granulopenia, trombopenia. Los controles sanguíneos deben ser regulares y comenzar antes del principio del tratamiento. El producto se encuentra contraindicado en casos de embarazo y lactancia.

- Las indicaciones habituales del tenipósido son* la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos, los tumores cerebrales y de vejiga, las expansiones graves neoplásicas de ciertos tumores (mamas, ovarios). Puede utilizarse –en el sector hospitalario– en monoterapia de inducción de remisiones (30 mg/m²/día en ciclos de 5 días; 4-5 ciclos espaciados entre 10 y 21 días) o de entretenimiento (60 mg/m²/día una vez por semana, durante varios meses) así como en poliquimioterapias. La forma de utilización es una disolución en aceite de ricino polioxietilenado, que se diluye y administra, exclusivamente en perfusión. Como en el caso anterior, la toxicidad es hematológica; además, el excipiente puede inducir el riesgo de una reacción de tipo anafiláctico inmediata marcada por una deficiencia respiratoria aguda. En casos de extravasación, el tenipósido y el etopósido provocan necrosis tisular.

- Más recientemente, la industria farmacéutica ha puesto a disposición de la medicina una prodroga, el fosfato de etopósido. Contrariamente al etopósido, este derivado es hidrosoluble (liofilizado inyectable), lo que permite la utilización de disoluciones concentradas y de cortos tiempos de perfusión. Por acción de fosfatasa séricas, el producto se transforma rápidamente en etopósido.

El interés que se achaca a las posibilidades terapéuticas de los lignanos de tipo podofilotoxina se traduce –y continúa traduciéndose– por la síntesis y valoración de

* eran: la prohibición de comercialización de este producto se ha producido –en Francia– en junio de 1998.

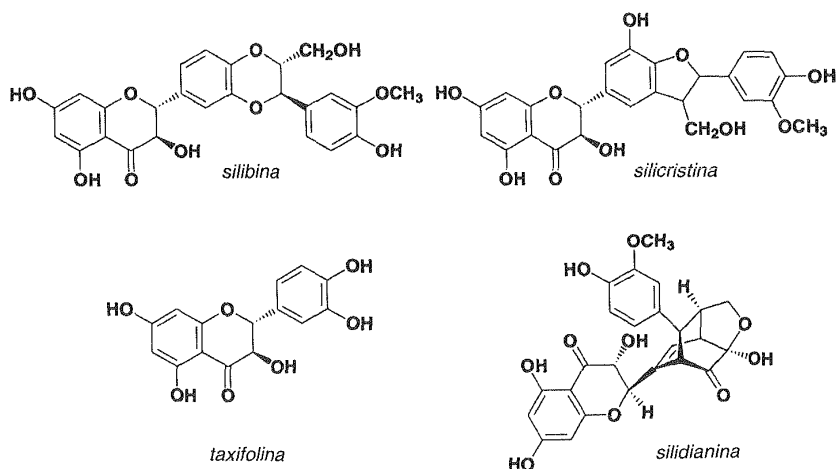
análogos estructurales, especialmente de derivados sustituidos en C-4 (ésteres, derivados aminados y arilaminados, azidas, etc.) y de aminoglucósidos. Algunos son en la actualidad objeto de ensayos clínicos (ej.: GL331, un derivado arilaminado en C-4 de la epipodofilotoxina).

● **CARDO MARÍA, *Silybum marianum* (L.) Gaertn., Asteraceae**

El fruto del cardo María, no oficial en Francia, se conoce por sus propiedades hepatoprotectoras debidas a los flavanolignanos. Está inscrito en la Farmacopea alemana (DAB 10).

La planta, la droga. El limbo de las hojas de esta especie bianual, marmolado de blanco a lo largo de las nerviaciones, se encuentra bordeado por dientes espinosos. Las flores, todas tubulosas, púrpuras, se encuentran reunidas en un capítulo terminal inserto en un involucre con brácteas externas espinosas. Esta planta es común en lugares incultos de Europa meridional, África septentrional y oeste de Asia. La droga se encuentra constituida por los achenios, negros, rugosos, rematados por un resto de corona floral con forma de escama cilíndrica amarillo claro.

Composición química. La droga contiene entre un 20-30% de lípidos, proteínas, azúcares, flavonoides: quercetol, taxifolina, eriodictiol, crisoeriol, etc. Los constituyentes responsables de la actividad son flavanolignanos que se aislaron inicialmente bajo la forma de una mezcla de productos de adición de un alcohol fenilpropánico, el alcohol coniferílico, y un 2,3-dihidroflavonol, la taxifolina. Esta mezcla, normalmente llamada *silimarina*, representa de un 1,5 a un 3% de la droga. La silibina, constituyente mayoritario de la mezcla, es un benzodioxano, mezcla 1:1 de dos diastereoisómeros (7''R, 8''R y



7''S, 8''S). Los demás constituyentes de la *silimarina* son la silidianina, un oxatriciclo-deceno que resulta de la cicloadición del alcohol coniferílico y la *o*-quinona derivada de la taxifolina, y la silicristina, de estructura dihidrobenzofuránica. En otras variedades (por ej.: en una variedad de flores blancas) estos productos pueden ir acompañados de derivados 3-desoxi de los regio-isómeros de la silibina (silandrina) y de la silidianina (silimonina).

Ensayos. La droga se puede identificar por sus caracteres microscópicos y por CCF (revelador, difenilborato de aminoetanol) y se puede determinar el contenido en flavanolignanos por espectrofotometría de los derivados obtenidos por reacción con la 2, 4-dinitrofenilhidrazina; también se puede recurrir a la CLAR.

Acción farmacológica. Numerosos trabajos experimentales intentan poner de manifiesto la actividad anti-hepatotóxica de la silimarina y de sus constituyentes: prevención de la toxicidad inducida por tetracloruro de carbono, galactosamina y otros tóxicos que actúan a nivel del parénquima hepático; efecto protector (ratón, vía i.v.) frente a los efectos nocivos de la faloidina administrada por vía parenteral (pero este efecto es únicamente parcial cuando los flavanolignanos se administran después de la faloidina). La silimarina, inhibidora de la peroxidación de los lípidos de membrana y antirradicalaria, inhibe a dosis bajas la formación de leucotrieno B₄ (células aisladas de Kupffer). Posee un efecto estabilizante de membrana y, en el caso de la toxina de las amanitas, interacciona por mecanismo competitivo con los receptores implicados en la captación de esta toxina. Por otra parte, estimula la RNA-polimerasa: el estímulo en la síntesis proteica aumenta la capacidad de regeneración del tejido hepático.

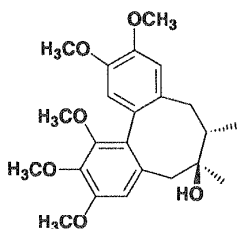
La eficacia clínica de la silimarina, difícil de establecer, varía según la naturaleza de la lesión hepática (crónica, viral, etc.). Se evalúa por test exploratorios de la función hepática (entre otros por transaminasas), esta actividad no es muy marcada y para manifestarse necesita duración prolongada del tratamiento. La silimarina parece que mejora la supervivencia en pacientes de cirrosis etílica. Desprovista de toxicidad aguda o crónica, la silimarina no induce prácticamente ningún efecto secundario (raramente, ligeros trastornos gastrointestinales). Se absorbe poco a nivel intestinal y su biodisponibilidad puede aumentar por la formación de complejos con la fosfatidilcolina (silípido).

Empleos. En Alemania y en otros países europeos, la silimarina o sus extractos valorados se proponen, *per os*, en casos de alteraciones tóxicas hepáticas y como coadyuvante en hepatopatías crónicas y cirrosis; una forma inyectable se emplea en casos de intoxicación por faloidina. En Francia, los fitomedicamentos a base de aquenios de cardo María se utilizan tradicionalmente, por vía oral, en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales digestivos atribuidos a un origen hepático [Note Expl., 1998]. La bajísima hidrosolubilidad de los flavanolignanos hace poco probable una actividad antihepatotóxica de las formas de tipo infusión (que se utilizan muy raramente).

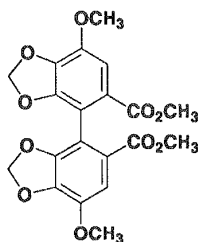
● **SEMILLA DE LOS CINCO SABORES**, Wuweizi, *Schizandra chinensis* (Turcz.) Baillon, Schizandraceae

La medicina tradicional china atribuye a los frutos de esta planta trepadora del Norte de China propiedades tónicas, antitusivas, estimulantes del SNC. Las semillas

contienen unos treinta compuestos lignoídicos con esqueleto dibenzociclooctánico: esquizandrina, gomisin A, B, C..., S, T, desoxiesquizandrina, etc. La experimentación animal demuestra que el extracto alcohólico obtenido a partir de la almendra de la semilla es anti-hepatotóxico: prevención de los cambios histopatológicos y del aumento de la alanina amino-transferasa (ALAT) inducido por intoxicación con tetracloruro de carbono o galactosamina. Los principales lignanos investigados actúan inhibiendo la peroxidación lipídica (muchos de ellos son antioxidantes efectivos *in vitro* y estimulantes de la actividad de la superóxido dismutasa y de la catalasa). El extracto etanólico de las semillas, así como un compuesto sintético, el DDB (o BDD = bifenildimetildicarboxilato), han sido evaluados en clínica y se utilizan (en China) en el tratamiento de hepatitis de etiología diversa. Según Tyler, la eficacia de la droga no se ha demostrado por lo que no debe recomendarse su empleo.



esquizandrina



BifenilDimetilDicarboxilato

● **CHAPARRAL**, *Larrea divaricata* Cav. subsp. *tridentata* (DC.) Felger & Lowe, Zygophyllaceae

El chaparral o *creosote bush* es un arbusto de las regiones áridas del sudoeste de Estados Unidos y México, cuyos tallos y hojas se encuentran recubiertos por una espesa capa de resina. Químicamente, las hojas se caracterizan por la presencia de flavonoides, triterpenos y lignanos, especialmente el ácido nordihidroguayarético (= NDGA*). Este diarilbutano tetrafenólico puede representar del 40 al 50% de la resina que recubre la hoja. El NDGA es un buen antioxidante. Por este motivo se ha utilizado hasta que estudios de toxicidad a largo y medio plazo realizados en roedores han demostrado una elevada frecuencia en la aparición de alteraciones renales. La reputación anticancerosa de este lignano –demostrada *in vitro*– no ha sido confirmada clínicamente.

Muy de moda en los Estados Unidos, la infusión de hojas parece que es beneficiosa en casos de catarro, gripe, diarrea y de infecciones urinarias; antioxidante, la droga

* Este lignano es uno de los constituyentes de la resina de guayaco (*Guaiacum officinale* L.), un árbol de pequeño tamaño de América central. La tintura de guayaco es un reactivo tradicional empleado para la detección de oxidasas y peroxidasas. El NDGA puede, en farmacología experimental, ser utilizado como inhibidor de la lipoxigenasa.

retrasa el envejecimiento. A falta de bases farmacológicas que confirmen estas actividades, el análisis bibliográfico demuestra que el chaparral –infusiones, cápsulas o comprimidos consumidos a dosis elevadas y durante varias semanas– han producido hepatopatías severas caracterizadas por ictericia, que a veces ha evolucionado a cirrosis y que en dos casos ha necesitado el tener que recurrir a trasplante. Esta droga ha sido también responsable de un caso de adenocarcinoma renal. Aunque estos casos son estadísticamente excepcionales la ausencia de pruebas que confirmen los efectos benéficos debe incitar a que no se utilice el chaparral. Por vía tópica, el contacto con esta planta (o con el NDGA) puede provocar dermatitis alérgicas.

● *Hypoxis rooperi* T. Moore, Hypoxidaceae

Las *hypoxis* son plantas herbáceas perennes con bulbo o rizoma tuberizado (la familia se encuentra cercana a las Amaryllidaceae) que se localizan sobre todo en el sur del continente africano. Algunas especies del género se utilizan en medicina popular, especialmente en casos de afecciones urinarias (África del Sur), de hipertrofia prostática (Malawi) cánceres (Caribe).

El bulbo de *H. rooperi* contiene un heterósido que la mayoría de los autores clasifican en el grupo de los norlignanos, el hipoxósido [= (1E)-1,5-bis(3'-hidroxi-4'-O-β-D-glucopiranosilfenil)pent-1-en-4-ino]. En presencia de β-glucosidasa, el hipoxósido se convierte en rooperol que, *in vitro*, es citotóxico. Un ensayo preliminar de este heterósido en el hombre ha mostrado que aparentemente carece de toxicidad.

En la actualidad el *H. rooperi* se utiliza en Alemania en forma de extracto que se propone para casos de hipertrofia benigna de próstata. La actividad atribuida a este extracto puede deberse a heterósidos de esteroides. La infusión del bulbo desecado se utiliza para esta misma indicación en África del Sur.

Caso particular: derivados del ácido litospermico

Estructuralmente, el ácido litospermico es un dihidrobenzofurano formado claramente por tres moléculas de ácido cafeico. Su estructura (y la de los «tetrameros» como la rabsósina) se relaciona con la de otro derivado cafeico, el ácido rosmarínico: nos ha parecido mucho más juicioso contemplar conjuntamente estos compuestos, que además se presentan en las mismas familias (Boraginaceae, Lamiaceae); [cf. ácidos fenoles, ortosifón, pág. 250].

5. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Ayres, D.C. et Loike, J.D. (1990). Lignans. Chemical, Biological and Clinical Properties, University Press, Cambridge.
- Davin, L.B. et Lewis, N.G. (1992). Phenylpropanoid Metabolism : Biosynthesis of Monolignols, Lignans and Neolignans, Lignins and Suberins, in «Phenolic Metabolism in Plants», (Stafford, H.A. et Ibrahim, R.K., eds.), p. 325-375, Plenum Press, New York.

- Ghisalberti, E.L. (1997). Cardiovascular Activity of Naturally Occurring Lignans, *Phytomedicine*, **4**, 151-166.
- Thompson, L.U., Seidl, M.M., Rickard, S.E., Orcheson, L.J. et Fong, H.H.S. (1996). Antitumorigenic Effect of a Mammalian Lignan from Flaxseed, *Nutr. Cancer*, **26**, 159-165.
- Ward, R. S. (1997). Lignans, Neolignans, and Related Compounds, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 43-74.

Podofilo

- Beutner, K.R. (1996). Podophyllotoxin in the Treatment of Genital Warts, *Curr. Probl. Dermatol.*, **24**, 227-232.
- Bonnez, W., Elswick, R.K., Bailey-Farchione, A., Hallahan, D., Bell, R., Isenberg, R., Stoler, M.H. et Reichman, R.C. (1994). Efficacy and Safety of 0,5 % Podofilox Solution in the Treatment and Suppression of Anogenital Warts, *Am. J. Med.*, **96**, 420-425.
- Imbert, T.F. (1998). Discovery of Podophyllotoxins, *Biochimie*, **80**, 207-222.
- Damayanthi, Y. et Lown, J.W. (1998). Podophyllotoxins : Current Status and Recent Developments, *Curr. Med. Chem.*, **5**, 205-252.
- Schacter, L. (1996). Etoposide Phosphate : What, Why, Where, and How ? *Seminars in Oncology*, **23**, suppl. 13, 1-7.
- Sackett, D.L. (1993). Podophyllotoxin, Steganacin and Combretastatin: Natural Products that Bind at the Colchicine Site of Tubulin, *Pharmac. Ther.*, **59**, 163-228.
- Wang, H.K., Morris-Natschke, S.L. et Lee, K.H. (1997). Recent Advances in the Discovery and Development of Topoisomerase Inhibitors as Antitumor Agents, *Med. Res. Rev.*, **17**, 367-725.

Cardo Maria

- Albrecht, M., Frerick, H., Kuhn, U. et Streng-Hesse, A. (1992). Die Therapie toxischer Leberschäden mit Legalon®, *Z. Klin. Med.*, **47**, 87-92.
- Dehmlow, C., Erhard, J. et de Groot, H. (1996). Inhibition of Kupffer Cell Functions as an Explanation for the Hepatoprotective Properties of Silibinin, *Hepatology*, **23**, 749-754.
- Morazzoni, P. et Bombardelli, E. (1995). *Silybum marianum* (*Cardus marianus*), *Fitoterapia*, **66**, 3-42.

Chaparral

- Batchelor, W.B., Heathcote, J. et Wanless, I.R. (1995). Chaparral-induced Hepatic Injury, *Am. J. Gastroenterol.*, **90**, 831-833.
- Smith, A.Y., Feddersen, R.M., Gardner, Jr., K.D. et Davis, Jr, C.J. (1994). Cystic Renal Cell Carcinoma and Acquired Renal Cystic Disease Associated with Consumption of Chaparral tea : a case report, *J. Urol.*, **152**, 2089-2091.
- Sheikh, N.M., Philen, R.M. et Love, L.A. (1997). Chaparral-associated Hepatotoxicity, *Arch. Intern. Med.*, **157**, 913-919.

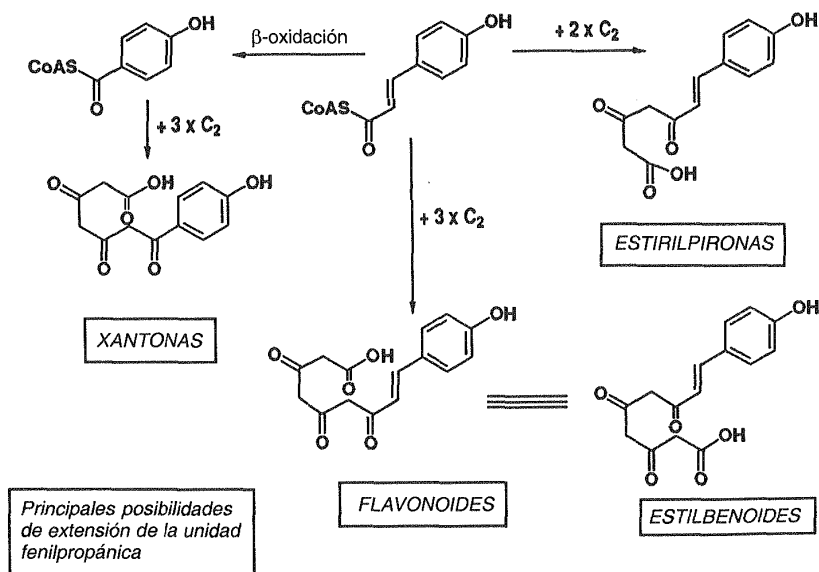
Hypoxis

- Albrecht, C.F., Theron, E.J. et Kruger, P.B. (1995). Morphological Characterisation of the Cell-growth Inhibitory Activity of Rooperol and Pharmacokinetic Aspects of Hypoxoside as an Oral Prodrug for Cancer Therapy, *S. Afr. Med. J.*, **85**, 853-860.
- Nicoletti, M., Galeffi, C., Messina, I. et Marini-Bettolo, G.B. (1992). Hypoxidaceae. Medicinal Uses and the Norlignan Constituents, *J. Ethnopharmacol.*, **36**, 95-101.

SIKIMATOS

drogas con derivados por extensión del fenilpropano

El alargamiento de compuestos de tipo Ar-C_3 por adiciones sucesivas de unidades dicarbonadas es un proceso frecuente en los vegetales: es el origen de las estililpironas ($\text{Ar-C}_3 + 2 \times \text{C}_2$), estilbenoides, flavonoides ($\text{Ar-C}_3 + 3 \times \text{C}_2$).



El mecanismo de adición de unidades dicarbonadas sobre la cadena lateral de los ácidos cinámicos es totalmente similar al proceso de alargamiento de los poliacetatos: la molécula iniciadora (el *starter*) se convierte en éster del coenzima A y los elementos dicarbonados se aportan bajo la forma, activada, de malonilcoenzima A.

En algunos casos, el iniciador sufre una β -oxidación previa, la adición es en este caso de tipo $\text{Ar-C}_1 + 3 \times \text{C}_2$. Se recurre a un mecanismo de este tipo para explicar la formación de la mayoría de las xantonas.

Las xantonas y los estilbenoides no se utilizan en terapéutica y el interés de las estilpironas es escaso por lo que el papel principal lo ocuparan los flavonoides, compuestos en C_{15} en los que dos núcleos bencénicos se encuentran unidos por una cadena de tres átomos de carbono, $\text{Ar-C}_3\text{-Ar}$, según un encadenamiento 1,3-diaril propano (flavonoides), 1,2-diaril propano (isoflavonoides) o 1,1-diaril propano (neoflavonoides).

Por motivos de comodidad y aunque su biosíntesis no sea estrictamente un proceso de alargamiento, se situará en esta parte del tratado a los diarilheptanoides y a las arilalcanonas, moléculas construidas sobre una o dos moléculas de un ácido fenilpropanoico, normalmente del ácido ferúlico.

Diarilheptanoides y arilalcanonas

Estos compuestos, curcuminoides, gingeroles y sus derivados, son específicos de diversos géneros de Zingiberaceae. Constituyen las sustancias colorantes de las cúrcumas y los principios picantes del jengibre. A lo largo de los últimos veinte años, numerosos estudios han demostrado que estos compuestos poseen actividad farmacológica.

● CÚRCUMA, *Curcuma domestica* Val. = *C. longa* L., Zingiberaceae

El rizoma de cúrcuma, principal constituyente de los *curries*, ha sido objeto de numerosos trabajos, sobre todo de científicos del subcontinente indio, que han determinado sus propiedades farmacológicas.

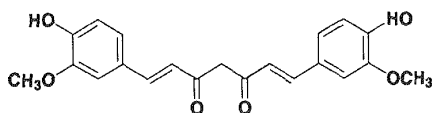
La planta, la droga. Vivaz por su rizoma, la cúrcuma posee grandes hojas vainadoras con limbo elíptico y penninervado. Las flores, amarillas, agrupadas en una espiga bracteada, poseen una corola con el pétalo posterior desarrollado, el androceo reducido a un estambre fértil y a estaminoides que forman un labelo petaloide, un gineceo con tres carpelos.

En la actualidad existen diversos cultivares que se cultivan de esta especie en la India, Sri Lanka, Indonesia, China, Jamaica. La mayor parte (80%) de la producción

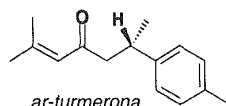
mundial proviene de la India, sobre todo de los estados que bordean el golfo de Bengala: Andhra Pradesh, Tamil Nadu, Orissa. Los rizomas, recogidos después de desecadas las partes aéreas, privados de sus raíces, cocidos en agua ocasionalmente carbonatada, desecados al sol o —lo que acorta el proceso— en desecadores, después se pulen mecánicamente para eliminar restos de raíces, escamas y capas superficiales.

La cúrcuma comercial normalmente está constituida por rizomas primarios ovalados («bulbos», «cúrcuma redonda») y/o por rizomas secundarios alargados («dedos», «cúrcuma larga»). Estos poseen una superficie gris y estriada, de diámetro próximo a 1 cm. Su corte es neto, amarillo rojizo, olor aromático, sabor cálido y un poco amargo.

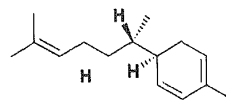
Composición química. Rico en almidón (45 -55%), la droga contiene arabinogalactanas (ukonanas) y entre 25 y 60 ml/kg de un aceite esencial con sesquiterpenos monocíclicos: hidrocarburos (zingibereno, β - y δ -curcumeno, *ar*-curcumeno) y, sobre todo, derivados oxigenados: turmerona, *S*-(+)-*ar*-turmerona, curlona, α - y γ -atlantonas. Se señala también la presencia de derivados monoterpénicos. Los sesquiterpenos (bisabolanos y germacranos) se encuentran también en la oleoresina y los diversos extractos que son, en general, más ricos en *ar*-turmerona que el aceite esencial (la hidrodestilación podría producir la aromatización). Los principios colorantes de la droga son curcuminoides. Estas moléculas, estructuralmente emparentadas a un diarilheptano, se encuentran en cantidades muy variables según el cultivar y pueden llegar a alcanzar hasta un 8%. El compuesto mayoritario (50-60%) es la curcumina = (*E,E*)-1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona. Los demás pigmentos ponderalmente importantes son el feruloil-(4-hidroxicinamoil)-metano (o demetoxicurcumina) y el bis-(4-hidroxicinamoil)-metano (o bisdemetoxicurcumina). Se encuentran acompañados por dihidrocurcumina [1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-hepteno-3,5-diona].



curcumina



ar-turmerona



(-)-zingibereno

Propiedades farmacológicas. La actividad anti-inflamatoria de la curcumina ha sido demostrada tanto en inflamación aguda (edema plantar por carragenina en rata, $DE_{50} = 2,1$ mg/kg vía i.p. 48 mg/kg *per os*) como con modelos de inflamación crónica (artritis por formol, granulomas). El mecanismo de acción no está bien explicado: inhibición del aumento de la actividad de enzimas lisosomales, actividad sobre la síntesis de prostaglandinas, interferencia en la respuesta de los granulocitos a estímulos relacionados con el proceso inflamatorio. Algunas observaciones realizadas en la India en el hombre, resaltan el posible interés como anti-inflamatorio de esta molécula, que se

El mecanismo de adición de unidades dicarbonadas sobre la cadena lateral de los ácidos cinámicos es totalmente similar al proceso de alargamiento de los poliacetatos: la molécula iniciadora (el *starter*) se convierte en éster del coenzima A y los elementos dicarbonados se aportan bajo la forma, activada, de malonilcoenzima A.

En algunos casos, el iniciador sufre una β -oxidación previa, la adición es en este caso de tipo $\text{Ar-C}_1 + 3 \times \text{C}_2$. Se recurre a un mecanismo de este tipo para explicar la formación de la mayoría de las xantonas.

Las xantonas y los estilbenoides no se utilizan en terapéutica y el interés de las estilpironas es escaso por lo que el papel principal lo ocuparan los flavonoides, compuestos en C_{15} en los que dos núcleos bencénicos se encuentran unidos por una cadena de tres átomos de carbono, $\text{Ar-C}_3\text{-Ar}$, según un encadenamiento 1,3-diaril propano (flavonoides), 1,2-diaril propano (isoflavonoides) o 1,1-diaril propano (neoflavonoides).

Por motivos de comodidad y aunque su biosíntesis no sea estrictamente un proceso de alargamiento, se situará en esta parte del tratado a los diarilheptanoides y a las arilalcanonas, moléculas construidas sobre una o dos moléculas de un ácido fenilpropanoico, normalmente del ácido ferúlico.

Diarilheptanoides y arilalcanonas

Estos compuestos, curcuminoides, gingeroles y sus derivados, son específicos de diversos géneros de Zingiberaceae. Constituyen las sustancias colorantes de las cúrcumas y los principios picantes del jengibre. A lo largo de los últimos veinte años, numerosos estudios han demostrado que estos compuestos poseen actividad farmacológica.

● CÚRCUMA, *Curcuma domestica* Val. = *C. longa* L., Zingiberaceae

El rizoma de cúrcuma, principal constituyente de los *curries*, ha sido objeto de numerosos trabajos, sobre todo de científicos del subcontinente indio, que han determinado sus propiedades farmacológicas.

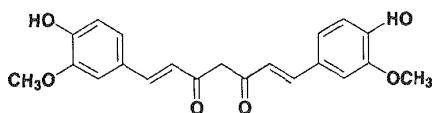
La planta, la droga. Vivaz por su rizoma, la cúrcuma posee grandes hojas vainadoras con limbo elíptico y penninervado. Las flores, amarillas, agrupadas en una espiga bracteada, poseen una corola con el pétalo posterior desarrollado, el androceo reducido a un estambre fértil y a estaminoides que forman un labelo petaloide, un gineceo con tres carpelos.

En la actualidad existen diversos cultivares que se cultivan de esta especie en la India, Sri Lanka, Indonesia, China, Jamaica. La mayor parte (80%) de la producción

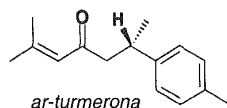
mundial proviene de la India, sobre todo de los estados que bordean el golfo de Bengala: Andhra Pradesh, Tamil Nadu, Orissa. Los rizomas, recogidos después de desecadas las partes aéreas, privados de sus raíces, cocidos en agua ocasionalmente carbonatada, desecados al sol o —lo que acorta el proceso— en desecadores, después se pulen mecánicamente para eliminar restos de raíces, escamas y capas superficiales.

La cúrcuma comercial normalmente está constituida por rizomas primarios ovalados («bulbos», «cúrcuma redonda») y/o por rizomas secundarios alargados («dedos», «cúrcuma larga»). Estos poseen una superficie gris y estriada, de diámetro próximo a 1 cm. Su corte es neto, amarillo rojizo, olor aromático, sabor cálido y un poco amargo.

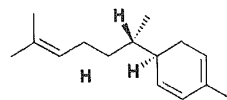
Composición química. Rico en almidón (45 -55%), la droga contiene arabinogalactanas (ukonanas) y entre 25 y 60 ml/kg de un aceite esencial con sesquiterpenos monocíclicos: hidrocarburos (zingibereno, β - y δ -curcumeno, *ar*-curcumeno) y, sobre todo, derivados oxigenados: turmerona, *S*-(+)-*ar*-turmerona, curlona, α - y γ -atlantonas. Se señala también la presencia de derivados monoterpénicos. Los sesquiterpenos (bisabolanos y germacranos) se encuentran también en la oleoresina y los diversos extractos que son, en general, más ricos en *ar*-turmerona que el aceite esencial (la hidrodestilación podría producir la aromatización). Los principios colorantes de la droga son curcuminoides. Estas moléculas, estructuralmente emparentadas a un diarilheptano, se encuentran en cantidades muy variables según el cultivar y pueden llegar a alcanzar hasta un 8%. El compuesto mayoritario (50-60%) es la curcumina = (*E,E*)-1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona. Los demás pigmentos ponderalmente importantes son el feruloil-(4-hidroxicinamoil)-metano (o demetoxicurcumina) y el bis-(4-hidroxicinamoil)-metano (o bisdemetoxicurcumina). Se encuentran acompañados por dihidrocurcumina [1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-hepteno-3,5-diona].



curcumina



ar-turmerona



(-)-zingibereno

Propiedades farmacológicas. La actividad anti-inflamatoria de la curcumina ha sido demostrada tanto en inflamación aguda (edema plantar por carragenina en rata, $DE_{50} = 2,1$ mg/kg vía i.p. 48 mg/kg *per os*) como con modelos de inflamación crónica (artritis por formol, granulomas). El mecanismo de acción no está bien explicado: inhibición del aumento de la actividad de enzimas lisosomales, actividad sobre la síntesis de prostaglandinas, interferencia en la respuesta de los granulocitos a estímulos relacionados con el proceso inflamatorio. Algunas observaciones realizadas en la India en el hombre, resaltan el posible interés como anti-inflamatorio de esta molécula, que se

encuentra aparentemente desprovista de efectos secundarios. La droga posee una marcada actividad a nivel del parénquima hepático: el extracto hidro-alcohólico previene la citotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono *in vivo* en ratones e *in vitro* de cultivos de hepatocitos de rata. Se constata también una actividad a nivel estomacal: el extracto etanólico (0,5 g/kg, rata) es antiulceroso y citoprotector (aunque la curcumina a dosis elevada es ulcerogénica).

Empleos. Los cultivos más ricos en curcumina (ej.: Allepey > 6,5%) son los más apreciados como colorantes alimenticios (la cúrcuma se denomina a veces «azafrán de las Indias»). La curcumina es un colorante atóxico autorizado (E₁₀₀) termoestable, poco sensible a variaciones de pH; se utiliza tanto el polvo de rizoma, como la oleoresina, como extractos y disoluciones de curcumina de contenido variable, a veces adsorbidos sobre hidrocoloides. La curcumina comercial contiene al menos un 90% de curcumina (en general 95%). Los demás cultivares (ej.: Madrás, 3,5%) constituyen una especie muy apreciada: la cúrcuma, el coriandro y otras especias son elementos principales del curry (o carry) que también puede contener guindilla, jengibre, mostaza, alholva, etc. La industria agroalimentaria utiliza asimismo la oleoresina.

En farmacia, el rizoma de cúrcuma puede formar parte de la composición de fitomedicamentos que poseen las siguientes indicaciones: empleados tradicionalmente 1° como colerético o colagogo; 2° en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos funcionales de origen hepático; 3° para estimular el apetito [Note Expl., 1998, vía oral]. La Comisión E alemana indica empleos del mismo tipo, pero precisa que la obstrucción de vías biliares constituye una contraindicación.

● TEMOE-LAWAQ, *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., Zingiberaceae

El temoe-lawaq, muy próximo botánicamente a la cúrcuma, es una especie cultivada de Indonesia. El rizoma se corta después de la recolección, presentándose la droga en rodajas delgadas. Contiene almidón (30-40%), un aceite esencial (hasta 120 ml/ kg) que, como el extracto alcohólico, es rico en sesquiterpenos: zingibereno, *ar*-curcumenol, (*R*)-(-)-xanthorizol, turmeronas, bisacuronas, bisacumol, bisacurol, etc. Los curcuminoides (1-2%) se encuentran representados por la curcumina, su derivado monodemetoxilado y sus derivados di-, hexa- y octahidrogenados. Análogos monofenólicos y no fenólicos se han aislado en Tailandia a partir de rizomas.

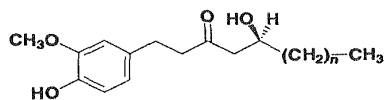
Remedio tradicional en el sudeste asiático, la droga es un reputado colerético y colagogo y se utiliza con este fin: en Alemania la Comisión E admite su utilización en casos de trastornos digestivos, precisando que la obstrucción de vías biliares constituye una contraindicación y que la utilización prolongada puede producir irritación gástrica.

● JENGIBRE, *Zingiber officinalis* Roscoe, Zingiberaceae

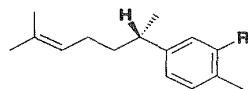
Esta especie, oficial en algunos países (ej.: BP 1988, droga entera y pulverizada) y ampliamente consumida en países anglosajones, se utiliza en las medicinas tradicionales orientales, sobre todo en casos de trastornos digestivos.

La planta, la droga. El jengibre posee características botánicas muy similares a las de la cúrcuma: planta herbácea vivaz de gran tamaño, con hojas lanceoladas, densas inflorescencias con brácteas laterales envolventes, flores verde pálido con labelo púrpura. Originario de la India, el jengibre se cultiva en India, China, y en todo el sudeste asiático (Indonesia, Filipinas, etc.), en África tropical (Nigeria). El rizoma se encuentra ramificado en un solo plano. El aspecto de la droga varía según el modo de preparación: jengibre gris (*coated*) con superficie rugosa, jengibre blanco (*uncoated*, *scraped*) con superficie lisa, jengibre preparado (*preserved*). El corte es fibroso y granuloso, posee olor aromático y sabor cálido y picante. La droga ha sido objeto de una normativa (NF V 32-080). La determinación del contenido en principios picantes se realiza por CLAR y se encuentra también normalizada (ISO 13685 [1997]).

Composición química. El rizoma, muy rico en almidón (60%), contiene proteínas, lípidos (10%), entre 10 y 25 ml/ kg de aceite esencial y una resina. La composición del aceite esencial varía de manera importante según el origen geográfico. Los elementos principales –hidrocarburos sesquiterpénicos representan del 30 al 70% del aceite esencial– son constantes: (–)-zingibereno, (+)-*ar*-curcumeno, (–)- β -sesquifelandreno, *E,E*- α -farneseno, β -bisaboleno que se encuentran acompañados por aldehídos (citral) y alcoholes monoterpénicos que existen en parte (en la droga fresca) bajo forma de heterósidos. Los constituyentes responsables del sabor muy marcado de la droga son 1-(3'-metoxi-4'-hidroxi-fenil)-5-hidroxi-alcan-3-onas. Conocidos con el nombre de [3-6], [8], [10] y [12]-gingeroles, estos compuestos poseen una cadena lateral de longitud variable, respectivamente con 7-10, 12, 14 ó 16 carbonos que van acompañados por sus cetonas correspondientes, por gigerdiones, esteroides y en la droga seca, por productos de deshidratación (shogaoles). Se constata también la presencia de diterpenos labdánicos, galanolactona y derivado dialdehídico. Recientemente a partir de drogas chinas se han aislado diarilheptanoides cíclicos.



gingeroles ($n=1-4, 6, 8, 10$)



$R=H$, *ar*-curcumeno
 $R=OH$, xantorrizol

Propiedades farmacológicas. El rizoma de jengibre es una droga que se utiliza en India y China desde tiempos remotos. Experimentalmente, la oleoresina es hipocolesterolemizante (roedores), el [6]-gingerol es colagogo (rata, vía i.p.) y el [8]-gingerol es hepatoprotector (prevención de la toxicidad del tetracloruro de carbono sobre hepatocitos de rata). El extracto acetónico y el zingibereno son, en rata, antiulcerosos. La droga posee actividad antiinflamatoria y algunos autores han intentado precisar su actividad y la de algunos de sus constituyentes sobre la producción de prostaglandinas y leucotrienos (autores indios informan de los efectos benéficos de la droga en pacientes afectados de reumatismos).



***Zingiber officinale* Roscoe**

Diversos estudios realizados en el hombre intentan demostrar las propiedades antieméticas del jengibre. La mayoría de los ensayos demuestran una actividad superior a la del placebo en la prevención de cinetosis, náuseas postoperatorias, náuseas debidas al embarazo (en dosis habituales de 1 g por día). Los resultados de estos ensayos divergen especialmente en lo relacionado con el posible interés del jengibre en la disminución de la frecuencia de náuseas consecutivas a una intervención quirúrgica ginecológica bajo anestesia general (pero el anestésico utilizado y la terapia analgésica empleada en los estudios publicados no son comparables). Estos resultados contrastados son aún más difíciles de comparar ya que los productos utilizados no están estandarizados (cápsulas de polvo [¿?] de jengibre). La actividad antiemética, que no es de origen central, se debe a efectos directos sobre el sistema digestivo*: en ratón, la estimulación de la motilidad gastrointestinal por el extracto acetónico (75 mg/kg), por el [6]-shogaol (2,5 mg/kg) o por los gingeroles es comparable a la de la metoclopramida (10 mg/kg). Otros autores han puesto de manifiesto la ausencia de efectos, en hombres sanos, del polvo de jengibre sobre la velocidad del vaciado gástrico. Un dato al menos parece ser unánime: la droga no es tóxica por lo que no produce efectos secundarios.

Empleos. Desde hace 25 siglos el rizoma de jengibre ha sido utilizado en la formulación de un elevadísimo número de remedios tradicionales orientales (China, Japón). En Francia se utiliza poco, aunque muy recientemente se ha inscrito en la lista de plantas susceptibles de formar parte de la composición de fitomedicamentos que tengan un dossier de AMM «abreviado» [Note Expl., 1998]; puede reivindicar la siguiente indicación: tradicionalmente utilizada en la prevención de cinetosis. En Alemania, donde el polvo del rizoma se utiliza para trastornos digestivos y para la prevención de cinetosis (2 g/día), la Comisión E le atribuye propiedades espasmolíticas en animal y, en el hombre, efectos antiemético, inotropo cardíaco positivo y estimulante del peristaltismo intestinal y de las secreciones salivares y gástricas. La Comisión precisa, sin justificación, que no se debe utilizar el jengibre en la prevención de náuseas del embarazo. Newall *et al.** precisan que, a su modo de ver, las dosis que sobrepasan ampliamente las cantidades utilizadas en los alimentos no deben ser tomadas durante el embarazo y lactancia.

● OTRAS ZINGIBERACEAE

Otras *Curcuma* como *C. aromatica* Salisb. o *C. zedoaria* (Christm.) Roscoe (= zedoaira) así como especies pertenecientes al género *Alpinia* (ej.: *Alpinia galanga* [L.] Sw. o jengibre de Siam, *A. officinarum* Hance o galanga de China) poseen, en sus países de origen, aplicaciones medicinales semejantes. Contienen una oleorresina con

* Pero algunas náuseas se deben a una estimulación vestibular.

** Newall, C.A., Anderson, L.A. y Phyllipson, J.D. (1996). Herbal Medicines. A Guide for Healthcare Professionals, The Pharmaceutical Press, Londres.

sesquiterpenos oxigenados (guayanos, germacranos). En Alemania, las autoridades competentes autorizan la utilización de la galanga en casos de dispepsias y pérdida de apetito, pero no autorizan el de la zedoaira.

Curcuma angustifolia Roxb. es una fuente de fécula (*arrow-root* de la India).

Las semillas de cardamomo (especialmente las de *Elettaria cardamomum* (L.) Maton var. *minuscule* Burkill, BP 1988) se utilizan como aromatizantes. Estas semillas, como las de la variedad *major* Twaites y las de numerosas especies de *Amomum* de la India (*A. aromaticum* Roxb.) y de Indonesia (*A. compactum* Sol. ex. Maton, *A. maximum* Roxb.), son especies utilizadas, entre otras cosas, en los *curries* y en otras mezclas. Las semillas de algunas *Aframomum* también son especias: este es el caso de las semillas del paraíso (= malagueta = semillas de Guinea = *A. melegueta* Schumann) de África occidental o el cardamomo de Madagascar (*A. angustifolium* [Sonn.] Schumann).

Estilbenoides

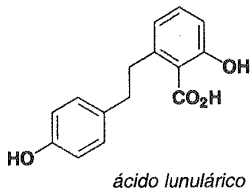
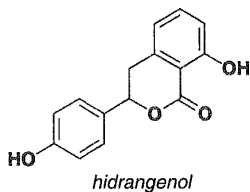
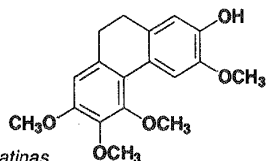
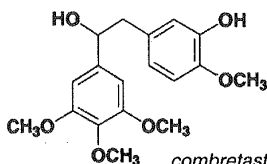
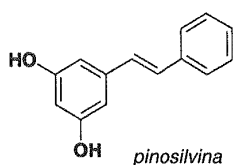
Suelen agruparse bajo esta denominación –creada para resaltar el parentesco biogenético con los flavonoides– a los compuestos fenólicos que poseen dos núcleos bencénicos separados por un puente etano o eteno, es decir, bibencilos y estilbenos, así como a los productos relacionados biosintéticamente: fenantrenos*, 9,10-dihidrofenantrenos, fenildihidroisocumarinas.

Los estilbenos, generalmente *E*, pueden ser libres o heterosídicos a veces poliméricos. Se encuentran en numerosas familias de vegetales superiores. Los bibencilos y sus derivados, característicos de Hepáticas, son escasos en vegetales superiores en los que van acompañados por los derivados fenantrénicos correspondientes (Orchidaceae, Combretaceae, Dioscoreaceae) o por estilbenos (por ej., en los pinos).

Estos compuestos, que a veces son fitoalexinas pueden, en algunos casos, ser reguladores del crecimiento. A menudo son antifúngicos y antimicrobianos: los indios de América del Norte utilizaban numerosos musgos (*Bryum*, *Mnium*, *Polytrichum*) en el tratamiento de heridas, quemaduras y otras afecciones cutáneas. Su interés farmacológico es muy limitado; inhibición de la tromboxano-sintetasa por el ácido lunulárico, inhibición de la 5-lipoxigenasa y de la calmodulina por los bis-(bibencilos) lineales y cíclicos de las *Marchantia*, *Reboulia*, *Radula* y de otras Bryophytas, propiedades citostáticas de estos mismos bis-(bibencilos) y de otras estructuras relacionadas bibencílicas y *cis*-etilbélicas aisladas de *Combretum* sudafricanos.

El *trans*-resveratrol es una fitoalexina característica de las vides (*Vitis vinifera*). Experimentos *in vitro* y observaciones realizadas en animal, le han atribuido un efecto pro-

* Los compuestos fenantrénicos que provienen de la degradación de alcaloides o los relacionados con quinonas no se encuentran aquí incluidos.



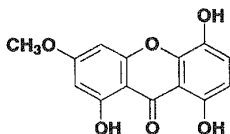
ector de la arteriosclerosis. Antioxidante, inhibe la agregación plaquetaria desencadenada por el ADP y la síntesis de eicosanoides (tromboxano A2 y leucotrienos). La significación clínica de estos datos no se ha establecido todavía. (Ver nota de la pág. 384).

Xantonas

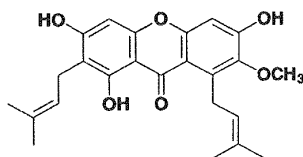
Las geninas o los *O*-heterósidos poseen una distribución restringida a unas pocas familias (sobre todo las Clusiaceae y Gentianaceae) mientras que las *C*-glucosil xantonas son mucho más frecuentes (habiéndose identificado en una veintena de familias).

Generalmente las xantonas se forman por ciclación de las benzofenonas que resultan de la adición de unidades dicarbonadas (de hecho del malonilCoA) sobre un precursor en C_6-C_1 , *i.e.* un ácido benzoico proveniente del fraccionamiento de un ácido cinámico. La biosíntesis de las *C*-glucosil xantonas es análoga a la de los flavonoides.

En lo relativo a las propiedades biológicas de estas moléculas, se hará constar que las de esta serie (geninas 1,3,5,8-tetrasustituidas) son inhibidoras de monoamino oxidasas (MAO A y en menor medida, MAO B), estimulantes del SNC. Algunas



bellidifolina



mangostina

xantonas son fungicidas y potentes antibacterianas, varias inhiben la agregación plaquetaria y otras, como la mangostina, son antiinflamatorias.

Aunque algunas plantas utilizadas en la actualidad contienen xantonas, no se ha podido demostrar que la actividad que se reconoce tradicionalmente a estas drogas pueda atribuirse a dichos principios (raíz de genciana, sumidad florida de centaurea: ver drogas con iridoides).

Estirilpironas

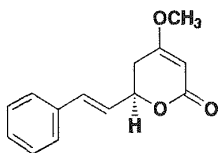
● KAVA (o kawa), *Piper methysticum* Forst. f., Piperaceae

El término de kava designa una bebida preparada a partir de los órganos subterráneos de una pimienta psicoestimulante, *P. methysticum*, que crece en las islas de la Polinesia occidental (Nueva Guinea-Papua, Tonga, Samoa, Fidji, Vanuatu) hasta Tahití. Este arbusto dioico perenne con hojas cordiformes no fructifica: se propaga por vía vegetativa. Decaploide y estéril, proviene de una especie silvestre con la que a veces se confunde: *P. wichmannii* C. DC.

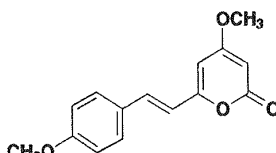
El kava se prepara tradicionalmente sumergiendo en agua fragmentos de cepas y raíces, pulverizadas o machacadas –lo que facilita la emulsión de las partículas de resina y origina una preparación más activa–. La bebida así obtenida se consume desde hace siglos en ceremonias rituales descritas ya por J. Cook en 1785. Esta bebida ritual –continúa desempeñando un papel cultural importante en esta región del mundo– induce una sensación de bienestar.

Los principios activos de la droga son α -pironas mono- o bi-insaturadas, sustituidas por un grupo estirilo o fenetilo, asimismo sustituido (metoxilo, metilendioxilo) o no: yangonina, (+)-metisticina, (+)-dihidrometisticina, (+)-kavaína, (+)-dihidro-kavaína, yangonina, demetoxiyangonina, y productos minoritarios (dehidrokavaína, 7,8-dihidroyangonina, 10- y 11-metoxiyangoninas, etc.). El contenido en resina varía del 3 al 20% según los cultivares y la localización (cepas, raíces laterales) y su composición varía según el quimiotipo.

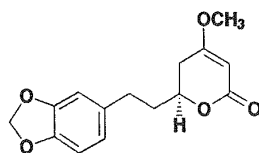
El kava, sus extractos, la fracción liposoluble, la dihidrokavaína (DHK), la dihidrometisticina (DHM) y otras pironas han sido objeto de numerosos estudios



kavaína



yangonina



dihidrometisticina

farmacológicos. Las pironas inducen el sueño en los roedores (*per os*) y son sedantes en roedores, gatos y conejos. Provocan asimismo una relajación muscular y algunos de ellos son anticonvulsivantes (estricnina, electrochoque). Ligeramente anestésicas locales, las kavapironas (DHK, DHM) son analgésicas. El extracto acuoso y la fracción liposoluble disminuyen la motilidad espontánea pero la sedación inducida por el extracto acuoso (débil) no va acompañada por la pérdida de tono muscular. La resina induce sueño pero no el extracto acuoso (ratones, vía i.p.). Las modificaciones en el EEG, observadas en gato, permiten suponer que el kava y la kavaína inducen sueño por actuación a nivel de estructuras límbicas.

Al menos tres ensayos realizados en el hombre establecen que el extracto de kava es más eficaz que un placebo en pacientes que sufren angustias no psicóticas. El periodo de latencia es corto y un tratamiento prolongado no induce dependencia. No se han señalado efectos secundarios importantes*. Para algunos autores germánicos, el kava podría constituir una alternativa a los antidepresivos tricíclicos y a las benzodiazepinas en el tratamiento de diversos estados de ansiedad.

Una quincena de especialidades a base de extractos estandarizados (*i.e.* 35 a 120 mg de kavapironas) se encuentran actualmente comercializadas en Alemania; se proponen en el tratamiento de trastornos del sueño y ansiedad.

BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

Hostettmann, K. et Hostettmann, M. (1989). Xanthones, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 1, Plant Phenolics », p. 493-508, Academic Press, Londres.

Cúrcuma

Claeson, P., Pongprayoon, U., Sematong, T., Tuchinda, P., Reutrakul, V., Soontornsaratune, P. et Taylor, W.C. (1996). Non-phenolic Linear Diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*: a Novel Type of Topical Anti-inflammatory Agents. Structure- activity Relationship, *Planta Med.*, **62**, 236-240.

Commandeur, J.N.M. et Vermeulen, N.P.E. (1996). Cytotoxicity and Cytoprotective Activities of Natural Compounds. The Case of Curcumin, *Xenobiotica*, **26**, 667-680.

Masuda, T., Isobe, J., Jitoe, A. et Nakatani, N. (1992). Antioxidative Curcuminoids from Rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza*, *Phytochemistry*, **31**, 3645-3647.

Jengibre

Arfeen, Z., Owen, H., Plummer, J.L., Ilsley, A.H., Sorby-Adams, R.A.C. et Doecke, C.J. (1995). A Double-blind Randomized Controlled Trial of Ginger for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting, *Anaesth. Intens. Care*, **23**, 449-452.

* Se sabe que el consumo exagerado de kava puede producir trastornos neurológicos (Spillane, P.K., Fischer, D.A. y Cutrie, B.J. (1997). Neurological Manifestations of Kava Intoxication, *Med. J. Aust.*, **167**, 172-173 y ref. citadas). También se pueden observar trastornos debidos a una interacción con benzodiazepinas: Almeida, J.C. y Grimsley, E.W. (1996). Coma from the Health Food Store: Interaction between Kava and Alprazolam, *Ann. In. Med.*, **125**, 940-941.

- Kiuchi, F., Iwakami, S., Shibuya, M., Hanaoka, F. et Sankawa, U. (1992). Inhibition of Prostaglandin and Leukotriene Biosynthesis by Gingerols and Diarylheptanoids, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 387-391.
- Kikuzaki, H. et Nakatani, N. (1996). Cyclic Diarylheptanoids from Rhizomes of *Zingiber officinale*, *Phytochemistry*, **43**, 273-277.
- Phillips, S., Ruggier, P. et Hutchinson, S.E. (1993). *Zingiber officinalis* (Ginger) - An Antiemetic for Day Case Surgery, *Anaesthesia*, **48**, 715-717 ; commentaire : Lumb, A.B., *ibid.*, 1118.
- Nishimura, O. (1996). Identification of the Characteristic Odorants in Fresh Rhizomes of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) Using Aroma Extract Dilution Analysis and Modified Multidimensional Gas Chromatography-Mass Spectroscopy, *J Agric. Food Chem.*, **43**, 2941-2945.

Estilbenoides

- Jang, M., Cai, L., Udeani, G.O., Slowing, K.V., Thomas, C.F., Beecher, C.W.W., Fong, H.H.S., Farnsworth, N.R., Kinghorn, A.D., Mchta, R.G., Moon, R.C. et Pezzuto, J.M. (1997). Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes, *Science*, **275**, 218-220.
- Kopp, P. (1998). Resveratrol, a Phytoestrogen Found in Red Wine. A Possible Explanation for the Conundrum of the 'French Paradox' ? *Eur. J Endocrinol.*, **138**, 619-620.
- Soleas, G.J., Diamandis, E.P. et Goldberg, D.M. (1997). Resveratrol : A Molecule whose Time has Come? and Gone ? *Clin. Biochem.*, **30**, 91-113.

Xantonas

- Iinuma, M., Tosa, H., Tanaka, T., Asai, F., Kobayashi, Y., Shimano, R. et Miyauchi, K.-I. (1996). Antibacterial Activity of Xanthones from Guttiferaceous Plants against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 861-865.

Kava

- Boonen, G. et Häberlein, H. (1998). Influence of Genuine Kavapyrone Enantiomers on the GABA_A Binding Site, *Planta Med.*, **64**, 504-506, voir aussi Boonen *et al.*, *ibid.*, 507-510.
- Lebot, V., Merlin, M. et Lindstrom, L. (1992). Kava - The Pacific Drug, Yale University Press, New Haven.
- Lebot, V. et Levesque, J. (1996). Genetic Control of Kavalactone Chemotypes in *Piper methysticum* Cultivars, *Phytochemistry*, **43**, 397-403.
- Singh, Y.N. et Blumenthal, M. (1997). Kava - An Overview, *HerbalGram*, (39), 33-55.
- Voiz, H.-P. et Kieser, M. (1997). Kava-kava Extract WS 1490 *versus* Placebo in Anxiety Disorders - A Randomized Placebo-controlled 25-week Outpatient Trial, *Pharmacopsychiatry*, **30**, 1-5.

Flavonoides

1. Introducción	306
2. Distribución, localización.	307
3. Estructura química y clasificación	308
A. Flavonas, flavonoles	308
B. Flavanonas y dihidroflavonoles	309
C. Biflavonoides	310
D. Chalconas, auronas	310
E. Heterósidos flavonóidicos	310
F. Caso particular: C-heterósidos	312
4. Origen biosintético	312
5. Propiedades físico-químicas, extracción, caracterización, valoración	314
6. Propiedades biológicas	317
7. Empleo de drogas con flavonoides.	321
8. Utilización de los flavonoides en terapéutica	321
9. Principales flavonoides comercializados	323
citroflavonoides	323
rutósido	324
10. Drogas que deben parte de su actividad a los flavonoides	325
ginkgo	325
pasiflora	329
tomillo, manzanilla romana	331
milenrama	333
cola de caballo	336
Aspalathus	339
11. Bibliografía	339
Isoflavonoides (343), <i>Derris</i>	346
Neoflavonoides (348), <i>Calophyllum</i>	349

- Kiuchi, F., Iwakami, S., Shibuya, M., Hanaoka, F. et Sankawa, U. (1992). Inhibition of Prostaglandin and Leukotriene Biosynthesis by Gingerols and Diarylheptanoids, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 387-391.
- Kikuzaki, H. et Nakatani, N. (1996). Cyclic Diarylheptanoids from Rhizomes of *Zingiber officinale*, *Phytochemistry*, **43**, 273-277.
- Phillips, S., Ruggier, P. et Hutchinson, S.E. (1993). *Zingiber officinalis* (Ginger) - An Antiemetic for Day Case Surgery, *Anaesthesia*, **48**, 715-717 ; commentaire : Lumb, A.B., *ibid.*, 1118.
- Nishimura, O. (1996). Identification of the Characteristic Odorants in Fresh Rhizomes of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) Using Aroma Extract Dilution Analysis and Modified Multidimensional Gas Chromatography-Mass Spectroscopy, *J Agric. Food Chem.*, **43**, 2941-2945.

Estilbenoides

- Jang, M., Cai, L., Udeani, G.O., Slowing, K.V., Thomas, C.F., Beecher, C.W.W., Fong, H.H.S., Farnsworth, N.R., Kinghorn, A.D., Mchta, R.G., Moon, R.C. et Pezzuto, J.M. (1997). Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes, *Science*, **275**, 218-220.
- Kopp, P. (1998). Resveratrol, a Phytoestrogen Found in Red Wine. A Possible Explanation for the Conundrum of the 'French Paradox' ? *Eur. J Endocrinol.*, **138**, 619-620.
- Soleas, G.J., Diamandis, E.P. et Goldberg, D.M. (1997). Resveratrol : A Molecule whose Time has Come? and Gone ? *Clin. Biochem.*, **30**, 91-113.

Xantonas

- Iinuma, M., Tosa, H., Tanaka, T., Asai, F., Kobayashi, Y., Shimano, R. et Miyauchi, K.-I. (1996). Antibacterial Activity of Xanthones from Guttiferaceous Plants against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 861-865.

Kava

- Boonen, G. et Häberlein, H. (1998). Influence of Genuine Kavapyrone Enantiomers on the GABA_A Binding Site, *Planta Med.*, **64**, 504-506, voir aussi Boonen *et al.*, *ibid.*, 507-510.
- Lebot, V., Merlin, M. et Lindstrom, L. (1992). Kava - The Pacific Drug, Yale University Press, New Haven.
- Lebot, V. et Levesque, J. (1996). Genetic Control of Kavalactone Chemotypes in *Piper methysticum* Cultivars, *Phytochemistry*, **43**, 397-403.
- Singh, Y.N. et Blumenthal, M. (1997). Kava - An Overview, *HerbalGram*, (39), 33-55.
- Voiz, H.-P. et Kieser, M. (1997). Kava-kava Extract WS 1490 *versus* Placebo in Anxiety Disorders - A Randomized Placebo-controlled 25-week Outpatient Trial, *Pharmacopsychiatry*, **30**, 1-5.

Flavonoides

1. Introducción	306
2. Distribución, localización.	307
3. Estructura química y clasificación	308
A. Flavonas, flavonoles	308
B. Flavanonas y dihidroflavonoles	309
C. Biflavonoides	310
D. Chalconas, auronas	310
E. Heterósidos flavonóidicos	310
F. Caso particular: C-heterósidos	312
4. Origen biosintético	312
5. Propiedades físico-químicas, extracción, caracterización, valoración	314
6. Propiedades biológicas	317
7. Empleo de drogas con flavonoides.	321
8. Utilización de los flavonoides en terapéutica	321
9. Principales flavonoides comercializados	323
citroflavonoides	323
rutósido	324
10. Drogas que deben parte de su actividad a los flavonoides	325
ginkgo	325
pasiflora	329
tomillo, manzanilla romana	331
milenrama	333
cola de caballo	336
Aspalathus	339
11. Bibliografía	339
Isoflavonoides (343), <i>Derris</i>	346
Neoflavonoides (348), <i>Calophyllum</i>	349

1. INTRODUCCIÓN

Los flavonoides *lato sensu* son pigmentos casi universales en los vegetales. Casi siempre hidrosolubles, son responsables de la coloración de las flores, frutos y a veces de las hojas. Así ocurre con los flavonoides amarillos (chalconas, auronas, flavonoles amarillos), con los antocianósidos rojos, azules o violetas. Si no son directamente visibles, contribuyen a la coloración por su papel de copigmentos: así ocurre con las flavonas y flavonoles incoloros que copigmentan y protegen a los antocianósidos. En algunos casos, la zona de absorción de la molécula se sitúa en el ultravioleta próximo: la «coloración» se percibe únicamente por los insectos que se sienten así eficazmente atraídos y guiados hacia el néctar y obligados por lo tanto a asegurar el transporte del polen que condiciona la supervivencia de la especie vegetal. Los flavonoides se encuentran también en la cutícula foliar y en las células epidérmicas de las hojas, asegurando así la protección de los tejidos contra los efectos nocivos de las radiaciones ultravioletas.

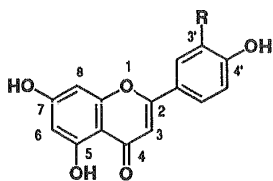
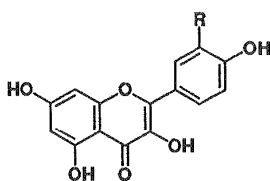
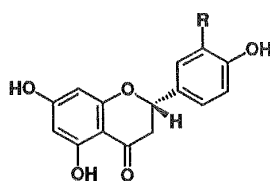
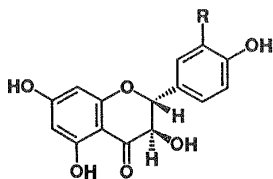
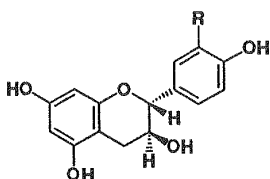
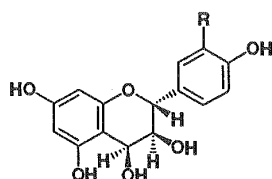
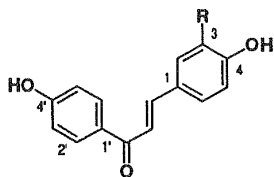
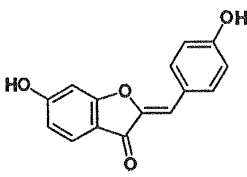
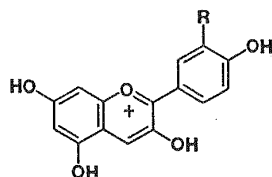
Todos los flavonoides —más de 4.000— poseen un origen biosintético común y, por este motivo, un mismo elemento estructural básico, a saber un encadenamiento 2-fenilcromano*. Se pueden reagrupar en una docena de clases según el grado de oxidación del núcleo piránico central, que puede estar abierto y vuelto a ciclar en una estructura furánica (dihidrofuranona):

- 2-fenilbenzopirilios, *i.e.* antocianos;
- 2-fenilcromonas;
 - flavonas, flavonoles y sus dímeros,
 - flavanonas y dihidroflavonoles (derivados 2,3-dihidrogenados);
- 2-fenilcromanos;
 - flavanos,
 - flavan-3-oles, flavan-3,4-dioles**;
- chalconas y dihidrochalconas (se encuentra abierto el ciclo piránico);
- 2-bencilidencumaranonas (= auronas).

Algunos autores aplican indistintamente el término de flavonoide a todos estos compuestos. Aunque efectivamente se puede —dada la homogeneidad estructural— hablar de flavonoides *lato sensu* para este amplio conjunto de sustancias, es preferible, teniendo en cuenta su comportamiento y sus propiedades particulares, separar los derivados flavánicos, antocianósidos e isoflavonoides y conservar el término de flavonoides (*stricto sensu*) para las flavonas, flavonoles, sus derivados 2,3-dihidrogenados, sus dímeros y los flavonoides «amarillos», auronas y chalconas.

* La migración del fenilo da lugar a 3-fenilcromano, estructura básica de los *isoflavonoides* que de manera voluntaria se han separado del grupo y tratado independientemente (pág. 343).

** Las estructuras oligoméricas y poliméricas, *i.e.* los proantocianidoles son, junto con los poliésteres gálicos de la glucosa y sus derivados, taninos.

**FLAVONAS***R* = H, apigenol*R* = OH, luteolol**FLAVONOLES***R* = H, kaenferol*R* = OH, quercetol**FLAVANONAS***R* = H, naringetol*R* = OH, eriodictiol**DIHIDROFLAVONOLES***R* = H, dihidrokaenferol*R* = OH, dihidroquercetol**FLAVAN-3-OLES***R* = H, afzelecol*R* = OH, catecol**FLAVAN-3,4-DIOLES***R* = H, leucopelargonidol*R* = OH, leucocianidol**CHALCONAS***R* = H, isoliquiritigenina*R* = OH, buteína**AURONAS***hispidol***ANTOCIANIDOLES***R* = H, pelargonidol*R* = OH, cianidol**2. DISTRIBUCIÓN, LOCALIZACIÓN**

Distribución. La presencia de flavonoides en las Algas no se ha demostrado hasta el momento. Aunque son frecuentes en Bryophytas (Musgos y Hepáticas), se trata de flavonoides *stricto sensu*, mayoritariamente de *O*- y *C*-heterósidos de flavonas y de derivados *O*-urónicos. En Pteridophytas no es mayor la variedad estructural de flavonoides, las Psylotales y Selaginellales se caracterizan por la presencia de biflavonoides, las Equisetales por la de proantocianoides. Los *O*-heterósidos de flavonoles dominan en los Helechos que, según algunos autores, elaboran asimismo chalconas o proantocianoides. En Gymnospermas, los proantocianoides son bastante constantes y se observa la presencia, en Cycadales y Coniferales (a excepción de Pinaceae) de biflavonoides, ausentes en Gnetales; la distribución de estos compuestos y de heterósidos de flavonas y flavonoles que los acompañan varía netamente, en este

caso, en función del órgano (leño, corteza, hojas). La diversidad estructural de flavonas es máxima en Angiospermas: así una treintena de tipos de flavonoides se han podido identificar en las Asteraceae.

Numerosos autores se han encargado de relacionar la distribución de estas moléculas con los distintos sistemas taxonómicos propuestos por los sistemáticos contemporáneos*: en líneas generales no están en desacuerdo con las tendencias evolutivas establecidas para estos sistemas. Esto permite incluso, sobre todo en el caso de las Dicotiledóneas, la construcción de un filograma bastante coherente entre grupos que han conservado gran cantidad de caracteres ancestrales y otros más evolucionados.

Localización. Los heterósidos de flavonoides, hidrosolubles, se acumulan en las vacuolas y, según las especies, se concentran en la epidermis de las hojas o se reparten entre la epidermis y el mesofilo (aunque estos dos tejidos pueden acumular de manera específica estructuras diferentes, como se ha podido demostrar en algunos cereales). En el caso de las flores, se concentran en las células epidérmicas.

Cuando los flavonoides se encuentran en la cutícula foliar, se trata casi siempre de geninas libres cuya lipofilia se incrementa por la metilación, parcial o total, de los grupos hidroxilo. Esto se refiere sobre todo a plantas de regiones áridas o semiáridas, generalmente provistas de estructuras secretoras.

3. ESTRUCTURA QUÍMICA Y CLASIFICACIÓN

En todas las clases de flavonoides mencionados con anterioridad, la biosíntesis justifica la frecuente presencia de al menos tres hidroxilos fenólicos en C-5, C-7 y C-4' de la genina; aunque alguno de ellos puede faltar.

A. Flavonas, flavonoles

En estas moléculas —representan la mayoría de los flavonoides *stricto sensu* conocidos—, el ciclo A se encuentra, en más del 90% de los casos, sustituido por dos hidroxilos fenólicos en C-5 y C-7. Estos hidroxilos se pueden encontrar libres o eterificados, uno de ellos puede participar en un enlace heterosídico. Un tercer hidroxilo, libre en las chalconas, es biogenéticamente el origen del átomo de oxígeno del ciclo piránico de los demás flavonoides y del oxígeno del ciclo furánico de las auronas.

Se pueden presentar otras sustituciones, con frecuencia variables: hidroxilos libres o eterificados en C-6 y/o en C-8, isoprenilación o metilación en C-6 o en C-8, implicación del C-6 y/o del C-8 en un enlace carbono-carbono con un azúcar (ver seguidamente).

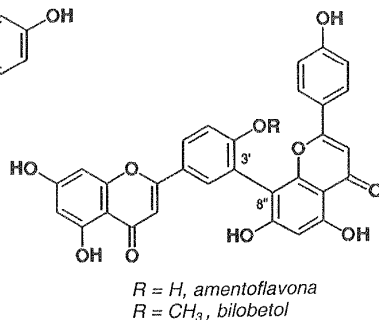
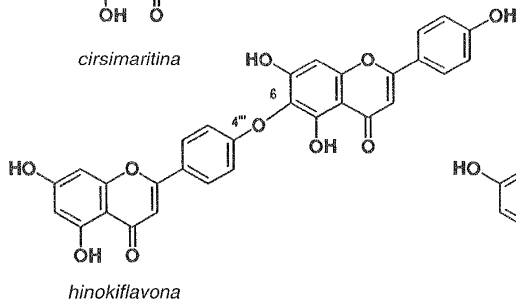
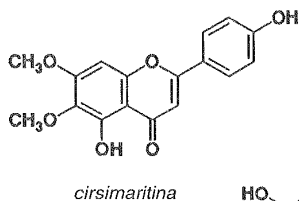
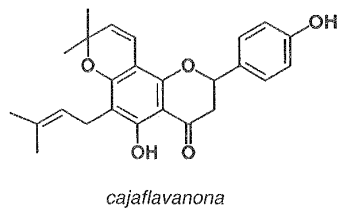
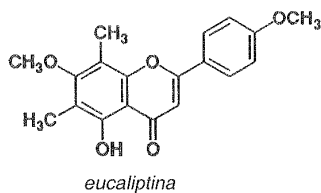
* *inter alia*: (1). Cronquist, A. (1988). An Integrated System of Classification of Flowering Plants, 2.^a ed New York Botanical Garden; (2). Thorne, R.F. (1992), Classification and Geography of Flowering Plants, *Bot. Rev.*, **58**, 225-348. Para una bibliografía y un acceso en línea a los grandes sistemas de clasificación, ver <http://www.inform.umd.edu/PBIO/pb250>.

El ciclo B, sustituido en un 80% de los casos en C-4', puede encontrarse 3',4'-disustituido o, con menor frecuencia, 3', 4', 5'-trisustituido; los sustituyentes son grupos -OH o -OCH₃. Las demás posiciones (C-2' y C-6') sólo se sustituyen de forma excepcional.

La distribución de las flavonas y flavonoles y de sus heterósidos es universal, pero algunos esquemas de sustitución se encuentran restringidos a familias o a grupos de familias, de ahí su interés en términos de quimiotaxonomía: así, los flavonoides 6-*O*-sustituidos se encuentran frecuentemente en Lamiaceae, Rutaceae y Asteraceae, las 5-desoxiflavonas en Fabaceae y en Myrtales, los flavonoles 2'-*O*-sustituidos en Lamiaceae, Solanaceae y el exudado harinoso que recubre las hojas y las inflorescencias de las primaveras (Primulaceae).

B. Flavanonas y dihidroflavonoles

Estas moléculas se caracterizan por la ausencia del doble enlace en 2,3 y por la presencia de centros de asimetría. En las flavanonas naturales, el carbono C-2 es normalmente de configuración 2*S*. En los casos de los dihidroflavonoles son posibles teóricamente cuatro isómeros, aunque la casi totalidad de los compuestos de esta serie



conocidos en la actualidad poseen una configuración, 2*R*, 3*R*, situándose en *trans* el fenilo y el hidroxilo. Las variaciones estructurales son de la misma naturaleza que las descritas anteriormente para las flavonas y flavonoles. Estos flavonoides parece que son un poco menos frecuentes que sus homólogos insaturados y se observa que algunas familias acumulan especialmente sus derivados C-alquilados (Asteraceae, Fabaceae).

C. Biflavonoides

Los flavonoides pueden unirse unos con otros, sobre todo por sus carbonos, muy reactivos, C-6 o C-8. Se forma entonces un dímero: un biflavonoide. La mayoría de los biflavonoides naturales son dímeros de flavonas y flavanonas generalmente 5, 7, 4'-trisustituidas cuyo enlace interflavánico puede ser de tipo carbono-carbono (C-3', C-8", ej.: amentoflavona; C-6, C-8", ej.: agatisflavona; C-8, C-8", ej.: cupresuflavona, etc.) o de tipo carbono-oxígeno-carbono (C-6-O-C-4", ej.: hinokiflavona). Las dos unidades que constituyen el biflavonoide pueden, o no, ser del mismo tipo (bis-flavona, bis-flavanona, flavona-flavanona, flavanona-chalcona*). Los hidroxilos pueden estar libres o -lo que es frecuente- metilados. En este grupo sólo se conocen escasas estructuras heterosídicas. Los biflavonoides son característicos de Gymnospermas (ver anteriormente). En Angiospermas, su distribución es esporádica (*Hypericum*, *Semecarpus*, *Schinus*, *Garcinia*, etc.).

D. Chalconas, auronas

Las chalconas, desprovistas del heterociclo central, se caracterizan por la presencia de una cadena tricarbonada, cetónica, α,β -insaturada. Aunque las sustituciones sobre el núcleo A sean a menudo idénticas a las de otros flavonoides (C-2', C-4', C-6')**, el núcleo B no está normalmente sustituido. Las isoprenil- y las piranochalconas son bastante frecuentes, sobre todo en Fabaceae. Las auronas se caracterizan por una estructura de 2-bencilidencumarana.

E. Heterósidos flavonoídicos

La parte osídica puede ser mono-, di- o trisacáridica. Los monósidos se forman con D-glucosa, D-galactosa o D-alosa, con pentosas (D-apiosa, L-arabinosa, L-ramnosa, D-xilosa) o con los ácidos D-glucurónico y D-galacturónico. La variabilidad estructural aumenta con los heterósidos cuya parte osídica es un disacárido (en 1991 se habían

* Se puede producir oligomerización y polimerización en los derivados flavánicos: la condensación de los flavan-3-oles y flavan-3,4-dioles conduce a los proantocianidoles, ver pág. 374.

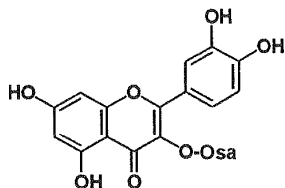
** En lo que respecta a las posiciones C-5, C-7 y al oxígeno del ciclo piránico: ¡atención! la numeración se encuentra invertida, los carbonos de la benzofenona se identifican aquí con números.

estructura	denominación común
<i>O</i> - β -D-xiloxil-(1 \rightarrow 2)-glucosa	sambubiosa
<i>O</i> - α -L-ramnosil-(1 \rightarrow 2)-glucosa	neohesperidosa
<i>O</i> - α -L-ramnosil-(1 \rightarrow 6)-glucosa	rutinosa
<i>O</i> - β -D-glucosil-(1 \rightarrow 2)-glucosa	soforosa
<i>O</i> - β -D-glucosil-(1 \rightarrow 6)-glucosa	genciobiosa
<i>O</i> - β -glucosil-(1 \rightarrow 2)- <i>O</i> - β -glucosil-(1 \rightarrow 2)-glucosa	soforotriosa
<i>O</i> - α -ramnosil-(1 \rightarrow 2)- <i>O</i> - β -glucosil-(1 \rightarrow 3)-glucosa	2'-ramnosil-laminaribiosa
<i>O</i> - α -ramnosil-(1 \rightarrow 4)- <i>O</i> -[α -ramnosil-(1 \rightarrow 6)-galactosa]	4 ^{Gal} -ramnosilrobinobiosa

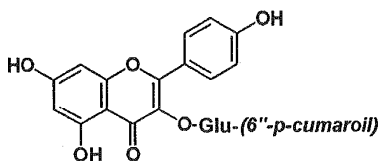
Ejemplos de di- y trisacáridos constituyentes de heterósidos flavonoídicos.

descrito una cuarentena de compuestos) o un trisacárido que puede, factor suplementario de complejidad, ser lineal o ramificado (en esta misma fecha se conocían una treintena de enlaces de este tipo; ver más arriba algunos ejemplos).

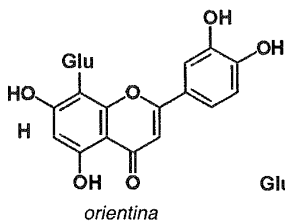
La unión entre la genina y el azúcar puede realizarse por cualquiera de los hidroxilos fenólicos de la genina pero, por regla general, son sobre todo el hidroxilo en C-7 de las flavonas y el hidroxilo en C-3 de los flavonoles los implicados.



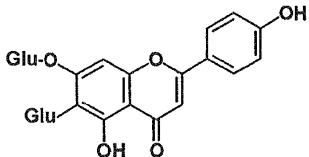
osa = ramnosa, quercitrósido
osa = galactosa, hiperósido
osa = glucosa, isoquercitrósido



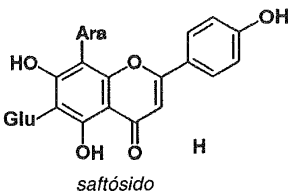
tilirósido



orientina



saponarina (7-O-glucosil-isovitexina)



saftósido

Los progresos de las técnicas analíticas, especialmente en el terreno de la espectrometría de masas (FAB-MS, DCI-MS), conducen a la caracterización de un creciente número de estructuras aciladas: un hidroxilo de la parte osídica se encuentra esterificado por un ácido alifático (acético, malónico, tíglico, etc.) o aromático (gálico, benzoico, 4-cumárico y otros derivados cinámicos). asimismo se conocen más de ochenta flavonoides sulfatados.

F. Caso particular: C-heterósidos (= C-glicósidos)

Estos compuestos, los C-glicosilflavonoides*, no son raros: se conocen más de 350. El enlace se establece entre el carbono anomérico del azúcar (normalmente glucosa, pero también puede ser galactosa o una pentosa) y el carbono C-6 o C-8 de la genina que, aunque normalmente es flavónica puede también ser de otro tipo: flavonol, chalcona, etc. Se distinguen diversos tipos de estructuras: 1° las mono-C-glicosilflavonoides (ej.: escoparósido de la retama negra); 2° los di-C-glicosilflavonoides (ej.: isoschaftósido del té); 3° los C-glicosil-O-glicosilflavonoides (ej.: saponarósido [= 7-O-glucosilovitexina] de la pasiflora); 4° los acil-C-glicosilflavonoides (ej.: 4'''-O-acetil-2''-ramnosilovitexina del espino blanco). Se observa que el heterociclo de los derivados de tipo 5-hidroxi-C-glicosilflavonas se abre fácilmente en medio ácido, lo que explica su facilidad de isomerización ($6 \leftrightarrow 8$, $8 \leftrightarrow 6$). Esta isomerización, llamada isomerización de Wessely-Moser, posee interés para el estudio estructural de estos compuestos.

4. ORIGEN BIOSINTÉTICO

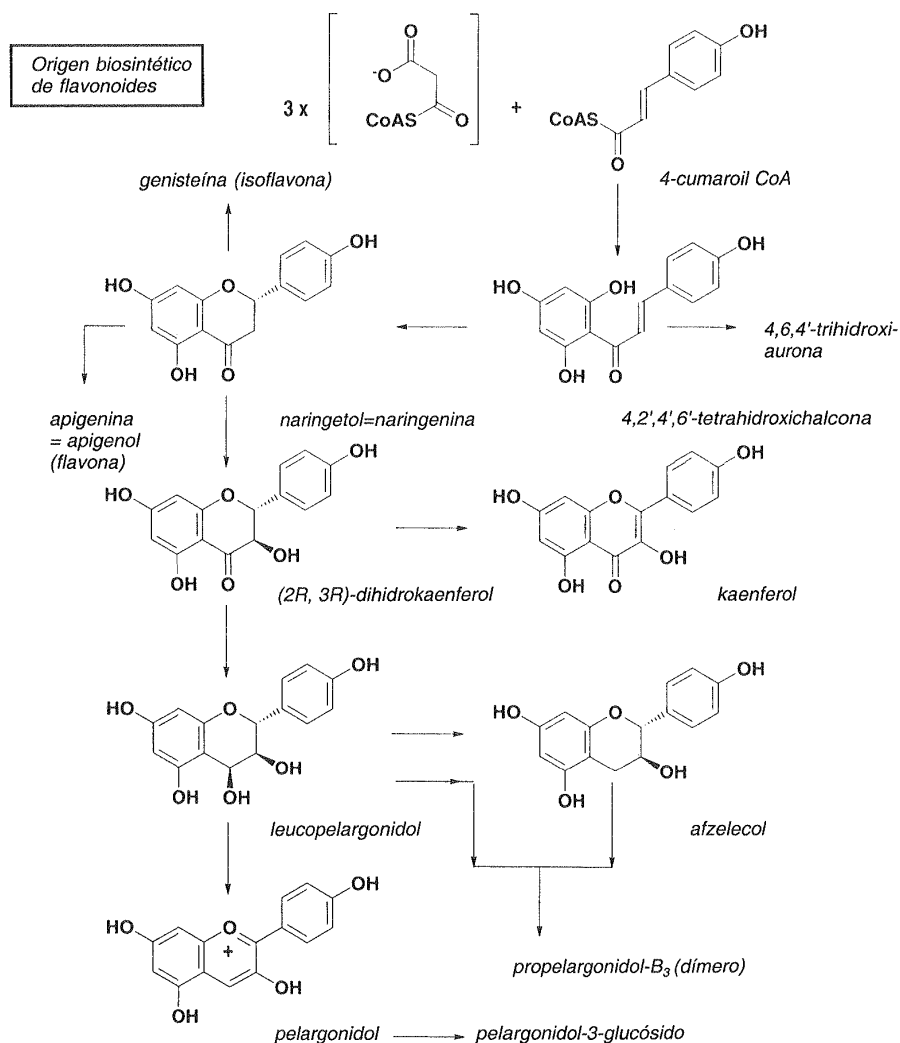
El origen de los flavonoides se observa con detalle en su estructura. Aparece claramente en la de las chalconas: condensación de un «triacetato» (ciclo A) y de un ácido cinámico (ciclo B), la ciclación da lugar al ciclo piránico central. Esta hipótesis ha sido confirmada por el empleo de precursores marcados y por estudios a nivel enzimático, tanto en cultivos de tejidos como en planta entera (sobre todo en pétalos).

La etapa clave en la formación de flavonoides es la condensación, catalizada por la chalcona sintetasa de tres moléculas de malonil-CoA con un éster del coenzima A y de un ácido hidroxycinámico, por regla general el 4-cumaroil-coenzima A (la incorporación de cafeoil-CoA parece limitada a algunas especies, la hidroxilación suplementaria del núcleo B se realiza tardíamente). El producto de la reacción es una chalcona, la 4, 2', 4', 6'-tetrahidroxichalcona o, si la condensación tiene lugar en presencia de una poliacetatorreductasa de NADPH, una 6'-desoxichalcona, la 4,2', 4'-trihidroxichalcona. En condiciones fisiológicas normales, la chalcona tiende espontáneamente a

* Utilizamos voluntariamente la terminología anglosajona en vigor en todas las obras y publicaciones sobre el tema. No debe confundirse un derivado glucosilado (derivado de glucosa) y un derivado glicosilado (derivado de cualquier azúcar).

isomerizarse en flavanona racémica. De hecho, la ciclación de la chalcona viene catalizada por un enzima, la chalconaisomerasa, que induce un cierre estereoespecífico del ciclo (adición *syn* sobre el doble enlace *E*) que conduce a la formación únicamente de una (2-*S*)-flavanona: naringenina (=naringetol) y liquiritigenina en los dos casos considerados, es decir los precursores inmediatos y respectivos de los flavonoides y de los 5-desoxiflavonoides.

Se ha aislado una dioxigenasa, la flavanona 3-hidroxilasa, que al catalizar la hidroxilación en C-3 solamente de las (2-*S*)-flavanonas induce, de manera unívoca, la



hidroxilación de la (2-*S*)-naringenina en (2-*R*, 3-*R*)-dihidrokaenferol y la del (2-*S*)-eriodictiol en (2-*R*, 3-*R*)-dihidroquercetol. Sobre estos sustratos actúa a continuación la flavonol-sintetasa: esta dioxigenasa funciona, como la precedente, en presencia de oxoglutarato. Introduce el doble enlace entre los carbonos C-2 y C-3.

Enzimas muy próximos, las flavonasintetasas I y II —la primera conocida en las Apiaceae, la segunda ampliamente distribuida—, transforman las flavanonas en flavonas por introducción, igual que en el caso anterior, de un doble enlace entre los carbonos C-2 y C-3. Contrariamente a lo que se ha postulado durante mucho tiempo, estas desaturaciones no hacen intervenir un intermediario hidroxilado en C-2 sino, más probablemente, la eliminación directa de protones en C-2 y C-3. El mecanismo de formación de las flavonas y de los flavonoles a partir de sus precursores dihidrogenados sería por tanto de la misma naturaleza que el que conduce de las flavanonas a las isoflavonas.

Los demás flavonoides (flavonoles, proantocianidoles, antocianósidos) no poseen grupo carbonílico en C-4. Proviene de un (2*R*,3*R*,4*S*)-*trans*-2,3-flavan-*cis*-3,4-diol (= *cis*-flavan-3, 4-diol = «leucoantocianidol»), producto de reducción, por una dihidroflavonol 4-reductasa NADPH dependiente, de un (2*R*,3*R*)-dihidroflavonol. La formación posterior de los flavan-2,3-*trans*-3-oles (= flavan-3-oles) es inducida por una reductasa. La misma secuencia de reacción sobre un (2*R*,3*S*)-dihidroflavonol conduciría a la serie epi, pero no se sabe nada de los mecanismos implicados en la génesis de los flavan-2,3-*cis*-3-oles (*ent*). La enzimología de la reacción de condensación que conduce a los proantocianidoles no se conoce (vía un carbocatión o una metide-quinona). El mecanismo de formación de los antocianósidos continúa también siendo hipotético (¿glucosilación de un flav-3-en-3,4-diol intermediario después de deshidratación?).

Aunque otros ácidos en C₉ diferentes del ácido 4-cumárico se pueden incorporar *in vitro* para la producción de flavonoides 3', 4'-di- o 3', 4', 5'-trisustituídos, los hidroxilos y metoxilos suplementarios del núcleo B provienen de hecho de sustituciones inducidas sobre las moléculas en C₁₅ por hidroxilasas y *O*-metil-transferasas que son normalmente muy selectivas.

La formación del (o de los) enlace (s) heterosídico (s) depende de la actividad de transferasas que son igualmente muy específicas en cuanto al sustrato y a la posición de la osilación; requiere la presencia de uridín difosfo-osas (UDP-osas). Una especificidad del mismo tipo se ha observado con las acil-transferasas que inducen la acilación de algunos heterósidos, sobre todo antociánicos.

5. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, EXTRACCIÓN, CARACTERIZACIÓN, VALORACIÓN

A. Solubilidades y extracción

Aunque, por regla general, los heterósidos son hidrosolubles y solubles en alcoholes, muchos de ellos poseen una escasa hidrosolubilidad (rutósido, hesperidósido). Las geninas son, en su mayoría, solubles en disolventes orgánicos apolares; cuando contienen al menos un grupo fenólico libre, se disuelven en disoluciones de hidróxidos alcalinos.

Los flavonoides lipófilos de los tejidos superficiales de hojas (o de frondes) se pueden extraer directamente con disolventes de polaridad media (diclorometano); seguidamente habrá que separar las ceras y grasas que se extraen simultáneamente (se puede lavar en principio con hexano pero la selectividad de este disolvente no es absoluta).

Los heterósidos pueden extraerse, normalmente en caliente, con acetona o alcoholes (etanol, metanol) a los que se adiciona agua (20 a 50% según que la droga sea fresca o seca). Se puede seguidamente realizar una evaporación a vacío y, cuando el medio contenga solo agua, proceder a una serie de extracciones líquido-líquido con disolventes no miscibles con el agua: con éter de petróleo que elimina clorofila y lípidos; con dietiléter que extrae las geninas libres; con acetato de etilo que arrastra la mayoría de los heterósidos. Los azúcares libres permanecen en la fase acuosa junto con, en caso de fracaso, los heterósidos más polares.

La separación y purificación de los diferentes flavonoides se funda en las técnicas cromatográficas habituales (sobre poliamida, celulosa, gel de Sephadex®, etc.). Al igual que para la mayoría de los demás metabolitos secundarios de los vegetales, la CLAR constituye en estos últimos años el método de elección en el arsenal de las técnicas de aislamiento de heterósidos flavónicos (fases reversas C_8 o C_{18} con disolventes de tipo agua [o acetonitrilo, o THF] + metanol + ácido acético).

B. Caracterización

Aunque numerosas reacciones coloreadas permiten caracterizar geninas y heterósidos en extractos brutos, el estudio preliminar de estos extractos se realiza clásicamente mediante CCF (aunque no se haya abandonado todavía la cromatografía en papel). El estudio de los cromatogramas se puede realizar:

- directamente: normalmente las chalconas y auronas pueden detectarse al visible sobre los cromatogramas. En presencia de vapores de amoníaco las manchas pasan a naranja y rojo;
- por examen a la luz ultravioleta antes y después de revelar con tricloruro de aluminio, antes y después de la exposición a vapores de amoníaco: la naturaleza y los cambios de fluorescencia proporcionan datos útiles sobre el tipo de flavonoide presente;
- después de pulverización con una disolución al 1% del éster del 2-aminoetanol y el ácido difenilbórico *i.e.* el «*Naturstoff Reagenz A*», seguido de un examen a la luz ultravioleta y después al visible. Puede mejorarse la sensibilidad pulverizando además con una disolución metanólica al 5% de polietilenglicol 400 (= macrogol 400);
- después de pulverización con cloruro férrico, anisaldehído, ácido sulfanílico diazotado o con otros reactivos generales de fenoles;
- por la utilización de reacciones o propiedades más o menos específicas;
 - reacción –llamada de la cianidina– con polvo de magnesio en medio clorhídrico (flavanonas y dihidroflavonoles) o con zinc en el mismo medio (flavonoides *stricto sensu*),
 - reacción de las dihidrochalconas, después de poner en contacto bromohidruro sódico con la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.



Citrus limon (L.) Burm. f.

Los métodos del estudio estructural y los métodos de hidrólisis de heterósidos no se tratarán aquí. Se resaltarán sin embargo que los adelantos científicos, así como las técnicas de espectrofotometría de masas y de RMN (protón, ^{13}C , correlaciones homo- y heteronucleares) no deben conducir, en este grupo de metabolitos, a despreciar los utilísimos datos que sigue proporcionando la espectroscopia de ultravioleta: los espectros de estas moléculas registrados sucesivamente en medio neutro (metanol), en presencia de bases (acetato sódico, hidróxido sódico), de ácidos de Lewis (tricloruro de aluminio) o de ácido bórico, proporcionan indicaciones fiables sobre el tipo estructural, la naturaleza y la posición de los sustituyentes. Este interés del UV se amplía con la utilización, en controles rutinarios por CLAR, de detectores de barrido de diodo.

C. Valoración

Los métodos de valoración clásicos son, sobre todo, colorimétricos o espectrofotométricos (ej.: medida de la absorbancia después de la reacción con AlCl_3). La CLAR ofrece en la actualidad la posibilidad de una valoración rápida y precisa de todos los flavonoides presentes en una droga, por ello se utiliza ampliamente.

6. PROPIEDADES BIOLÓGICAS

La principal actividad atribuida a los flavonoides es la de ser «venoactivos», es decir, ser capaces de disminuir la permeabilidad de los capilares sanguíneos y aumentar su resistencia. En animal, pueden reducir la sintomatología de una hipovitaminosis C experimental. Esta propiedad le ha valido, durante un tiempo, el nombre de «vitamina P». Al no ser vitaminas (una carencia en flavonoides no ocasiona ningún síndrome especial), se habla de «factores vitamínicos P» o, mejor aún, de «factores P». Estos términos, ambiguos, tienden a no utilizarse: en la actualidad, a estos productos naturales y a sus derivados que los diccionarios especializados incluyen bajo la denominación general de «vasculoprotectores y venotónicos» se les denomina «venotropos». Este interés de los flavonoides es controvertido: así, la FDA (*Food & Drug Administration*) no les reconoce ninguna actividad; además la lectura de tratados clásicos de farmacología no permite dudar sobre la escasa importancia que, por regla general, se atribuye a su valor terapéutico. No obstante los flavonoides y las preparaciones a base de flavonoides son objeto —en Francia y en muchos países como Alemania, España o Italia— de amplia prescripción, de frecuente recomendación farmacéutica y de una importante automedicación en el terreno de patologías circulatorias menores. Además algunas moléculas de estos grupos, al menos en posologías elevadas, han podido mostrar una cierta eficacia clínica. Actualmente, interesa sobre todo la interacción de los flavonoides con radicales y sus posibles consecuencias en términos preventivos. Muchos trabajos experimentales se esfuerzan asimismo en demostrar, *in vitro*, la actividad celular de estas moléculas y los sistemas implicados en la respuesta inmunitaria y en la inflamación.

FLAVONOIDES, RESISTENCIA Y PERMEABILIDAD CAPILAR

Históricamente, la noción de efecto protector capilar va unida a la siguiente observación: algunas manifestaciones del escorbuto, curadas por administración de zumo de limón, no se solucionan por administración únicamente de ácido ascórbico (= vitamina C). Por ello se ha postulado que el ácido ascórbico actúa únicamente si se le asocia a un factor «C₂» o «P», que en principio se ha identificado con los flavonoides *stricto sensu* y más tarde, más globalmente con los antocianósidos y oligómeros flavanólicos.

Efectivamente se puede demostrar que todas estas moléculas son capaces de disminuir la permeabilidad capilar y aumentar su resistencia. El método más clásico para poner de manifiesto la resistencia de los capilares consiste en medir el valor de la presión necesaria para provocar su ruptura. Esta presión se produce por la aplicación de una ventosa colocada sobre la piel y la ruptura se manifiesta por la formación de petequias. Para evaluar el efecto sobre la permeabilidad capilar, es posible medir en animales, el tiempo de aparición a nivel de la piel irritada del abdomen de un colorante inyectado por vía sistémica. Se pueden emplear otros muchos métodos: inhibición de la extravasación capilar de proteínas marcadas, inducción de éxtasis venosos, estudios sobre venas aisladas, etc. El aumento del tono venoso en el hombre se puede poner de manifiesto por diversas técnicas: pletismografía gaseosa, aclaramiento de ¹³³Xe, etc. Se puede asimismo apreciar el aumento de la resistencia capilar (albúmina marcada).

FLAVONOIDES Y RADICALES «LIBRES»

Numerosas propiedades, comprobadas *in vitro*, pueden explicar la actividad de los flavonoides. Inicialmente, se ha postulado que actúan sobre la reducción del ácido dehidroascórbico *vía* glutatión sobre el que se comportan como donantes de hidrógeno. Cuanto más reductor sea el flavonoide mayor será la cantidad producida de ácido ascórbico.

En la actualidad se opina más globalmente que estos fenoles captan los radicales formados en diversas circunstancias:

- anoxia, que bloquea el flujo de electrones sobre las citocromo oxidasas dando lugar a la producción de radical superóxido (O₂^{•-}). El radical superóxido reacciona con protones dismutandose en dióxígeno y en peróxido de hidrógeno;
- inflamación que se produce, entre otras causas, por la formación de aniones superóxido (O₂^{•-}) inducida por la NADPH-oxidasas presente en la membrana de los leucocitos activados, pero también por dismutación de peróxido de hidrógeno que en presencia de iones ferrosos da lugar al radical hidroxilo que es muy activo (OH[•], reacción de Fenton; también se produce por radiaciones electromagnéticas) y otras especies reactivas (HOCl, cloraminas, etc.). Estas especies, normalmente presentes a lo largo del fenómeno de la fagocitosis pueden, por exocitosis, liberarse al medio exterior y provocar importantes desgastes bioquímicos;
- autooxidación lipídica. Generalmente inducida por un radical hidroxilo (o por NO[•]) que arranca un hidrógeno a la cadena lateral de un ácido graso, formando un radical carbonado (R[•]). Este último reacciona con oxígeno para formar peróxidos cíclicos y radicales hidroperóxidos (ROO[•]) que propagan esta reacción en cadena. Se forman igualmente radicales alcoxílicos lipófilos (RO[•]).

Normalmente, la cascada de reacciones que se debe al apareamiento de uno de los electrones libres del oxígeno, se interrumpe por diversos sistemas enzimáticos: superóxido dismutasa (mitocondrial y citoplasmática) que transforman el anión radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y dioxígeno (O_2); catalasa y glutathion peroxidasa que reducen tanto los peróxidos (en agua) como, posteriormente, los hidroperóxidos ($ROOH + 2\text{ GSH} \rightarrow R-OH + H_2O + GS-SG$).

Bioquímicamente, los radicales –su papel fisiológico no se encuentra todavía totalmente elucidado– podrían ser responsables de alteraciones de ácidos nucleicos y de mutaciones, del inicio y desarrollo de procesos cancerígenos, así como de degradaciones celulares debidas, entre otros motivos, a su reactividad a nivel de fosfolípidos de membrana. La mayoría de los autores admiten en la actualidad, aunque en ausencia de pruebas absolutas, la hipótesis según la cual los radicales son en parte responsables de la génesis de lesiones ateromatosas, de la aparición de algunos cánceres o de las degeneraciones nerviosas. En base a estos hechos se han desarrollado numerosas investigaciones, sobre todo epidemiológicas, sobre el papel preventivo que podrían desempeñar las moléculas antioxidantes (*i.e.* capaces de captar radicales) como los flavonoides, algunos lignanos y otros metabolitos que se aportan regularmente en la dieta alimenticia.

El efecto antagonista de una sustancia sobre la producción de radicales libres puede comprobarse experimentalmente. De hecho se pueden producir radicales libres *in vitro* por radiólisis (radical hidroxilo) o por vía química (radical difenilpicrilhidracilo) y detectarlos, por resonancia paramagnética electrónica en el primer caso o colorimétricamente en el segundo. De esta manera se puede medir la capacidad antirradicalaria sobre modelos de peroxidación lipídica o evaluar la actividad *in vivo* por comparación con la de un antioxidante de referencia. Numerosos flavonoides *lato sensu* y con ellos muchos otros fenoles (sobre todo los tocoferoles [= vitamina E]), reaccionan con los radicales, impidiendo de este modo las degradaciones debidas a su intensa reactividad. Parece ser que la capacidad antioxidante de un flavonoide depende de su afinidad por los radicales y por tanto de su estructura (*in vitro* los flavanoles son más activos que los flavonoles que a su vez son más activos que las flavanonas, etc.*).

Sea cual sea el interés de estos modelos y de estos trabajos** no hay que perder de vista que aunque haya sido demostrada *in vitro* cualquier tipo de actividad, esto no permite en ningún caso prejuzgar su interés preventivo o terapéutico. A lo largo de estos últimos años, dos estudios de gran amplitud han demostrado, en el caso de los flavonoides *stricto sensu* (quercetol, kaenferol, apigenol, luteolol, miricetol), que:

* En primera aproximación. También hay que tener en cuenta los sustituyentes: el kaenferol (monohidroxilado en el ciclo B) es menos antioxidante que la taxifolina, una flavanona dihidroxilada en C-3' y C-4'.

** La interpretación es a menudo delicada. Así, en el caso del quercetol numerosos trabajos establecen su actividad ya sea cancerígena, co-cancerígena, ya sea anticancerígena, es decir inhibidora del crecimiento de carcinomas... La mutagenicidad y la genotoxicidad *in vitro* de este mismo flavonol parecen menos probadas (pero inhibe la mutagenicidad del benzopireno, etc.). Consultar sobre este tema: Suschetet, N. (1997). Microconstituants végétaux présumés protecteur, in «Alimentation et cancer», (Riboli, E., Declotre, F. et Collet-Ribbing, C., eds.), Chap. 24 p. 458-506, Tec & Doc-Lavoisier, París.

- no existe relación entre incidencia de cáncer y consumo en flavonoides* ni entre éste y la mortalidad por cáncer;
- existe una correlación negativa entre el consumo de flavonoides y la mortalidad cardiovascular. Aunque algunos han mostrado ciertas dudas en este estudio, las conclusiones de un trabajo finlandés recientemente publicado abundan en este mismo sentido. Se postula que intervienen protegiendo de la oxidación las LDL.

FLAVONOIDES: INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

Por regla general los flavonoides son *in vitro* inhibidores enzimáticos:

- inhibición de la histidina descarboxilasa por el quercetol o la naringenina;
- inhibición de la elastasa;
- inhibición de la hialuronidasa, por las flavonas y sobre todo por los proantocianidoles (ver pág. 374), lo que permite conservar la integridad de la sustancia fundamental de la pared vascular;
- inhibición no específica de la catecol-*O*-metiltransferasa, lo que aumenta la cantidad de catecolaminas disponibles y provoca por tanto un aumento de la resistencia vascular;
- inhibición de la fosfodiesterasa del AMPc que explicaría, entre otras cosas y *pro parte*, su actividad antiagregante plaquetaria;
- inhibición de la aldosa reductasa –de la que se sabe que se encuentra implicada en la patogenia de la catarata– por el quercitrósido así como por las metoxiflavonas (roedores *per os*);
- inhibición *in vitro* de la protein-kinasa sobre todo por la luteolina;
- numerosos flavonoides –cirsiol, hipolaetina, etc.– son potentes inhibidores de la 5-lipoxigenasa y por tanto de la producción de los leucotrienos mediadores de la inflamación y de las manifestaciones alérgicas. Algunos flavonoides (luteolol, apigenol, crisina, etc.) inhiben la ciclooxigenasa y la agregación plaquetaria. Estas propiedades demostradas *in vitro* podrían explicar, en parte, las actividades antiinflamatorias y antialérgicas habitualmente atribuidas a diversas drogas conocidas por su contenido en flavonoides.

Raramente los flavonoides pueden estimular una actividad enzimática: esto sucede con la prolina hidroxilasa. Este estímulo favorece el establecimiento de puentes entre las fibras de colágeno, aumentando así su solidez y estabilidad, y oponiéndose a su desnaturalización. Esta actividad a nivel del colágeno la realizan sobre todo los oligómeros flavanólicos (proantocianidoles, ver capítulo «taninos»). Se puede también observar que

* Esto no es óbice a lo que en la actualidad es objeto de un consenso internacional: una alimentación rica en frutos y legumbres protege contra el cáncer de pulmón, de vías aereodigestivas superiores, del tracto digestivo. Prácticamente todos los frutos y legumbres contienen flavonoides, pero en cantidad variable. Débil (< 10 mg/kg): col, zanahoria, guisantes, espinacas, melocotón; media (< 50 mg/kg): lechuga, tomate, fresa, manzana, uvas; elevada (> 50 mg/kg): cebolla, judía verde, endivia, brócoli, apio. Los zumos de frutas, los vinos (sobre todo el tinto) y el té, contienen asimismo flavonoides. Según un estudio reciente el consumo medio es de 15 a 34 mg/día de flavonas y flavonoles en tres países de la Unión Europea y de 68 mg/día en Japón.

el anión radical superóxido parece estar implicado en la proteólisis no enzimática del colágeno... y que *in vitro*, los antocianósidos inhiben este proceso degradativo.

OTRAS PROPIEDADES

A menudo presentados como antiinflamatorios –lo que es compatible con lo que se conoce como sus interacciones (*in vitro*) con los polinucleares y los trombocitos o también con el metabolismo del ácido araquidónico– los flavonoides pueden ser antialérgicos, hepatoprotectores (isobutrina, hispidulina, flavanolignanos), antiespasmódicos sobre íleon de cobaya estimulado por diversos agonistas (flavonoides del tomillo y de otras Lamiaceae), hipocolesterolemiantes, diuréticos, antibacterianos, antivirales *in vitro* (3-hidroxi y 3-metoxiflavonas no heterosídicas), etc. Un pequeño número de flavonoides son anticancerígenos e inhibidores del crecimiento de células tumorales *in vitro*: pueden interaccionar con los enzimas del metabolismo xenobiótico, poseer efectos anti-iniciadores y/o antipromotores o incluso ser citostáticos, es decir, citotóxicos. La mayoría de los flavonoides son, *in vitro*, antimutagénicos; *a contrario*, algunos flavonoles son, sobre los mismos modelos, mutagénicos. Las variaciones de actividad en función de las características estructurales no permiten ninguna generalización.

La extrapolación de todos estos datos debe realizarse con prudencia: la biodisponibilidad en el hombre de estas moléculas en general es pequeña (cuando se conoce, lo que raramente sucede) y las actividades descritas *in vitro* rarisísimamente están relacionadas a efectos *in vivo*. Lo que es más, algunos resultados se obtienen con heterósidos que se hidrolizan sin lugar a dudas en el tracto digestivo.

A pesar de los numerosos trabajos publicados sobre las potencialidades farmacológicas de estas moléculas, no se pueden establecer reglas claras sobre las relaciones estructura/actividad. Salvo casos especiales, no se dispone de ningún estudio pertinente que demuestre algún interés en clínica humana.

7. EMPLEO DE DROGAS CON FLAVONOIDES

Algunas drogas se utilizan para la extracción industrial de flavonoides: citroflavonoides totales, hesperidósido, rutósido, etc. (la diosmina, presente en los *Citrus*, se obtiene por hemisíntesis). Otras, que deben su actividad a numerosos principios activos, se utilizan bajo forma de extractos estandarizados (ginkgo). En el caso de las drogas utilizadas en fitoterapia, es difícil, salvo raras excepciones, hablar de «drogas con flavonoides» ya que aunque es posible que participen en la actividad de estas drogas, raramente son los únicos principios que lo hacen: aceites esenciales, otros compuestos fenólicos, sales minerales, saponósidos u otras sustancias pueden a veces justificar una parte de la actividad.

8. UTILIZACIÓN DE LOS FLAVONOIDES EN TERAPÉUTICA*

Pese a los resultados parciales proporcionados por tests bioquímicos o por estudios de farmacología animal, la realidad de la eficacia clínica de la mayoría de los flavonoides

—y, *a fortiori*, de la de las drogas que los contienen— casi nunca ha sido correctamente establecida. Los ensayos en el hombre —que no son normalmente más que meras «observaciones»—, no se realizan siempre de acuerdo con las normas actualmente en vigor para este tipo de pruebas.

Únicamente un pequeño número de moléculas puras o de extractos estandarizados ha podido demostrar una eficacia sintomática moderada a pesar de la subjetividad de los síntomas y de la importancia del efecto placebo en el principal tipo de patología involucrada: la insuficiencia venosa crónica de los miembros inferiores (alrededor de un 50% de pacientes mejoran con el placebo). Estos productos y, por este motivo, poseen una indicación «total y entera» de tipo «tratamiento de».

La eficacia de la gran mayoría de la centena de medicamentos** a base de flavonoides o de drogas con flavonoides actualmente disponibles, no ha sido, según los expertos, establecida según los estándares actuales, por ello —se proponen en— (equivalente a «mejora de») o «utilizados en» (equivalente a «tratamiento de apoyo de»). En el caso de medicamentos a base de plantas en el sentido de la *Note Explicative* de 1998, la redacción de la indicación es del tipo: «tradicionalmente utilizada en» (artículos 15 al 18 del anexo 1). Estas notas, como por otra parte, las indicaciones enumeradas anteriormente, son válidas para los antocianósidos, proantocianidoles, y sus derivados y las drogas que los contienen.

Los flavonoides se utilizan sobre todo en el terreno capilar-venoso: solos o asociados, son constituyentes habituales de vasculoprotectores y venotónicos y de tópicos utilizados en flebología. En general las especialidades que se disponen en la actualidad en el mercado poseen las indicaciones o propuestas de empleo siguiente:

- tratamiento de síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática (pesadez de piernas, dolores, [o mejoría de ... o utilizado en las manifestaciones funcionales de ...];
- tratamiento de los signos funcionales debidos a la crisis hemorroidal. [Se utilizan en las manifestaciones funcionales ligadas a ...].

Algunas especialidades reivindican además otras indicaciones o propuestas de utilización:

- mejoría de los trastornos de fragilidad capilar a nivel de la piel (petequias); tratamiento de apoyo de trastornos funcionales de la fragilidad capilar. [O utilizado en el tratamiento sintomático de ...];
- tratamiento de metrorragias debidas a la contracepción por microprogestágenos y de metrorragias debidas a la utilización de dispositivos intrauterinos, después de su

* No todos los flavonoides se utilizan en terapéutica así, la neohesperidina dihidrochalcona (= E₉₅₉) es un intenso edulcorante que se sintetiza a partir del neohesperidósido (una molécula natural, amarga). Utilizable en la mayoría de los productos alimenticios (ej.: 30 mg/kg en bebidas no alcohólicas, 20 mg/kg en la sidra, 50 mg/kg en los zumos de frutas, etc. [Directiva europea de 1994]) es a pequeñas dosis (< 5 mg/kg), un reforzante de sabores. Dosis diaria aceptable para el hombre: 0-5 mg/kg.

** En Francia. Algunos países europeos no utilizan los venotropos (Europa del norte) o de manera muy limitada (Reino Unido), habida cuenta de una insuficiente demostración de actividad en flebología.

exploración clínica o paraclínica. [O tratamiento sintomático debido a la contracepción por dispositivo intrauterino, o utilizado en las metrorragias inducidas por el uso de un dispositivo intrauterino después de chequeo etiológico];

- propuesto en trastornos ligados a la circulación retiniana y/o coroidiana. [Se utiliza en las pérdidas de agudeza y trastornos del campo visual presumiblemente de origen vascular];

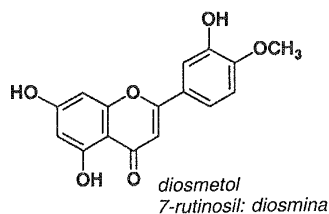
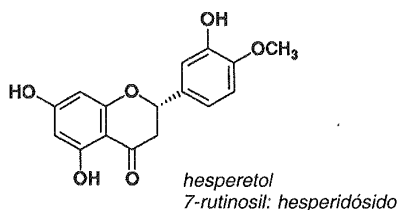
- tratamiento del linfoedema de miembro superior consecuente al tratamiento radioquirúrgico del cáncer de mama.

Los expertos se ponen de acuerdo para subrayar que los venotropos carecen de interés demostrado en la prevención de trastornos tróficos en pacientes que poseen varices en los miembros inferiores y en la cicatrización de úlceras de las piernas. En la insuficiencia venosa, no poseen indicación en ausencia de sintomatología funcional; no eximen de una terapéutica etiológica y patogénica.

9. PRINCIPALES FLAVONOIDES COMERCIALIZADOS

● CITROFLAVONOIDES: flavonoides de los frutos de diversos *Citrus*

Los *Citrus* (Rutaceae) son árboles de origen oriental cuyas numerosas especies, variedades e híbridos se cultivan por sus frutos con endocarpio comestible. Muy utilizados por sus aceites esenciales (ver pág. 557), son también fuente de pectinas y flavonoides. Estos últimos, muy abundantes en el pericarpio, son sobre todo heterósidos de flavanonas: hesperidósido (= 7-rutinosil hesperetol), neohesperidósido, naringósido (= naringina), eriodictiósido, eriocitrósido. Estructuralmente, estos heterósidos implican a dos ramnoglucósidos que se diferencian por su forma de unión —la rutinosa y la hesperidosa poseen respectivamente uniones 1→6 y 1→2— y a geninas 4',5,7-trisustituidas (naringenina, isosacuranetina) o 3',4',5,7-tetrasustituidas (eriodictiol, hesperetol) con las cuales se unen por medio de su hidroxilo en C-7. Los pericarpios también contienen heterósidos de flavonas (diosmina). La composición varía, entre otros factores, según la especie productora: la naranja amarga con neohesperidósido y naringósido, la dulce con hesperidósido (0,12-0,25 g/kg), el pome-lo rico en naringósido (hasta 0,4 g/kg), etc. Los citroflavonoides se extraen con agua de



los pericarpios y de las pulpas y se aislan por distintos procedimientos (pasándolos al estado de derivados cálcicos o magnésicos, por adsorción sobre resina de XAD, etc.).

La industria farmacéutica utiliza actualmente:

- una mezcla de citroflavonoides totales, a veces valorada en un flavonoide concreto;
- glicósidos de flavanonas puras: hesperidósido, naringósido;
- derivados hemisintéticos como la hesperidósido metil chalcona (la apertura del heterociclo piránico aumenta sensiblemente la solubilidad);
- un glicósido de flavona producido por hemisíntesis, la disomina.

Todos estos flavonoides se utilizan solos (ej.: diosmina, naringósido) o en asociaciones (entre sí y /o con ácido ascórbico, esculósido, rucósidos, metilesculetol, etc.). las indicaciones reconocidas para las formas farmacéuticas de elevada dosificación en citroflavonoides (sobre todo en diosmina, 0,3-0,6 g/unidad de toma) son la mejoría de los síntomas relacionados con la insuficiencia veno-linfática, el tratamiento apoyo de trastornos funcionales de la fragilidad capilar, el tratamiento de los síntomas funcionales ligados a la crisis hemorroidal (1,2-1,8 g/día). La eficacia de las formas farmacéuticas de elevada dosificación es significativamente –pero ligeramente– superior a la de un placebo a pesar de que, en la insuficiencia venolinfática, el 50% de los pacientes encuentren mejoría por un placebo y... manteniendo medidas de higiene general elemental. Las formas de baja dosificación se proponen o utilizan para las mismas indicaciones.

● RUTÓSIDO: 3-O-rutinosilquercetol

Fuentes de rutósido. Aunque el rutósido es relativamente frecuente en la naturaleza, solo un pequeño número de drogas lo contienen en cantidad suficiente para permitir su extracción industrial.

● **sófora**, *Sophora japonica* L., Fabaceae. Este árbol de gran tamaño (el árbol de las pagodas) es originario del centro y norte de China. En nuestras regiones se cultiva con fines ornamentales y la industria farmacéutica lo utiliza por sus botones florales. Estos contienen, inmediatamente antes de abrirse, entre 15 y 20% de rutósido. Tradicionalmente utilizados en Oriente para teñir la seda, han sido reemplazados por colorantes sintéticos.

● **trigo sarraceno**, *Fagopyrum esculentum* Moench., *F. tataricum* (L.) Gaertn., Polygonaceae. Este pseudocereal anual es originario de China. Se cultiva en Europa por sus achenios amilíferos alimenticios. El rutósido se puede extraer de las hojas que lo contienen del 2-3% al 5-8% en las variedades mejoradas.

● **otras fuentes**. El rutósido se puede extraer de las hojas del *Eucalyptus macrorrhyncha* F. Muell., (Myrtaceae) así como de los frutos de Caesalpiniaceae brasileñas del género *Dimorphandra*.

La extracción de rutósido a partir de los botones florales de sófora no presenta especiales dificultades: extracción por agua a ebullición y cristalización por enfria-

miento; recristalización en etanol. En el caso del trigo sarraceno la presencia de pigmentos foliares y la necesidad de eliminar sustancias fotosensibilizantes (fagopirinas) complican la extracción.

El rutósido, solo o asociado (esculósido, citroflavanoides, ácido ascórbico, etc. cf. meliloto, pág. 267) se propone y se utiliza en las manifestaciones funcionales de la insuficiencia venolinfática, en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales de la fragilidad capilar, en el tratamiento de los síntomas funcionales ligados a la crisis hemorroidal, en caso de descenso de agudeza y trastornos del campo visual, presumiblemente de origen vascular. Su escasa solubilidad ha llevado a poner a punto derivados más solubles: morfolinoetil-rutósido (etoxazo-rutina, DCI), 3',4',7-tris-(hidroxietil)-rutósido (troxe-rutina, DCI), rutosilpropilsulfonato sódico. La utilización de estos derivados es idéntica a la del rutósido. El rutósido y sus derivados se asocian a veces a alcaloides (ej.: vincamina) en especialidades propuestas para mejorar ciertos síntomas durante el déficit intelectual patológico del anciano.

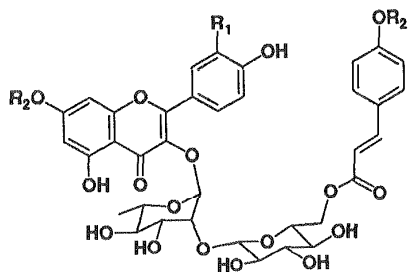
10. DROGAS QUE DEBEN PARTE DE SU ACTIVIDAD A LOS FLAVONOIDES

● GINKGO, *Ginkgo biloba* L., Ginkgoaceae

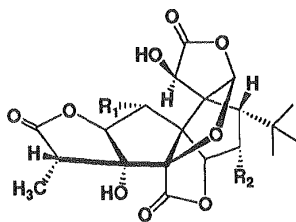
La planta, la droga. El ginkgo, también llamado árbol de los cuarenta escudos, es un árbol dioico de hojas caducas y origen oriental, único superviviente de un orden ampliamente representado hasta finales de la era terciaria. Se caracteriza por órganos reproductores especiales y por un «fruto» de olor desagradable (se trata de hecho de un óvulo fecundado con arilo pulposo). El árbol es objeto de cultivos (Corea, sudoeste de Francia, Estados Unidos de América [Carolina del Sur]) destinados a surtir de hojas el mercado farmacéutico. Éstas, normalmente bilobuladas, pueden ser también casi enteras o muy divididas. El peciolo lleva dos haces de tejido conductor que se dividen en el limbo de manera dicotómica, proporcionándole un aspecto estriado muy característico.

Composición química. Junto con esteroides, alcoholes y cetonas alifáticas, 2-hexenal, ácidos orgánicos, ciclitoides, azúcares sencillos y polisacáridos, etc., la hoja de ginkgo contiene dos grupos de compuestos dotados de propiedades farmacológicas interesantes: flavonoides (0,5-1%) y terpenos-diterpenos (hasta un 0,5%, contenido muy variable según los árboles, la estación, etc.) y sesquiterpenos (bilobalido, 0,4%).

Los flavonoides están representados por una veintena de heterósidos de flavonoides: *O*-glucósidos, *O*-ramnósidos y *O*-rutinósidos en C-3 del quercetol y del kaenferol, y sus ésteres 4-cumáricos en 6" (algunos de los cuales se caracterizan por poseer un enlace interosídico 1"→2"). La hoja contiene también flavan-3-oles, proantocianidol y biflavonoides, todos biflavónicos con enlace C-3' → C-8" (amentoflavona, bilobetol y 5-metoxibilobetol, ginkgetol, isoginkgetol, esciadopitissina). Las yemas son los órganos más ricos en flavonoides acilados. El contenido en biflavonoides es de tres a cuatro veces superior en otoño que en primavera, época en la cual el contenido en monómeros es más elevado.



$R_1=H$ u OH ; $R_2=H$ o Glu :
ej. de flavonoides complejos
de la hoja de *Ginkgo biloba* L.



$R_1=R_2=H$, ginkgolído A
 $R_1=OH$, $R_2=H$, ginkgolído B
 $R_1=R_2=OH$, ginkgolído C

Conocidos con el nombre de ginkgolídos A, B, C, J (y M en las raíces), los diterpenos del ginkgo presentan una estructura hexacíclica muy particular, caracterizada por la presencia de un encadenamiento espiro-[4,4]-nonánico, por la del grupo *tert*-butil y por la de tres ciclos lactónicos.

Los óvulos fecundados deben su olor nauseabundo a ácidos grasos de cadena mediana (C_4 a C_8). Su parte carnosa contiene alcenilfenoles oxidables en quinonas susceptibles de adicionarse sobre las proteínas y, por ello, inducir alergias cutáneas. La almendra central contiene por su parte 4'-*O*-metilpiridoxina (= ginkgotoxina), potencialmente tóxica*.

Acción farmacológica. El ginkgolído B es inhibidor del PAF (*platelet activating factor*), mediador fosfolipídico intercelular secretado por plaquetas, leucocitos, macrófagos y células endoteliales vasculares. Este mediador está implicado en diversos procesos: agregación plaquetaria, formación de trombos, reacción inflamatoria, alergia, bronconstricción (lo que explica los ensayos efectuados estos últimos años, sobre todo para el tratamiento del asma). Esta actividad anti-PAF y las de los flavonoides, especialmente su capacidad para captar los radicales libres, podrían explicar las numerosas propiedades del extracto de ginkgo observadas en animales y detalladas en varias decenas de publicaciones, revistas y obras. Este extracto se presenta como vasorregulador—vasodilatador arteriolar, vasoconstrictor venoso, reforzador de la resistencia capilar—, inhibidor de la ciclooxygenasa y de la lipoxigenasa, inhibidor de la agregación plaquetaria

* En Japón, donde tradicionalmente se consumen las almendras *cocidas*, se han descrito varios casos de envenenamiento, sobre todo en niños. La sintomatología de esta intoxicación se caracteriza principalmente por pérdida de conciencia y convulsiones. Esto se explica por el antagonismo que ejerce la 4'-*O*-metilpiridoxina frente a la vitamina B_6 . Las mismas causas producen los mismos efectos, esta sintomatología recuerda la que se observa, en el sur del continente africano, en los animales intoxicados por las vainas de *Albizia versicolor* Welw. y otras especies del género que elaboran la misma toxina. Las hojas contienen también la toxina pero la cantidad presente en los medicamentos ($< 10 \mu\text{g/ml}$) no representa ningún peligro (son necesarios 11 mg/kg para inducir convulsiones en cobayas, 50 mg/kg para provocar su muerte). La cocción de las semillas destruye casi totalmente la toxina.

y eritrocitaria; disminuye la hiperpermeabilidad capilar, mejora la irrigación tisular, activa el metabolismo celular sobre todo a nivel cortical (aumentando la captación de glucosa y de oxígeno). Las fracciones terpénicas aumentan la supervivencia de ratas en hipoxia; protegen las neuronas y los astrocitos de los daños de la isquemia transitoria.

Empleos. Las hojas de ginkgo se utilizan para la obtención de un extracto estandarizado en flavonoides (24%) y en ginkgólidos-bilobalido (6%). Dicho extracto ha sido objeto de varias decenas de ensayos en el hombre, principalmente para apreciar su eficacia en casos de «insuficiencia cerebral». En 1992, una revista analizó ocho ensayos, calificados por los autores de «*well-conducted trials*». Siete de ellos han demostrado el efecto beneficioso del extracto de ginkgo (120-160 mg/día \times 12 semanas, pacientes de 59 a 82 años) sobre los síntomas ligados a una «insuficiencia cerebral» del anciano (dificultades de concentración, alteración de la memoria, confusión, trastornos del humor, falta de energía, cefaleas, etc.). Otros dos ensayos, aún cuando algunos los consideran no demasiado estrictos, indican un efecto positivo en caso de claudicación intermitente; parecen necesarios estudios complementarios.

Estos ensayos (y otros) no parecen ser unánimes: al menos eso se desprende claramente de la lista de indicaciones terapéuticas de las especialidades que, en Francia, contienen extracto de ginkgo: propuesto como tratamiento corrector de síntomas del déficit intelectual de las personas ancianas; propuesto en algunos síndromes vertiginosos y (o) acúfenos y disminución de la agudeza auditiva de origen supuestamente isquémico; propuesto en déficits retinianos de mecanismo isquémico. Solamente una indicación no va precedida de la mención «propuesto»: el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente de las arteriopatías crónicas obliterantes de los miembros inferiores (en fase II). Para esta indicación, el extracto es sensiblemente más eficaz que el simple seguimiento de reglas higiénico dietéticas. Los efectos indeseables debidos a la utilización del extracto por vía oral son escasos y menores (cefaleas, trastornos digestivos). Por el contrario la vía parenteral origina graves accidentes. Esta vía, no utilizada en Francia, se ha elegido recientemente para probar el posible interés del extracto de ginkgo en el tratamiento de demencias moderadas (Alzheimer* y otros). Hay que señalar sin embargo que se ha publicado un caso de hematoma subdural en 1996: la paciente, con náuseas y cefalea, había utilizado durante dos años 2 \times 60 mg/día de ginkgo (forma no precisada). El tiempo de sangría, muy aumentado, se encontraba en vías de normalización un mes después del cese de la toma de ginkgo. Este accidente podría ser la consecuencia de la actividad antiagregante plaquetaria del ginkgo* (pág. 325). Asociaciones (ej.: heptaminol y trihidroxietil-rutósido [vía oral], butoformo [vía tópica]), están indicadas en el tratamiento de los síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática y/o en el de los síntomas funcionales ligados a la crisis hemorroidal.

* Un ensayo clínico publicado recientemente permite suponer que el extracto de ginkgo es capaz, *per os* y a largo plazo, de estabilizar e incluso a veces mejorar en pequeña medida las capacidades cognitivas y el comportamiento de los enfermos. Cf. Le Bars, P.L., Katz, M.M., Berman, N., Itil, T.M., Freedman, A.M. y Schatzberg, A.F. (1997). A Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial of an Extract of *Ginkgo biloba* for Dementia, *JAMA*, 278, 1327-1332.



Chamaemelum nobile (L.) All.

● PASIFLORA OFICINAL, *Passiflora incarnata* L., Passifloraceae

Las partes aéreas desecadas de pasiflora están inscritas en la 10.^a edición de la Farmacopea francesa. Los constituyentes responsables de la actividad sedante de la droga no son conocidos con precisión, por lo que se utilizan sistemáticamente preparados que contienen el conjunto de los constituyentes (*cf. Avis 90/22bis*, cap. I., 2.1.1. 5^o§).

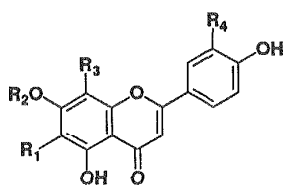
La planta, la droga. La pasiflora oficial es frecuente en los matorrales del sur de Estados Unidos y de México. Es una planta trepadora con hojas alternas, largamente pecioladas, de limbo finamente dentado. De la axila de las hojas parten unos zarcillos que permiten la fijación de las plantas. Las flores, solitarias y de gran tamaño (5-9 cm de diámetro), se caracterizan por 5 sépalos gruesos, blancos en la cara inferior, 5 pétalos blancos y una doble corona de apéndices petaloídicos rojo púrpura en su parte externa, estambres con anteras anaranjadas y un ovario unilocular con tres ramas estigmáticas. El fruto, ovoide, recuerda a una pequeña manzana aplastada, de verdosa a parduzca, con la pulpa amarilla.

La droga lleva fragmentos de tallos leñosos, huecos, grisáceos, que poseen zarcillos finos y lisos. La hoja, largamente peciolada, se divide en tres lóbulos ovales-agudos de los cuales el mediano es el más desarrollado. La droga se puede falsificar con los tallos con hojas de *P. edulis* Sims. cuyo fruto es comestible –cultivado, es el fruto de la pasión (*f. edulis* con frutos púrpuras y *f. flavicarpa* Degener con frutos amarillos)– y cuyo limbo foliar presenta los márgenes dentados. Otra falsificación es más fácil de detectar: es la de *P. coerulea* L., especie cultivada por el carácter ornamental de su corola floral azulada y que posee hojas *pentalobuladas*.

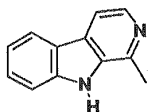
Composición química. Junto a cumarinas, ácidos fenólicos, fitosteroles, 1 ml/kg de aceite esencial y heterósidos cianógenos (ginocardina), la droga contiene 0,05% de maltol (2-metil-3-hidroxipirona de la que algunos autores opinan que es un artefacto) y trazas de alcaloides indólicos. Se han aislado en principio 3 β -carbolinas: harmano, harmol y harmina. Posteriormente todos los estudios realizados excepto dos no han caracterizado más que el harmano y en concentraciones muy pequeñas. De hecho, los trabajos más recientes han mostrado (CLAR) que en la mayoría de las muestras comerciales no se puede detectar el harmano. En una muestra, su contenido era de 0,1 ppm, muy lejano de los 0,01-0,09% publicados hace cuarenta años.

La droga puede contener hasta un 2,5% de flavonoides. Los compuestos mayoritarios de esta serie son di-C-heterósidos de flavonas: shaftósido e isoshaftósido (*i.e.* los C-glucosil-C-arabinosil apigenoles, isómeros 6,8 y 8,6), así como los O-glucósidos en 2'' de isovitexina e iso-orientina (*i.e.* los C-soforósidos del apigenol y del luteolol). Se han caracterizado además de estos compuestos: isovitexina, iso-orientina, vicensina-2 (di-C-glucósido del apigenol), el O-glucósido en 2'' de la isoescoparina, la swertisina y un di-

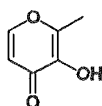
* Más tarde, se han publicado otros dos incidentes que parece se deben a la toma de ginkgo: 1° Rosenblatt, M. y Mindel, J. (1997). Spontaneous Hyphema Associated with Ingestion of *Ginkgo biloba* Extract, *New Engl. J. Med.* **336**, 1108; 2° Vale, S. (1998). Subarachnoid Haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*, *Lancet*, **352**, 36.



	R_1	R_2	R_3	R_4
<i>vitexina</i>	H	H	glu	H
<i>isovitexina</i>	glu	H	H	H
<i>orientina</i>	H	H	glu	OH
<i>iso-orientina</i>	glu	H	H	OH
<i>saponarina</i>	glu	glu	H	H
<i>shaftósido</i>	glu	H	ara	H
<i>isoshaftósido</i>	ara	H	glu	H
<i>vicenina-2</i>	glu	H	glu	H



harmano



maltol

C-glucósido del luteolol, la lucenina-2. La saponarina (7-*O*-glucosil-isovitexina) descrita en la droga en los años sesenta, no ha podido ponerse de manifiesto en análisis recientes: puede que se confundiera con la 2''-*O*-glucosil-isovitexina. La composición cualitativa puede variar notablemente. En general la isovitexina y su derivado glucosilado son predominantes.

Ensayos. La droga se identifica por los caracteres macroscópicos y microscópicos de la sección de la hoja: nerviación muy saliente en la cara inferior, pelos tectores generalmente unicelulares, importante sistema conductor compuesto por tres haces gruesos críbo-vasculares coronados por un cuarto haz invertido. El ensayo propiamente dicho comprende un análisis por CCF de los flavonoides y de los alcaloides. El estudio del contenido en heterósidos flavónicos permite diferenciar la especie oficial y descartar las especies no oficiales (*P. coerulea* y *P. edulis*): CCF de un extracto metanólico y caracterización de la orientina y vitexina (de hecho estos flavonoides se encuentran en una cantidad muy escasa), de la iso-orientina y de la *saponarina* (¿?). Después de proceder a una extracción específica de los alcaloides (que no es reproducible), el cromatograma del residuo *puede revelar* una mancha principal idéntica a la obtenida con el harmano. La droga oficial debe contener un mínimo de 0,8% de derivados flavónicos totales, expresados en vitexina (midiendo la absorbancia después de añadir AlCl_3).

Acción farmacológica. La tradición atribuye a la pasiflora propiedades sedantes, antiespasmódicas y «tranquilizantes», parcialmente confirmadas por la experimentación animal (vía i.p.). A falta de ensayos clínicos, realizados siguiendo las normas metodológicas actuales, numerosas observaciones resaltan el interés de los preparados «neurosedantes» obtenidos a partir de la droga. ¿Cuáles son las moléculas responsables que pueden justificar una actividad de este tipo? ¿El maltol? es depresor, pero su concentración en la droga es insignificante. ¿Los alcaloides? efectivamente, como la mayoría de las β -carbolinas son estimulantes centrales, IMAO y, algunas de ellas son alucinógenas. De todas formas, su concentración —cuando existe— es ínfima. ¿Los flavonoides? recientemente un equipo investigador argentino ha postulado el posible efecto ansiolítico de la

5,7-dihidroxi flavona de la *P. coerulea* L. y ha demostrado que es un ligando de receptores de benzodiacepinas (pero esta flavona no se ha identificado en la especie oficial). Los trabajos de otros autores, realizados con *P. alata* Aiton, proponen más bien un efecto sinérgico. Otros trabajos confirman la actividad del extracto de pasiflora sobre el SNC de rata y hablan de la existencia de dos compuestos activos no identificados, uno lipófilo, y el otro muy polar, que no se corresponden con ninguna de las estructuras identificadas hasta la fecha en la droga, alcaloides o flavonoides.

Empleos. La droga (infusiones), sus preparaciones galénicas (polvo, extracto, tintura, nebulizado) y los fitomedicamentos que la contienen se emplean tradicionalmente, por vía oral, en trastornos del eretismo cardíaco del adulto (corazón sano) así como en el tratamiento sintomático de estados neuróticos de adultos y niños, especialmente en casos de trastornos menores del sueño [Note Expl., 1998]. Se trata de un uso idéntico al del espio blanco* con el que se asocia con frecuencia así como con la valeriana y otras plantas sedantes. La droga se considera atóxica**.

En Alemania (Comisión E) las indicaciones son parecidas: agitación nerviosa, «se ha observado una inhibición de la actividad motora de manera repetida en animales». En la etiqueta de los productos semiterminados figuran también los siguientes empleos: trastornos moderados del sueño, trastornos digestivos de origen nervioso.

● TOMILLO, *Thymus vulgaris* L., *T. zygis* L., Lamiaceae

Esta Lamiaceae mediterránea antibacteriana y espasmolítica, es sobre todo una droga con aceites esenciales, por lo que en este tratado se considera como tal (pág. 539). Dicho esto, es poco probable que los constituyentes del aceite esencial sean los únicos responsables de la actividad antiespasmódica reconocida a las preparaciones acuosas de las flores y sumidades floridas. De hecho, Leni y Vanden Broucke han demostrado que la concentración en fenoles volátiles de aceite esencial en estos preparados es insuficiente para justificar su actividad espasmolítica y que esta es debida a la presencia de polimetoxiflavonas, flavonas di-, tri- y tetrametoxiladas, todas ellas sustituidas en C-6.

● MANZANILLA ROMANA, *Chamaemelum nobile* (L.) All., Asteraceae

«La flor de manzanilla amarga está constituida por los capítulos florales desecados de la variedad doble cultivada de *C. nobile*.» (Ph. eur., 3ª ed.). Como en el caso precedente, la actividad atribuida a esta droga puede deberse en parte a los flavonoides.

* Espino blanco que junto a proantocianidoles activos a nivel miocárdico, contiene mono-C- y di-C-heterósidos de flavonas muy semejantes a los de la pasiflora.

** Recientemente, cinco casos de trastornos de la conciencia se han publicado en Noruega como consecuencia de la utilización de un producto a base de pasiflora (Solbakken, A.M., Rørbakken, G. y Gundersen, T. (1997). Naturmedisin som rusmiddel [A Herbal Product Used for Intoxication], *Tidsskr. Nor. Laegeforen*, 117, 1140-1141.

La planta, la droga. La manzanilla romana o amarga es una planta vivaz con tallos ramificados, hojas pennatisectas de color verde blanquecino, vellosas. Los capítulos de la variedad cultivada tienen un diámetro comprendido entre 8 y 20 mm. Contienen casi únicamente flores liguladas, blancas, estériles, insertas sobre un receptáculo compacto que lleva, entre las flores, filamentos alargados y traslúcidos. El involucreo del capítulo se encuentra reducido a 2-3 filas de brácteas apretadas e imbricadas, escariosas en sus bordes. Las lígulas son lanceoladas, trinervadas y pentadentadas. El mercado farmacéutico se abastece de cultivos (Francia, Bélgica).

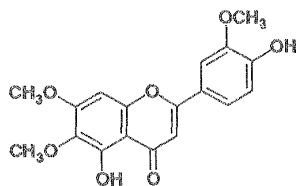
Composición química. Como muchas Asteraceae, la manzanilla amarga contiene lactonas sesquiterpénicas (0,6%). En este caso los germacranólidos (nobilina, 3-epinobilina y derivados análogos) le confieren cierto amargor. El olor de la droga se debe a la presencia entre 4 y 15 ml/kg de un aceite esencial compuesto por más de un 85% de ésteres mono- y bifuncionales de ácidos y alcoholes alifáticos de pequeña masa molecular (*i.e.* en C₄, C₅ o C₆) que provienen del metabolismo de la leucina, isoleucina o valina: angelatos, tiglatos, metilacrilatos, crotonoatos, butiratos de isobutanol, de 3-metilbutan-1-ol, de 2-metilbutan-1-ol, etc. Algunos de estos ésteres existen en la planta fresca al estado de derivados peroxidados (también ocurre esto con la 1-β-hidroperoxiisonobilina). Aunque el aceite esencial contiene también monoterpenos, los azulenos se encuentran sólo al estado de trazas. Los demás constituyentes conocidos del capítulo son ácidos fenoles, cumarinas y flavonoides, glucósidos de la apigenina y de la luteolina.

Ensayos. La identidad de la droga se confirma por un examen macro- y microscópico (tricomas glandulosos cortos, brillantes y amarillos; largos [500 μm] tricomas cónicos de las brácteas involucrales y filamentos, etc.), y por el análisis en CCF del contenido flavonoídico de un extracto metanólico (revelando con difenilborato de aminoetanol).

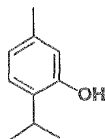
Para ser oficial la droga no debe contener capítulos florales pardos o negruzcos y la proporción de capítulos de diámetro inferior a 8 mm debe ser como máximo de un 3%. El contenido en aceite esencial debe ser como mínimo igual a 7 ml/kg.

Acción farmacológica y empleos. ¿Se debe al aceite esencial la actividad antiinflamatoria de esta droga? A diferencia del aceite esencial de manzanilla dulce, éste no contiene derivados sesquiterpénicos de tipo bisabolano y azulenos en muy pequeña proporción. Por otra parte es poco probable que los germacranólidos se comporten *in vivo* como proazulenos (lo que se ha sugerido en el caso de los guayanólidos de la manzanilla dulce). No se excluye por otra parte, que esta actividad, así como la actividad antiespasmódica, puedan ser achacadas a la apigenina, luteolina y a sus glucósidos cuya actividad ha sido establecida en ratón.

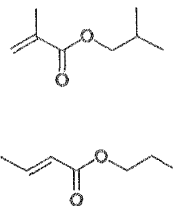
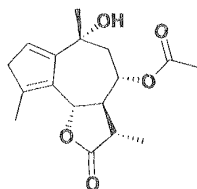
Los fitomedicamentos a base de manzanilla romana se utilizan tradicionalmente, por vía oral, en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos tales como: digestión lenta, flatulencia, gases epigástricos, eructos y como tratamiento coadyuvante del componente doloroso de trastornos digestivos funcionales. Tópicamente, se utilizan tradicionalmente en 1º tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso de afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas,



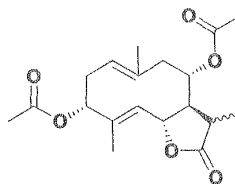
5-4'-dihidroxi-6,7,3'-trimetoxiflavona



timol

ésteres del a.e.
de manzanilla romana

aquilicina



milefina

excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos; 2° en casos de irritación o molestias oculares debidas a diversas causas (atmósfera con humo, esfuerzos visuales continuados, baños de mar o de piscina, etc.); 3° como antiálgico en afecciones de la cavidad bucal y/u orofaríngea (colutorios, pastillas); 4° en enjuagues bucales o para la higiene bucal [Note Expl., 1998]. Los empleos reconocidos a la droga por las autoridades alemanas (Comisión E) son del mismo tipo: trastornos digestivos, inflamaciones de la cavidad bucal.

La droga y sus extractos forman parte de la composición de champús con virtudes aclarantes (no está excluido que estas propiedades se deban a los peróxidos).

Aceite esencial de manzanilla romana. El aceite esencial no es objeto de monografía en la Farmacopea, sino de una norma AFNOR que propone un perfil cromatográfico: angelato de isobutilo + metacrilato de isoamilo (30-45%), angelato de isoamilo (12-22%), angelato de metilalilo (6-10%), angelato de 2-metilbutilo (3-7%), *n*-butirato de isobutilo (2-9%), α -pineno (1,5-5%), metacrilato de isobutilo (1-3%) isobutirato de isoamilo (3-5%), metacrilato de 2-metilbutilo (0,5-1,5%), pinocarvona (1,3-4%), *trans*-pinocarveol (2-5%) [NFT 75-253, 7-1992].

● MILENRAMA, (aquilea), *Achillea millefolium* L., Asteraceae

La tradición popular atribuye a la sumidad florida propiedades astringentes, antiespasmódicas, cicatrizantes. La droga contiene al menos 2 ml/kg de aceite esencial y como mínimo 0,02% de proazulenos (Ph. eur, 3ª ed., add. 1999).



Achillea millefolium L.

La planta, la droga. La aquilea es una especie cosmopolita con hojas sésiles, muy recortadas y vellosas. Las flores se agrupan en capítulos que se reúnen entre sí en corimbos densos. *A. millefolium* L. *stricto sensu* es una especie polimorfa de un género de compleja taxonomía. La flora europea recoge, para nuestra zona, dos subespecies hexaploides: (a)- subsp. *millefolium* y (b)- subsp. *sudetica* (Opiz) Weiss [= subsp. *alpestris* (Wimm. & Grab.) Greml]; también menciona una forma de mayor porte (= *A. monticola*, Martin-Donos) que, para otros autores, constituye una tercera subespecie: (c)- subsp. *ceretanum* Sennen.

Composición química. A primera vista parece que la composición química de la droga es conocida, pero los resultados publicados muy raramente precisan la identidad exacta de la muestra analizada. Se sabe que la especie (en su más amplio sentido) contiene lactonas sesquiterpénicas (aquilicina [= 8α -acetoxi-10-epi-artabsina], aquilina, aquifolina, milefina, leucodina, dihidropartenólido, balcanólido, etc.), políinos y entre 2 y 10 ml/kg de un aceite esencial con azulenos. De hecho, únicamente las especies y poblaciones tetraploides de *A. millefolium* *latu sensu* contienen proazulenos que por hidrodestilación, dan lugar a azulenos. Este es el caso, por ejemplo, de *A. collina* J. Becker ex Reichenb. del centro de Europa, rica en proazulenos: aquilicina y otros derivados de la 10-epi-artabsina (8α -angeloiloxi y 8α -tigloiloxi). El aceite esencial de los hexaploides contiene únicamente, en el mejor de los casos, trazas de azulenos. El contenido en azulenos del aceite esencial se determina de manera sencilla, por medida de la absorbancia a 608 nm (Farmacopea).

Sea cual sea el grado de ploismo (con excepción del diploidismo), todas las subespecies de *A. millefolium* *stricto sensu* y las especies cercanas al grupo *millefolium* contienen luteolina, apigenina y sus glucósidos en C-7, así como flavonas y flavonoles metoxilados en C-6, di- y trimetilados (pectolinarigenina, 3-metilbetuletol, 3,6,4'- metilquercetagina).

Acción farmacológica y empleos. Una parte de las actividades atribuidas (aunque no probadas) a la subespecie más común (hexaploide con flores blancas) no se puede explicar por la presencia de azulenos, es posible que se deba a los flavonoides que, como es sabido, poseen propiedades antiinflamatorias y antiespasmódicas. La aquilea se utiliza tradicionalmente, por vía oral, en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos tales como: flatulencias epigástricas, digestiones lentas, eructos y como tratamiento coadyuvante del componente doloroso de los trastornos funcionales digestivos. Tópicamente se utiliza tradicionalmente en el tratamiento complementario como suavizante y antipruriginoso en afecciones dermatológicas, como tófico protector [Note Expl., 1998]. En Alemania, los empleos recogidos en la Comisión E son: 1° por vía sistémica, en el campo digestivo (trastornos digestivos, dolores abdominales de tipo calambre, pérdida de apetito); 2° tópicamente (en baños de asiento, dolores pelvianos de la mujer). Únicamente la indicación por vía oral, en forma adaptada, se tiene en cuenta para el etiquetado de los productos semiterminados.

Debido a la presencia de lactonas sesquiterpénicas, los sujetos alérgicos a las Asteraceae tienen contraindicado recurrir a esta especie.

OTRAS DROGAS

Cierto número de drogas podrían figurar en este capítulo: por ejemplo, las flores de retama*, de saúco*, la hoja de abedul* y las partes aéreas estériles de la cola de caballo que parece que actúan favoreciendo la eliminación renal de agua. ¿Cuál es el papel de los flavonoides en las propiedades que la tradición popular les atribuye y que no están formalmente desmentidas por la experimentación animal? (aunque tampoco hayan sido siempre netamente confirmadas). La bibliografía no aporta casi ninguna respuesta. La pregunta sobre el papel de los flavonoides podría hacerse en muchos otros casos: *Chrysanthellum**, kinkeliba**, boldo*.

● COLA DE CABALLO, *Equisetum arvense* L., Equisetaceae

La 10.^a edición de la Farmacopea francesa dedica una monografía a la cola de caballo. La droga está constituida por «las partes aéreas estériles desecadas de *E. arvense* L.». El *E. fluviatile* L. y el *E. hyemale* L. se han retirado de la lista revisada de plantas medicinales (Ph. fsa., IV.7.A. el 1-01-1998).

La planta. Esta especie, común en Francia, prefiere suelos húmedos incluso marismas, arcillo-silíceos. Se caracteriza por dos tipos de tallos: fértiles que aparecen al principio de la primavera y estériles que se desarrollan más tarde. Los tallos fértiles, no clorofílicos, poseen una espiga esporangífera oblonga. Las ramas estériles (0,2-0,8 m) poseen tallos huecos, articulados en los nudos y recorridos por 6-12 surcos no muy profundos, y ramas secundarias con cuatro ángulos. En los nudos se insertan hojas verticiladas, de tamaño reducido; en forma de dientes soldados con una extremidad negra, las hojas forman una vaina alrededor del tallo. El corte del tallo muestra una epidermis con paredes silicificadas (cutícula en cúpula); se observa que el tejido colenquimatoso se encuentra impregnado de sílice a nivel de las protuberancias y cavidades aeríferas a nivel de los surcos; el endodermo es común a todas las estelas.

* Retama, pág. 843, saúco, pág. 362, abedul, pág. 752, boldo, pág. 900, *Chrysanthellum*, pág. 707.

** KINKELIBA. *Combretum micranthum* G. Don, es un arbusto de la familia de las Combretaceae que crece en todo el oeste del continente africano. La droga está constituida por la hoja (Ph. fsa., 10.^a ed.) y es conocida por contener ácidos fenóles, C-heterósidos de flavonas (el contenido mínimo exigido para la droga en la Farmacopea es de 1,2% expresado en vitexina), proantocianidoles y otros compuestos fenólicos (más del 11%), aminoácidos cuaternarios (hidroxiestaquidrina), esteroides, triterpenos. Se aprecia la presencia de sorbitol, meso-inositol y ciclitoles. Para algunos autores, estos polioles serían responsables de la actividad hepatobiliar atribuida a la droga. En ausencia de experiencias farmacológicas recientes y de ensayos clínicos, la kinkeliba entra en la formulación de especialidades destinadas a mejorar la sintomatología de trastornos digestivos, favorecer la secreción biliar, estimular la eliminación renal de agua. La *Note Explicative* de 1998 recoge indicaciones del mismo tipo: [tradicionalmente utilizada para] facilitar (1) funciones de eliminación urinaria y digestiva y (2) la eliminación renal de agua; (3) como colerético y colagogo.

E. palustre L., especie reputada como tóxica (¿para el hombre?*) y que puede constituir una falsificación, posee un único tipo de ramas con tallos huecos con 6-8 surcos profundos, ramas secundarias de 4-5 ángulos y verticiladas en 8. La presencia de alcaloides no parece constituir una característica distintiva importante.

Composición química. Las colas de caballo son ricas en sales minerales (15-20% de cenizas), sobre todo de silicio: 5-10% (SiO_2) de la masa seca, según las especies. El silicio, concentrado sin duda en la planta por un fenómeno activo, se presenta principalmente en forma de concreciones opalinas dispuestas sobre las epidermis, colénquimas periféricos, endodermo de los tallos y ramas (de ahí la rugosidad de estos órganos). Una pequeña parte del silicio podría encontrarse en una forma soluble aún no bien conocida (¿silicatos hidrosolubles? ¿silicio orgánico?). La droga contiene además esteroides, ácido ascórbico y ácidos fenólicos: cinámicos, dicafeil-meso-tartárico y 5-*O*-cafeilsikímico; abundantes estos últimos en primavera, desaparecen posteriormente.

La cola de caballo contiene numerosos flavonoides: existe cierta confusión en los resultados inicialmente publicados que se explica porque las muestras estudiadas, de épocas y lugares de recolección diferentes, etc., no siempre han sido bien caracterizadas. Además, estos trabajos no tienen en cuenta la posibilidad de la existencia, comprobada actualmente, de quimiotipos. Se conoce, en efecto, la existencia de dos quimiotipos que se diferencian por la composición en flavonoides de sus tallos estériles. El primero, *asiático* y *americano*, contiene flavonas *O*-glucosiladas en C-5, principalmente 5-*O*-glucosilluteolina y su éster malónico en 6'' que representa del 50 al 60% de los flavonoides totales. El segundo quimiotipo, *européo*, está desprovisto de ellos. Los dos quimiotipos analizados contienen en cantidad importante 3-*O*-(6''-*O*-manoil- β -D-glucopiranosil)-quercetol (constituyente mayoritario -30 a 50%— en el quimiotipo europeo), 3-*O*-glucosilquercetol y otros heterósidos de flavonoles (en total, se han caracterizado cerca de veinte flavonoides en ambos quimiotipos). En zonas atlánticas (Escandinavia, Escocia), la reproducción cruzada de los quimiotipos origina poblaciones de composición intermedia. Para un mismo quimiotipo, la composición cualitativa en flavonoides de una cola de caballo varía fuertemente en función del ciclo vegetativo y su cantidad depende de factores ambientales (luz, agua). Las ramas fértiles contienen flavonoides con el ciclo B modificado (glicósidos de protogenkwanina y derivados análogos) así como una sustancia con comportamiento de flavonoide, pero que es un glucósido de estilipirona.

* Aunque se conocen casos de intoxicación en caballos (cf. Granacher, A. (1995). Der klinische Fall, *Tierärztl. Prax.*, 23, 241-242 y 316-317), no se señalan incidentes debidos a la utilización de la cola de caballo oficial por el hombre. Resaltemos, sin embargo, que se ha observado un caso de debilidad muscular acompañada de una clara alteración del ionograma y de perturbaciones del ECG en España en 1996. La especie involucrada fue *E. telmateia* Ehrh.; la víctima, una mujer de 84 años, la utilizaba en infusión desde hacía seis meses (cf. Miró, Ó., Pedrol, E., Nogué, S. y Cardellach, F. (1996). Hiponatremia e hipopotasemia graves inducidas por el consumo de *Equisetum telmateia*, *Med. Clin. [Barcelona]*, 106, 639).

Ensayos. La droga se identifica por sus características macro- y microscópicas. A título de ensayo propiamente dicho, la Farmacopea prescribe la búsqueda de otros equisetos mediante estudio microscópico del polvo (presencia de una pared intercelular a nivel de las crestas epidérmicas) así como dos ensayos en CCF: la finalidad del primero es la caracterización de los flavonoides contenidos en un extracto etanólico (revelando con difenilborato de aminoetanol/ UV), la segunda prueba permite detectar la sustitución por *E. palustre* L.: utiliza el residuo obtenido después de una extracción en medio ácido (H_2SO_4) y purificación por reextracción (éter dietílico, amoníaco). No se deben observar manchas al revelar con el reactivo de yodoplatinato. En la práctica, el análisis por CLAR permite detectar la contaminación de la droga por el equiseto palustre que contiene un flavonoide específico: el 3-*O*-rutinosil-7-*O*-glucosilkaenferol. En lo relacionado con el *E. telmateia* Ehrh., se caracteriza por la presencia de glicósidos acetilados del kenferol.

Acción farmacológica. La tradición y experimentación animal antigua atribuyen a la cola de caballo un efecto diurético. Otros datos experimentales, más recientes, demuestran como máximo un ligero aumento en la eliminación hídrica. En estas circunstancias, la discusión de atribuir la actividad a una u otra molécula parece vana... La cola de caballo por otra parte, parece ser hemostática y «remineralizante»: aunque algunos autores piensan que el silicio interviene en la estructuración del tejido conjuntivo y que interactúa con el metabolismo fosfocálcico, la acción de la cola de caballo no ha sido demostrada en este terreno.

Toxicidad. Los equisetos, sobre todo el *E. palustre*, pueden originar intoxicaciones en animales herbívoros. Especialmente en el caballo la intoxicación es grave y reviste todos los aspectos de carencia aguda de vitamina B₁ (incoordinación motora), lo mismo que se observa en este animal con *Pteris aquilina* L. (Cf. nota pág. 337).

Empleos. Los fitomedicamentos a base de cola de caballo pueden reivindicar las siguientes indicaciones (por vía oral): tradicionalmente utilizados para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva; para favorecer la eliminación renal de agua y como coadyuvante en curas de adelgazamiento [Note Expl., 1998]. Además de las indicaciones reconocidas, los fitoterapeutas recomiendan frecuentemente la cola de caballo en casos de fragilidad ósea, de calambres, etc.

En Alemania, la indicación que lleva la etiqueta de los productos semiterminados es la siguiente «afecciones inflamatorias de riñones y vejiga, para aumentar el volumen de orina». El edema unido a una disfunción cardíaca o renal constituye una contraindicación. Hay que señalar que la monografía de la Comisión E indica como usos de esta droga «diurético débil», casos de edemas post-traumáticos y estáticos, afecciones inflamatorias y bacterianas del aparato urinario y para los cálculos renales. Tópicamente, la cola de caballo se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de apoyo de heridas que cicatrizan mal.

La cola de caballo y sus preparados se utilizan mucho en cosmetología (prevención de arrugas, estrías, celulitis).

● «**ROOIBOS TEA**», *Aspalathus linearis* (Burm. f.) R. Dahlgr., Fagaceae

Esta Crotalariae no es propiamente hablando una planta medicinal. Las hojas jóvenes, fermentadas y desecadas, se utilizan como alternativa del té, sobre todo en África del Sur. Son también reputados sedantes, que favorecen la digestión y el sueño. El consumo de este té se ha extendido en la actualidad y ha llegado a Europa sobre todo porque algunos le atribuyen efectos antioxidantes.

Los tallos y las hojas de este arbusto no contienen cafeína, sino ácido ascórbico, fluoruros, trazas de aceite esencial y, sobre todo, ácidos fenoles y flavonoides: C-glicósidos (aspalatina, orientina, iso-orientina), O-glicósidos (rutósido, isoquercitrósido), geninas (crisoeriol). La aspalatina es un C-glucósido de dihidrochalcona. Característica en la planta fresca, desaparece casi totalmente durante la fermentación. El producto fermentado es rico en quercetol. No se han podido detectar alcaloides pirrolizidínicos tóxicos característicos de géneros afines.

Experimentada *in vitro* como captadora de radicales (radical difenilpicrilhidracilo), la infusión de *Aspalathus* no fermentadas es algo menos activa que el té verde (*Camellia sinensis*). La actividad decrece ligeramente después de la fermentación. El análisis de los datos bibliográficos no revela toxicidad ni efectos secundarios.

11. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- ANDEM (1996). Veinotropes, *Concours Med.*, **42**, suppl. 5, 22-29.
- Gordon, M.H. (1996). Dietary Antioxidants in Disease Prevention, *Nat. Prod. Rep.*, **13**, 265-273.
- Halliwell, B. (1994). Free Radicals, Antioxidants, and Human Disease : Curiosity, Cause, or Consequence ? *Lancet*, **344**, 721-724.
- Harborne, J.B., éd. (1994). The Flavonoids -Advances in Research since 1986, Chapman & Hall, Londres.
- Hertog, M.G.L., Kromhout, D., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Fidanza, F., Giampaoli, S., Jansen, A., Menotti, A., Nedeljkovic, S., Pekkarinen, M., Simic, B.S., Toshima, H., Feskens, E.J.M., Hollman, P.C.H. et Katan, M.B. (1995). Flavonoid Intake and Long-term Risk of Coronary Heart Disease and Cancer in the Seven Countries Study, *Arch. Intern. Med.*, **155**, 381-386.
- Hertog, M.G.L., Feskens, E.J.M., Hollman, P.C.H., Katan, M.B. et Kromhout, D. (1993). Dietary Antioxidant Flavonoids and Risk of Coronary Heart Disease : the Zutphen Elderly Study, *Lancet*, **342**, 1007-1011.
- Hertog, M.G.L., Feskens, E.J.M., Holiman, P.C.H., Katan, M.B. et Kromhout, D. (1993). Dietary Antioxidant Flavonoids and Cancer Risk in the Zutphen Elderly Study, *Nutr. Cancer*, **22**, 175-184.
- Hertog, M.G.L., van Poppel, G. et Verhoeven, D. (1997). Potentially Anticarcinogenic Secondary Metabolites from Fruit and Vegetables, in « *Phytochemistry of Fruit and Vegetables* », (Tomás-Barberán, F.A et Robins, R.J., eds.), p. 313-329, Clarendon Press, Oxford.
- Knekt, P., Järvinen, R., Reunanen, R. et Maatela, J. (1996). Flavonoid Intake and Coronary Mortality in Finland : a Cohort Study, *Br. Med. J.*, **312**, 478-481 ; commentaire Muldoon, M.F. et Kritchevsky, S.B., *ibid.*, 458-459.

- Knekt, P., Järvinen, R., Seppänen, R., Heliövaara, M., Teppo, L., Pukkala, E. et Aromaa, A. (1997). Dietary Flavonoids and the Risk of Lung Cancer and other Malignant Neoplasms, *Am. J. Epidemiol.*, **146**, 223-230.
- Remesy, C., Manach, C., Demigne, C., Texier, O. et Régerat, F. (1996). Intérêt nutritionnel des flavonoïdes, *Med. Nutr.*, **32**, 17-27.
- Rice-Evans, C.A. et Packer, L. (1998). Flavonoids in Health and Disease, Marcel Dekker, New York.

Citroflavonoides, rutósido

- Borrego, F., Canales, I. et Lindley, M.G. (1995). Neohesperidin Dihydrochalcone : State of Knowledge Review, *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, **200**, 32-37.
- Calvarano, M., Postorino, E., Gionfriddo, F., Calvarano, I., Bovalo, F. et Calabrò, G. (1996). Naringin Extraction from Exhausted Bergamot Peels, *Perfume. Flavor*, **21**, (5), 1-4.
- Gilly, R., Pillion, G. et Frileux, C. (1994). Evaluation of a New Venoactive Micronized Flavonoid Fraction (S 5682) in Symptomatic Disturbances of a Veinolympathic Circulation of the Lower Limbs. A Double-blind, Placebo-controlled Study, *Phlebology*, **9**, 67-70.
- MacLennan, W.J., Wilson, J., Rattenhuber, V., Dickland, W.J., Vanderdonckt, J. et Moriau, M. (1994). Hydroxyethylrutinosides in Elderly Patients with Chronic Venous Insufficiency : its Efficacy and Tolerability, *Gerontology*, **40**, 45-52.

Ginkgo

- Arenz, A., Klein, M., Fiehe, K., GroB, J., Drewke, C., Hemscheidt, T. et Leistner, E. (1996). Occurrence of Neurotoxic 4'-O-Methylpyridoxine in *Ginkgo biloba* Leaves, *Ginkgo Medications and Japanese Ginkgo Food*, *Planta Med.*, **62**, 548-551.
- DeFeudis, F.V. (1991). *Ginkgo biloba* Extract (EGb 761) : Pharmacological Activities and Clinical Applications, Elsevier, Amsterdam.
- Braquet, P., éd. (1988-1989). Ginkgolides, Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives, 2 volumes, J.R. Prous Science, Barcelone.
- Hasler, A., Gross, G.-A., Meier, B. et Sticher, O. (1992). Complex Flavonol Glycosides from the Leaves of *Ginkgo biloba*, *Phytochemistry*, **31**, 1391-1394.
- Kleijnen, J. et Knipschild, P. (1992). *Ginkgo biloba*, *Lancet*, **340**, 1136-1139.
- Rowin, J. et Lewis, S.L. (1996). Spontaneous Bilateral Subdural Hematomas Associated with Chronic *Ginkgo biloba* Ingestion, *Neurology*, **46**, 1775-1776-, voir aussi le cas décrit par Matthews, M.K. en 1998 (*ibid.*, **50**, 1933) et la réponse de Rowin et Lewis (*ibid.*, 1933-1934).
- Smith, P.F., MacLennan, K. et Darlington, C.L. (1996). The Neuroprotective Properties of the *Ginkgo biloba* leaf : a Review of the Possible Relationship to Platelet-activating-factor (PAF), *J. Ethnopharmacol.*, **50**, 131-139.
- Sticher, O. (1993). Quality of *Ginkgo Preparations*, *Planta Med.*, **59**, 2-11.

Pasiflora

- Meier, B. (1995). *Passiflora incarnata* L. - Passionblume. Portrait einer Arzneipflanze, *Z. Phytother.*, **16**, 115-126.
- Qimin, L., Van den Heuvel, H., Delorenzo, O., Corthout, J., Pieters, L.A.C., Vlietinck, A.J. et Claeys, M. (1991). Mass Spectral Characterization of C-Glycosidic Flavonoids Isolated from a Medicinal Plant (*Passiflora incarnata*), *J. Chromatogr.* (562), 435-446.
- Rahman, K., Krenn, L., Kopp, B., Schubert-Zsilavecz, M., Mayer, K. K. et Kubelka, W. (1997). Isoscoparin-2"-O-glucoside from *Passiflora incarnata*, *Phytochemistry*, **45**, 1093-1094.
- Rehwald, A., Sticher, O. et Meier, B. (1995). Trace Analysis of Harman Alkaloids in *Passiflora incarnata* by Reversed-phase High Performance Liquid Chromatography, *Phytochem. Analysis*, **6**, 96-100.

Milenrama

Hofmann, L., Fritz, D., Nitz, S., Kollmannsberger, H. et Drawert, F. (1992). Essential Oil Composition of Three Polyploids in the *Achillea millefolium* 'complex', *Phytochemistry*, **31**, 537-542.

Cola de caballo

Veit, M., Beckert, C., Höhne, C., Bauer, K. et Geiger, H. (1995). Interspecific and Intraspecific Variation of Phenolics in the Genus *Equisetum* subgenus *Equisetum*, *Phytochemistry*, **38**, 881-891.

Rooibos tea

Rabe, C., Steenkamp, J.A., Joubert, E., Burger, J.F.W. et Ferreira, D. (1994). Phenolic Metabolites from Rooibos Tea (*Aspalathus linearis*), *Phytochemistry*, **35**, 1559-1565.

Von Gadow, A., Joubert, E. et Hansmann, C.F. (1997). Comparison of the Antioxidant Activity of Rooibos Tea (*Aspalathus linearis*) with Green, Oolong and Black Tea, *Fil. Chem.*, **60**, 73-77.

Isoflavonoides

Los isoflavonoides se caracterizan, al igual que los flavonoides, por un encadenamiento en C_{15} de tipo $Ar-C_3-Ar$ que en este caso se encuentra reagrupado según un motivo 1,2-difenilpropánico: todas las moléculas de este grupo pueden considerarse relacionadas con el esqueleto del 3-fenilcromano. La distribución de los isoflavonoides es restringida; se han caracterizado en dos géneros de Gimnospermas (*Podocarpus*, *Juniperus*) y en algunas Angiospermas (*Iris* spp., *Wyethia* sp.), siendo de hecho casi específicas de las Fabaceae. Esta especificidad se debe seguramente a la elevada especialización del enzima responsable del reagrupamiento del 2-fenilcromano en 3-fenilcromano (*i.e.* el reagrupamiento de una flavanona a isoflavona).

La restringida distribución botánica no excluye la diversidad estructural: en 1990 se conocían ya 870 isoflavonoides (240 más que en 1985). Estos se pueden clasificar según una docena de tipos estructurales diferentes dependiendo de su grado de oxidación y de la existencia de heterociclos complementarios. En todos los tipos puede observarse la elevada frecuencia de derivados isoprenilados y, por tanto, de estructuras furánicas, dihidrofuránicas y piránicas.

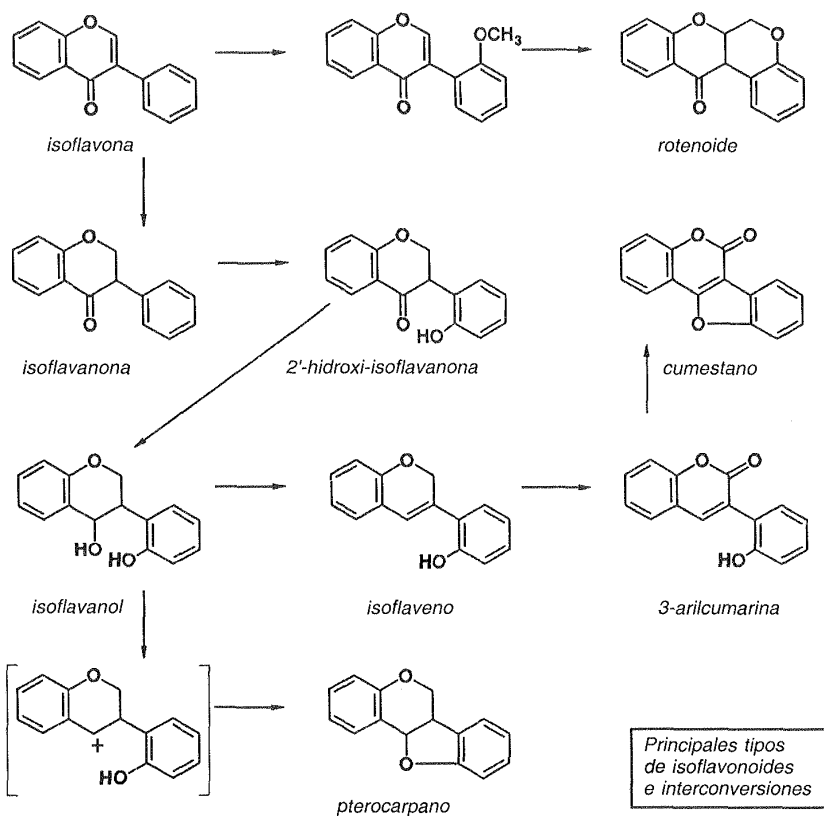
Los compuestos más frecuentes son las isoflavanos, que se encuentran al estado libre o más raramente, al de heterósidos (*O*-heterósidos y excepcionalmente *C*-heterósidos). La importancia numérica de estructuras emparentadas es menor: isoflavanonas, isoflav-3-enos, isoflavanos, isoflavan-4-oles. Muy a menudo, los isoflavonoides poseen un ciclo suplementario que, por regla general, proviene de la ciclación de un derivado 2'-hidroxilado: este es el caso de los pterocarpanos y sus derivados (pterocarpenos y 6a-hidroxipterocarpanos) y también el de las cumaranocromonas.

Otros isoflavonoides poseen una estructura cumarínica inducida por la oxidación de un isoflav-3-eno: este es el caso de las 3-arilcumarinas (= isoflav-3-en-2-onas) de *Glycyrrhiza* spp. y de los productos que provienen de la ciclación de una 2'-hidroxi-3-arilcumarina, es decir de los cumestanos (*i.e.* de los pterocarpanos oxidados).

Algunos compuestos policíclicos poseen un carbono suplementario: así sucede con los rotenoides que proceden de la ciclación oxidativa de una 2'-metoxi-isoflavona.

Un último grupo de compuestos se caracteriza por el contrario por la pérdida de un carbono: se trata de los 2-arilbenzofuranos que no son biosintéticamente ni neolignan, ni productos de la ciclación de un estilbeno sino isoflavonoides formados (¿posiblemente?) por la pérdida del carbono C-6 de un cumestano.

Finalmente, hay que señalar que como los flavonoides, los isoflavonoides pueden formar dímeros y oligómeros (ej.: bis-isoflavanos, isoflavan-flavanona, etc.) así como productos de adición con ácidos cinámicos (isoflavan-lignan).

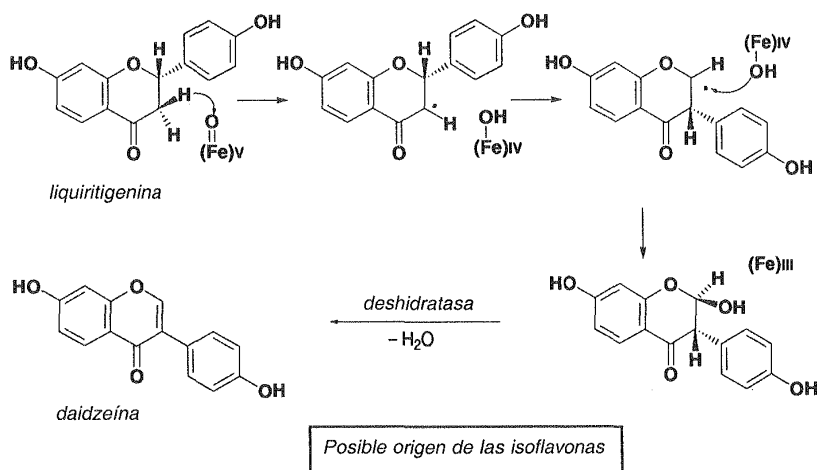


Biosíntesis

El mecanismo propuesto para la formación de los isoflavonoides comprende dos etapas. La primera es la oxidación de una flavanona y su reagrupamiento, la segunda la

eliminación de una molécula de agua, lo que conduce a la formación de la isoflavona (ej.: (2*S*)-liquiritigenina → daidzeína). La primera etapa, catalizada por una isoflavona-sintetasa (una mono-oxidasa citocromo P_{450} dependiente) en presencia de NADPH y de oxígeno molecular, conduce a la formación de una 2-hidroxi-isoflavanona. El mecanismo es de origen radicalario, la hidroxilación va acompañada de la migración del grupo arilo. El aislamiento del derivado hidroxilado en C-2 hace improbable el mecanismo inicialmente postulado, a saber, la formación de un epóxido cuya protonación y apertura remite la formación de un intermediario espirodienónico, y más tarde la de la isoflavona.

Las interconversiones dentro de esta serie se conocen bastante bien (ver tabla pág. 344) gracias a experimentos de marcaje o por el aislamiento de los enzimas implicados. La isoprenilación, frecuente, interviene siempre después de la formación del esqueleto básico.



Actividad biológica

En los vegetales, gran número de estructuras isoflavonoídicas son fitoalexinas, es decir sustancias producidas por la planta como respuesta a una infección por un agente patógeno, normalmente de naturaleza fúngica. Se les puede considerar como productos naturales de defensa de los organismos que los producen.

Las propiedades farmacológicas de los isoflavonoides son poco conocidas y las que se conocen lo son a nivel teórico y potencial. La única actividad objeto de aplicación es la insecticida de los rotenoides. También se conocen sus propiedades estrogénicas: estas moléculas son origen de infertilidad en ovinos que consumen un exceso de trébol; parece que son menos activas en vacas, diferencia que puede ser debida a sus distintos metabolismos.

Actividad estrogénica de los isoflavonoides. La presencia de isoflavononas en la alimentación lleva a preguntarse sobre su posible impacto sobre la salud humana. En las semillas de soja, la concentración en daidzeína (7,4'-dihidroxi-isoflavona), en genisteína (5,7,4'-trihidroxi-isoflavona) y sus derivados glicosilados (glucósidos- y 6''-*O*-malonilglucósidos) puede alcanzar 3 g/kg. Estos mismos compuestos se encuentran también en todos los productos derivados (polvo, leche, productos fermentados), su contenido varía en función del proceso industrial implicado.

Estas isoflavonas y sus metabolitos intestinales (equol, demetil-langolensina) se fijan sobre los receptores estrogénicos desarrollando normalmente una débil actividad estrogénica. Son también inhibidores de tirosinquinasa que intervienen en procesos de transformación y proliferación celular. En los animales, una alimentación a base de soja disminuye la cancerogénesis mamaria y prostática. La genisteína pura es igualmente anticancerígena (tumores de mama de la rata en periodo neonatal, microadenomas de colon). Estos hechos confirman los numerosos resultados obtenidos, *in vitro*, con diferentes líneas celulares. En el hombre, estudios epidemiológicos indican casi con certeza que la baja incidencia (o en algunos casos, la menor mortalidad) de enfermedades hormono-dependientes observada en el Extremo Oriente, está relacionada con el elevado consumo de soja que caracteriza los hábitos alimenticios de la población de estas regiones. Las isoflavonas de la soja, pero puede ser que también otros constituyentes de esta leguminosa, ejercen un efecto preventivo sobre los cánceres de mama y próstata, así como sobre el cáncer colo-rectal.

Algunos estudios recientes sugieren que las isoflavonas y la soja disminuyen los síntomas de la menopausia (sofocos, etc.) y disminuyen el riesgo de desarrollo de osteoporosis.

¿Está desprovista de riesgos una alimentación a base de soja en los niños pequeños? La cuestión es controvertida: aunque se sabe que este tipo de alimentación induce niveles plasmáticos de fitoestrógenos muy altos —lo que representa teóricamente un riesgo— no se han estudiado los posibles efectos clínicos.

Rotenoides

Estos compuestos, biogenéticamente relacionados con los isoflavonoides, poseen en común un sistema con cuatro ciclos: una cromanocromanona. Los dos ciclos oxigenados se fusionan en *cis* y la actividad biológica es máxima en los derivados que poseen un ciclo dihidrofuránico. El principal representante del grupo es la rotenona, principio activo mayoritario de las raíces de diversas Fabaceae tropicales pertenecientes a los géneros *Derris*, *Lonchocarpus*, *Milletia*, *Mundulea* y *Tephrosia*.

● DERRIS, *Derris* spp., Fabaceae

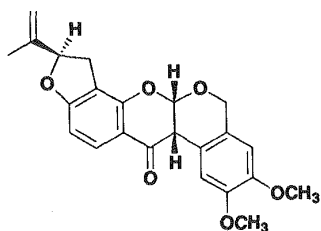
Los *Derris* son lianas que crecen en el sudeste de Asia. *D. elliptica* (Roxb.) Benth es una especie de Malasia y de Myanmar, introducida y cultivada en África. Se utilizan otras especies sobre todo *D. malaccensis* (Benth.) Prain. En sus regiones de origen, las raíces de estas lianas se utilizan tradicionalmente como insecticidas e ictiotóxicas.

La droga está constituida por la raíz y, es frecuente encontrar en el comercio un extracto enriquecido, con una titulación aproximada de un 30% en rotenona. El contenido en rotenoides del polvo de *Derris* varía de un 3 a un 10%.

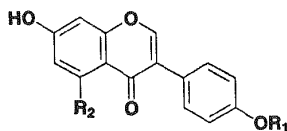
La rotenona es responsable de las propiedades insecticidas; activa tanto por contacto como por ingestión, inhibe la cadena respiratoria mitocondrial desde sus primeros estadios (inhibición de la dehidrogenasa NADH dependiente).

Las raíces de los *Lonchocarpus* sudamericanos (*L. urucu* Killip & Smith, *L. utilis* A.C. Smith) se utilizan de igual forma y con los mismos fines.

La principal utilización de las Fabaceae con rotenoides (polvo, extractos, rotenona) es la fitofarmacia (tratamiento de plantas de interior y, a veces, de huertas) y la destrucción de los ectoparásitos de animales domésticos.



rotenona



$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$: formononetina

$R_1 = R_2 = \text{H}$: daidzeína

$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$: genisteína

BIBLIOGRAFÍA

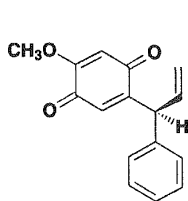
- Adams, N.R. (1995). Detection of the Effects of Phytoestrogens on Sheep and Cattle, *J. Anim. Sci.*, **73**, 1509-1515.
- Coward, L., Barnes, N.C., Setchell, K.D.R. et Barnes, S. (1993). Genistein, Daidzein, and their (β -Glycoside Conjugates : Antitumor Isoflavones in Soybean Foods from American and Asian Diets, *J. Agric. Food Chem.*, **41**, 1961-1967.
- Dewick, P.M. (1994). Isoflavonoids, in « The Flavonoids : Advances in Research since 1986 », (Harborne, J.B., éd.), p. 117-238, Chapman & Hall, Londres.
- Fukutake, M., Takahashi, M., Ishida, K., Kawamura, H., Sugimura, T. et Wakabayashi, K. (1996). Quantification of Genistein and Genistin in Soybeans and Soybean Products, *Fd. Chem. Toxicol.*, **34**, 457-461.
- Herman, C., Adlerkreutz, T., Goldin, B.R., Gorbach, S.L., Höckerstedt, K.A.V., Wanatabe, S., Härmäläinen, E.K., Markkanen, M.H., Mäkelä, T.H., Wähälä, K.T., Hase, T.A. et Fotsis, T. (1995). Soybean Phytoestrogen Intake and Cancer Risk, *J. Nutr.*, **125**, 757S-770S.
- Ingram, D., Sanders, K., Kolybaba, M. et Lopez, D. (1997). Case-control Study of Phytoestrogens and Breast Cancer, *Lancet*, **350**, 990-994; commentaire : Messina, M., Barnes, S. et Setchell, K.D., *ibid.*, 971-972.
- Setchell, K.D.R., Zimmer-Nechemias, L., Cai, J. et Heubi, J.E. (1997). Exposure of Infants to Phyto-oestrogens from Soy-based Infant Formula, *Lancet*, **350**, 23-27.
- Whitten, P.L., Kudo, S. et Okubo, K.K. (1997). Isoflavonoids, in « Handbook of Plant and Fungal Toxicants », Felix D'Mello, J.P., éd., p. 117-137, CRC Press, Boca Raton.

Neoflavonoides

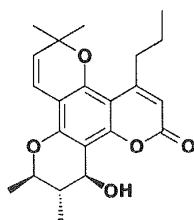
El término de neoflavonoide se reserva a los compuestos en C_{15} de tipo $Ar-C_3-Ar$, que se encuentran estructuralmente relacionados con flavonoides e isoflavonoides y se construyen según un encadenamiento 1,1-difenilpropano. Al igual que los 2- y 3-fenilcromanos, proceden de la condensación de tres moléculas de acetato con una molécula de cinamato, pero el mecanismo de su formación es muy diferente. Posiblemente (no es más que una hipótesis) proceden de la reacción (SN_2') de un fenol como el floroglucinol o el resorcinol sobre el carbono α de la cadena lateral de una unidad fenilpropánica.

La mayoría de los neoflavonoides conocidos se han aislado de las Fabaceae (*Dalbergia*) y Clusiaceae (Lindley = Guttiferae Juss.: *Calophyllum*, *Mammea*, *Mesua*, etc.). Algunos también se encuentran en Rubiaceae (*Coutarea*) y Asteraceae (*Echinops*).

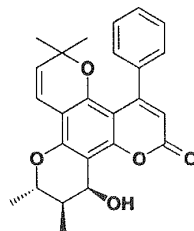
Este grupo comprende las 4-arilcumarinas (4-aril-2-*H*-1-benzopirán-2-onas), las 3,4-dihidro-4-arilcumarinas como los calomelanos de *Pityrogramma calomelanos* (L.) Link (Pteridaceae)*, neoflavenos, 3-arilbenzo[b]furanos y compuestos «abiertos»: dalbergionas, dalbergiquinoles y benzofenonas.



(*S*)-4-metoxidalbergiona



calanólido A



soulatrólido

* Las 3,4-dihidro-4-arilcumarinas descritas en *Cinchona succirubra* (cinconaínas), son más bien consideradas como derivados flavánicos, cf. estructura de taninos.

Los distintos representantes del grupo de los neoflavonoides no poseen propiedades biológicas marcadas. Aquí se citará sin embargo el «bálsamo» de *Calophyllum* indicando que no parecen existir trabajos que permitan relacionar las propiedades cicatrizantes que le son atribuidas a las 4-aril cumarinas que contiene.

Se señalará también que las dalbergionas, dalbergiquinolones y productos relacionados son responsables de las dermatitis inducidas, sobre todo en madereros, por diversas especies de palisandros: *Dalbergia melanoxylon* Guillemain & Perrottet, *D. retusa* Hemsl., *D. nigra* (Vell. Conc.) Benth., *D. latifolia* Roxb., *D. retusa* Hemsley, etc., así como por *Machaerium scleroxylum* Tul. (cf. drogas con quinonas).

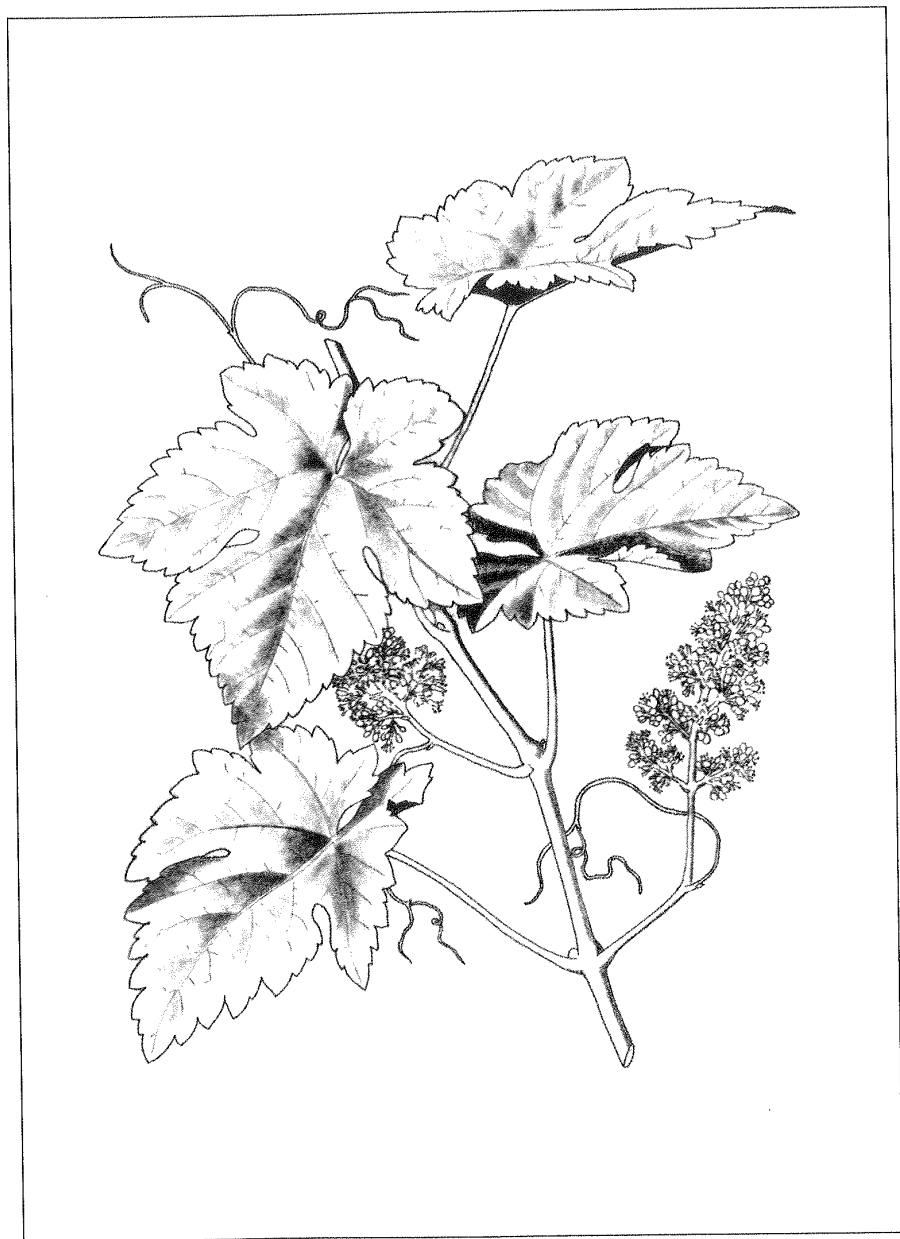
● CALOFILUM, *Calophyllum inophyllum* L., Clusiaceae

Este árbol con «bellas hojas» crece en el sudeste asiático y de Madagascar hasta Polinesia. Su fruto en drupa es rico en aceite: por expresión, produce una masa pastosa, impropriamente llamada bálsamo, rica en triglicéridos y que contiene varios derivados de tipo 4-arilcumarínico: calofilólido, inofilólido, *cis*-dihidroinofilólido, etc. Reputado cicatrizante y antiulceroso, el «bálsamo» se ha comercializado durante mucho tiempo en Francia como cicatrizante y analgésico en casos de quemaduras. Continúa figurando en el catálogo de productores de productos para cosmética («aceite de tamanu»).

En 1992, la demostración de las propiedades antivirales de los calanolídeos —se trata de 4-aril y 4-alquil cumarinas aisladas de una variedad de *C. lanigerum* Miq. de Sarawak— suscitó de nuevo el interés por este género. La mayoría de los otros derivados del grupo (soulatrólido de *C. teysmanii* Miq., costatólido, etc.) son, como los calanolídeos, inhibidores de la transcriptasa-inversa, inhibidores *in vitro* de la citopatogenicidad del VIH-1, incluyendo cepas resistentes al AZT. Su mecanismo de acción original, que implica dos lugares de actuación diferentes, hace de ellos los cabezas de serie de un nuevo tipo de inhibidores no nucleosídicos de este enzima vírico.

BIBLIOGRAFÍA

- Donnelly, D.M.X. et Boland, G. (1994). Neoflavonoids, in « The Flavonoids : Advances in Research since 1986 », (Harborne, J.B., éd.), p. 239-258, Chapman & Hall, Londres.
- Currens, M.J., Gulakowski, R.J., Mariner, J.M., Moran, R.A., Buckeit, R.W., Gustavson, K.R., McMahon, J.B. et Boyd, M.R. (1996). Antiviral Activity and Mechanism of Action of Calanolide A against the Human Immunodeficiency Virus Type-1, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **279**, 645-651.
- McKee, T.C., Covington, C.D., Fuller, R.W., Bokesch, H.R., Young, S., Cardellina, J.H., Kadushin, M.R., Soejarto, D.D., Stevens, P.F., Cragg, G.M. et Boyd, M.R. (1998). Pyranocoumarins from Tropical Species of the Genus *Calophyllum* : A Chemotaxonomic Study of Extracts in the National Cancer Institute Collection, *J. Nat. Prod.*, **61**, 1252-1256.
- Zembower, D.E., Liao, S., Flavin, M.T., Xu, Z.-Q., Stup, T.L., Buckheit, R.W., Khilevich, A., Mar, A.A. et Sheinkman, A.K. (1997). Structural Analogues of the Calanolide Anti-HIV Agents. Modification of the *trans*- 10, 11 -Dimethyldihydropyran- 12-ol Ring (Ring C), *J. Med. Chem.*, **40**, 1005-1017.



Vitis vinifera L.

Antocianósidos

1. Introducción	351
2. Estructura de los antocianósidos, origen biosintético	352
3. Propiedades físico-químicas	354
4. Extracción, caracterización	355
5. Acción farmacológica y empleos	356
6. Principales drogas con antocianósidos	357
arándano	357
cranberry	359
grosellero negro	360
vid roja	361
saúco	362
7. Bibliografía	363

1. INTRODUCCIÓN

El término antociano, ideado inicialmente para designar la sustancia responsable de la coloración de las flores del aciano (gr. *anthos*, flor y *kuanos*, azul), se aplica a un grupo de pigmentos hidrosolubles responsables del color rojo, rosa, malva, púrpura, azul o violeta de la mayor parte de las flores y frutos. Estos pigmentos se encuentran en forma de heterósidos (antocianósidos) y sus geninas (antocianidoles) son derivadas del catión 2-fenilbenzopirilio más comúnmente llamado catión flavilio, lo que subraya la pertenencia de estas moléculas al extenso grupo de los flavonoides en sentido amplio.

Raros en las Gymnospermas, los antocianósidos se encuentran en todas las Angiospermas con excepción de las Caryophyllales: este orden (*sensu* Cronquist), cuenta

con una docena de familias de las cuales solo las Caryophyllaceae y las Molluginaceae contienen antocianósidos. En las demás familias (Chenopodiaceae, Cactaceae, Phytolaccaceae, Nyctaginaceae, etc.) la pigmentación de los diferentes órganos se debe a las betalainas (ej.: raíz de remolacha, flores de buganvilla o de amaranto).

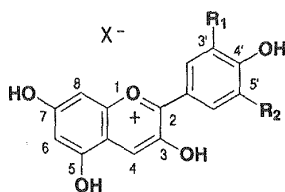
Aunque generalmente son característicos de los pétalos de las flores (adormideras, malva, hibisco) y de los frutos (cereza, saúco, berenjena), los antocianósidos pueden encontrarse ocasionalmente en las brácteas (Bromeliaceae), hojas (*Coleus* spp.), peciolos (rapóntico), incluso en raíces (rábano) o en bulbos (cebolla roja). Generalmente se acumulan, en disolución, en las vacuolas de las células de los tejidos epidérmicos, más raramente en forma de antocianoplastos.

Los antocianósidos, cuyos colores vivos atraen a insectos y pájaros, juegan un papel primordial en la polinización y dispersión de las semillas. Un alto poder colorante y la ausencia de toxicidad hacen de estos heterósidos colorantes naturales susceptibles de reemplazar, en la industria alimentaria, a los colorantes sintéticos: su inocuidad –un extracto de fruta o de hortaliza no necesita una investigación toxicológica profunda– y su aceptación por el consumidor compensa su inestabilidad (pH, temperatura, luz) y su coste de producción a veces elevado. El interés terapéutico de los antocianósidos se limita en la actualidad prácticamente al campo vascular: las drogas que los contienen se utilizan para la extracción de antocianósidos, para la obtención de preparados galénicos o al natural destinados al tratamiento de síntomas ligados a una fragilidad capilaro-venosa.

2. ESTRUCTURA DE LOS ANTOCIANÓSIDOS, ORIGEN BIOSINTÉTICO

Los antocianidoles se encuentran en medio ácido en forma catiónica. Salvo excepciones (apigeninidol), están siempre hidroxilados en C-3 y, frecuentemente, penta-(3, 5, 7, 3', 4') o hexasustituidos (3, 5, 7, 3', 4', 5') por hidroxilos y/o metoxilos. Las geninas más frecuentes (casi universales) son el pelargonidol (escarlata), cianidol (carmesí) y delfinidol (púrpura). No se conoce ningún compuesto antociánico cuyos hidroxilos se encuentren en su totalidad metilados o glicosilados: al menos un hidroxilo en C-5, C-7 o C-4' debe quedar libre para permitir la formación de las estructuras quinonoidicas coloreadas.

Los escasos 3-desoxiantocianidoles conocidos (Gesneriaceae, Poaceae) son relativamente estables. No es este el caso de los antocianidoles cuyo hidroxilo en C-3, fac-



Estructura de los principales antocianidoles

$R_1 = R_2 = H$: *pelargonidol*

$R_1 = OH, R_2 = H$: *cianidol*

$R_1 = OCH_3, R_2 = H$: *peonidol*

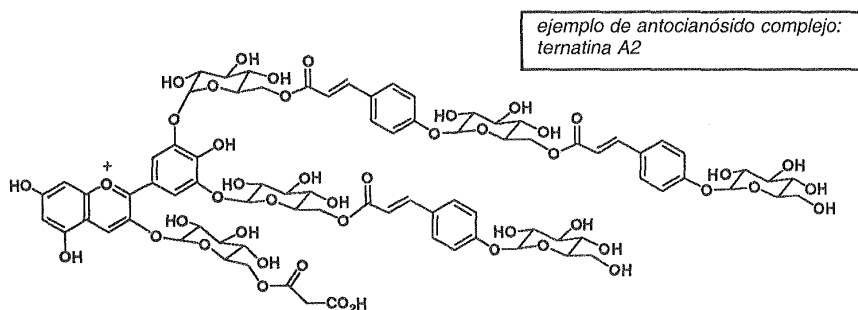
$R_1 = R_2 = OH$: *delfinidol*

$R_1 = OCH_3, R_2 = OH$: *petunidol*

$R_1 = R_2 = OCH_3$: *malvidol*

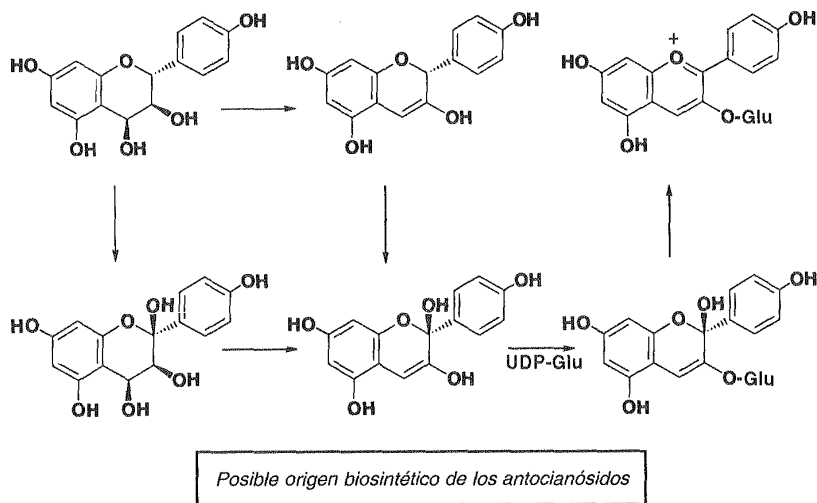
tor de inestabilidad por el ion flavilio, está *siempre* unido a un azúcar (muy generalmente la glucosa) para formar un *antocianósido*, estable e hidrosoluble. Los antocianósidos más frecuentes son los 3-monósidos y los 3,5-diósidos. Se conocen igualmente 3,7-diósidos y triósidos (ej.: 3, 5, 3'). La parte osídica de los antocianósidos puede ser monosacarídica (glucósidos, galactósidos, ramnósidos), disacarídica (rutinósidos, xilosilglucósidos) o, menos frecuentemente, trisacarídica.

Numerosos antocianósidos se encuentran acilados por ácidos fenilpropanoicos (ácidos 4-cumárico, cafeico, ferúlico, sinápico) o benzoicos (gálico) que esterifican un hidroxilo del (o de los) azúcar (es), generalmente sobre su C-6". En la actualidad se conocen —y su número aumenta rápidamente— antocianósidos acilados por ácidos alifáticos dicarboxílicos (ácidos malónico, málico, oxálico, succínico). Igualmente se han descrito moléculas aciladas simultáneamente por los dos tipos de ácidos. Los procesos extractivos estándar no permiten aislar correctamente estas moléculas zwitteriónicas (son muy lábiles en el ácido clorhídrico diluido tradicionalmente utilizado en su extracción), muchas estructuras antociánicas antiguamente conocidas, deben de hecho existir bajo esta forma. Esto se ha confirmado por electroforesis, que permite caracterizarlos fácilmente, y utilizando métodos suaves (alcoholes neutros, ácido acético, ácido fórmico, etc.), tanto para su extracción como para su purificación. Por último se sabe que existen metaloantocianósidos de elevada masa molecular, seis moléculas de antocianósidos y seis flavonoides que quelan dos átomos metálicos (Mg y/o Fe) (e.g. en la flor del aciano, *Centaurea cyanus* L.).



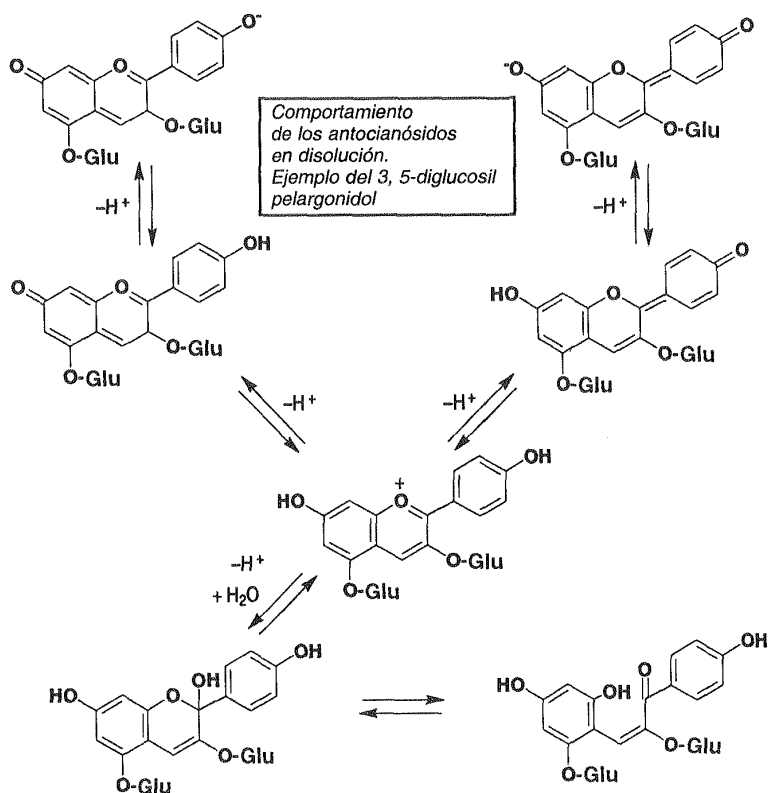
Origen biosintético

Los antocianósidos son producto del metabolismo general de los flavonoides. Se ha demostrado experimentalmente, con la ayuda de mutantes acianógenos y de genotipos de flores blancas, que los 2,3-*trans*-dihidro-3,4-*cis*-dihidroxi-flavonoles son los precursores de los antocianidoles. Todavía no se han elucidado las últimas etapas de la formación de los antocianósidos: es probable que los dioles sufran una hidroxilación (en C-2) y una doble deshidratación. La glucosilación (que necesita la intervención de UDP-glucosa) sin duda es tardía.



3. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El comportamiento de los antocianósidos en disolución acuosa deriva de las propiedades del catión 2-fenil-benzopirilio que es a la vez un diácido débil y un buen electrófilo. En medio ácido fuerte ($\text{pH} < 3$) la forma catiónica, coloreada en rojo, es estable. En medio ácido débil, es decir para pH comprendidos entre 4 y 6, el catión pierde sucesivamente dos protones lo que lleva a la formación de una anhidrobase, neutra ($-\text{H}$) o ionizada (-2H), estabilizada por resonancia; estas formas quinonoídicas están coloreadas en azul. Por otra parte, la hidratación de la molécula (en C-2, por simple dilución) conduce a una «pseudobase» carbinólica, incolora. Esta se encuentra en equilibrio con la chalcona correspondiente (igualmente incolora) y, si el pH aumenta, se ioniza (fenato): la estructura antociánica se destruye. Consecuencia de estas propiedades: las disoluciones de antocianósidos en medio neutro o ligeramente ácido pierden con bastante rapidez su color (ciertamente, la anhidrobase es coloreada, pero la hidratación del catión se efectúa más rápidamente que su transformación en anhidrobase). Para explicar la coloración de los antocianósidos en las condiciones de pH habituales del medio vivo —el pH vacuolar casi nunca es inferior a 3—, es necesario considerar la estabilización de su estructura y la protección de ésta contra la adición nucleófila de agua. Pueden intervenir diversos mecanismos: 1° copigmentación intramolecular en la cual los ácidos al acilar los azúcares forman un sándwich alrededor del antocianidol (la mayoría de los poliacilpolisilantocianósidos son marcadamente estables en disolución); 2° autoasociación, también denominada autocopigmentación, que realiza un apilamiento intermolecular de antocianósidos protegiéndose mutuamente; 3° copigmentación intermolecular con flavonoides. La adsorción sobre las proteínas, las pectinas y otras macromoléculas es también un factor de estabilidad.



Entre las demás propiedades de los antocianósidos, se puede señalar su inestabilidad al oxígeno, a la temperatura y a la luz así como su sensibilidad a los ataques nucleofílicos en C-2 (hidratación) y, sobre todo, en C-4 para formar los flav-2-enos sustituidos en C-4; la reacción con dióxido de azufre da lugar a la formación (reversible) de derivados sulfónicos en C-4, estables; esta reacción ocasiona una rápida decoloración de las disoluciones.

4. EXTRACCIÓN, CARACTERIZACIÓN

Los antocianósidos son solubles en agua y alcoholes, insolubles en disolventes orgánicos apolares, inestables en medio neutro o alcalino. Clásicamente, la extracción se realiza con un alcohol (metanol; se prefiere etanol si el producto se destina a empleos alimenticios), al que se adiciona una pequeña cantidad (0,1-1 %) de ácido clorhídrico. Para evitar la esterificación del carboxilo libre de los antocianósidos acilados por un

diácido, y sobre todo, para impedir su desacilación, conviene utilizar preferentemente otros ácidos débiles (acético, tartárico, cítrico) o volátiles (trifluoroacético) o trabajar en medio neutro (mezcla de alcoholes) y operar a baja temperatura ($< 30^{\circ}\text{C}$). Las disoluciones de antocianósidos son muy inestables y no pueden ser conservadas más que en atmósfera inerte, en frío y al abrigo de la luz.

Industrialmente, se pueden preparar extractos antociánicos por diversos procedimientos. El más antiguo consiste en una extracción en medio acuoso en presencia de dióxido de azufre seguida de la regeneración de los antocianósidos por acidificación. Entre los procedimientos más recientes se puede citar la ultrafiltración sobre membrana de celulosa y la fijación/elución sobre resinas cambiadoras de iones.

Para separar los antocianósidos se recurre a las técnicas cromatográficas: columnas de poliamida y de polivinilpirrolidona, resinas cambiadoras de iones, CCF preparativa sobre celulosa, CLAR semipreparativa.

Para el análisis de drogas con antocianósidos, la CLAR constituye un método de elección. Generalmente, las separaciones se efectúan en fase reversa con disolventes hidroalcohólicos ácidos (la separación se produce por tanto sobre las formas catiónicas, detectadas selectivamente en la banda de los 500-550 nm). Como en el caso de los flavonoides, los detectores de diodos aumentan considerablemente las posibilidades del método. Métodos más complejos (CLAR/EM; EM tandem, etc.) se utilizan únicamente por laboratorios de investigación especializados.

Por regla general, los antocianósidos se valoran por espectrofotometría. En las longitudes de onda de los máximos de absorción de estas moléculas, las interferencias son excepcionales: la valoración se puede realizar directamente sobre una disolución alcohólica ácida (forma catiónica) –o sobre un zumo acidificado–. Para evitar la auto-asociación de las moléculas de antocianósidos (lo que tendría como consecuencia una desviación positiva de la ley de Lambert-Beer) conviene operar en medio muy diluido. La valoración de los constituyentes de una mezcla de antocianósidos se realiza en la actualidad directamente por CLAR.

5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y EMPLEOS

Igual que en el caso de los flavonoides *stricto sensu*, las pruebas biológicas sobre animales fundadas en la difusión de colorantes indican que los antocianósidos disminuyen la permeabilidad de los capilares y aumentan su resistencia. La actividad de estos heterósidos podría estar ligada a la participación del colágeno de la pared vascular en el control de la permeabilidad de la misma. Se debería en parte a una inhibición de enzimas proteolíticos de degradación de este colágeno (elastasa, collagenasa); por otra parte, esta actividad inhibidora se ha comprobado *in vitro* para los extractos de los frutos del grosellero negro (CI_{50} 0,16 y 0,56 mg/ml). Se han puesto de manifiesto otras propiedades: acción antiedematosa, aumento de la regeneración de la púrpura retiniana (*cf.* mirtilo). Como muchos otros compuestos fenólicos, los pigmentos antociánicos se comportan, *in vitro*, como captadores de radicales libres (actividad antioxidante).

Las propiedades a nivel capilar-venoso permiten utilizar las drogas con antocianósidos y los preparados que los contienen en el tratamiento sintomático de

trastornos relacionados con la insuficiencia venolinfática y la fragilidad capilar (flebotomía, proctología, ginecología). Los antocianósidos se proponen igualmente en oftalmología en casos de trastornos circulatorios a nivel de la retina o de la coroides y para mejorar la visión crepuscular.

Otras aplicaciones. El principal interés industrial de los antocianósidos es su poder colorante. Se trata, en efecto, de pigmentos *naturales* para los cuales no se ha observado ninguna toxicidad en animales, ni aguda ni crónica. Se utilizan habitualmente extractos de mosto de uva, materia prima abundante y poco costosa. Estos extractos pueden ser líquidos y valorados en 0,5-1% de antocianósidos o bien nebulizados, y valorados en este caso en 1-5% de antocianósidos. Se utilizan también los zumos de frutos (sauco) así como las hojas de la lombarda, más caras, pero que proporcionan un colorante más estable. La inestabilidad de estos pigmentos en medio acuoso es un inconveniente: variación de la coloración en función del pH, sensibilidad al calor, a la luz, a los sulfitos (a menudo utilizados como conservantes), a los metales (de las latas de conservas). La frecuente presencia de proantocianidoles y de taninos gálicos en los extractos puede también ser perjudicial (ej.: precipitación de gelatina en las confituras). La insolubilidad de los heterósidos antocianícos en los lípidos restringe igualmente el campo de sus aplicaciones. Los antocianósidos, extraídos de frutos o legumbres comestibles, se pueden utilizar como aditivos alimentarios (UE: E₁₆₃) por ejemplo en bebidas (30 mg/l de antocianósidos), mermeladas, confitería.

6. PRINCIPALES DROGAS CON ANTOCIANÓSIDOS

● ARÁNDANO, *Vaccinium myrtillus* L., Ericaceae

El mirtilo (o arándano mirtilo) conocido por el agradable sabor de sus frutos, se utiliza en la industria farmacéutica para la extracción de antocianósidos. La hoja y el fruto desecado se emplean en fitoterapia. Los frutos frescos y secos son objeto de monografía en la Farmacopea francesa desde enero de 1992. La hoja, así como los frutos oficiales pueden formar parte de la composición de fitomedicamentos [Note Expl., 1998].

La planta, la droga. El arándano es un subarbusto de hojas coriáceas. Las flores en cascabel son solitarias o están agrupadas de dos en dos en la axilas de las hojas. El fruto es una baya polisperma globulosa 4 (5)-locular, con mesocarpio carnoso y cima aplastada, rematada por los restos del estilo y del cáliz que forman un pequeño disco rodeado de un fino reborde. El mirtilo abunda especialmente en los sotobosques silíceos de las regiones montañosas del hemisferio norte. El mercado está ampliamente dominado por las importaciones (Polonia). Otras especies (ej.: *V. corymbosum* L., cultivada en Alemania) se utilizan igualmente en la industria agroalimentaria.

El examen microscópico del fruto pulverizado pone de manifiesto oxalato cálcico en macas globosas, células esclerosas puntuadas y células epidérmicas de paredes regularmente espesas. Este examen es útil para detectar la presencia de otras especies (ej.:

V. uliginosum L.). La droga oficial no contiene más del 2% de hojas y restos de ramas; el extracto seco es como mínimo del 9% y los antocianósidos se analizan por CCF.

Composición química

- Los **frutos** de arándano son ricos en agua (hasta 90 %), azúcares (3 a 7 %) y ácidos orgánicos. Se han identificado ácidos fenólicos, flavonoides (hiperósido, quercitrósido), proantocianidoles (procianidoles B₁-B₄) y flavan-3-oles monómeros (catecol y epicatecol). El contenido en antocianósidos de los frutos frescos es aproximadamente de un 0,5 %. Estos heterósidos, unos quince, son *O*-glucósidos, *O*-galactósidos y *O*-arabinósidos en C-3 del cianidol, peonidol, delfinidol, malvidol y petunidol.

- La **hoja** contiene ácidos fenólicos, flavonoides (ramnoglucosil-, arabinosil- y glucuronil-quercetol) y trazas de alcaloides quinolizidínicos (mirtina, epimirtina). Es rica en proantocianidoles y catecol (hasta un 10 %) y, en los años cincuenta se ha aislado hidroquinona y arbutósido. Posteriormente no ha sido posible evidenciar estos compuestos. Esto se puede explicar bien sea por la existencia de quimiotipos, o bien —lo que es muy probable— por una contaminación de los lotes inicialmente estudiados con especies próximas que comparten el mismo hábitat (*V. vitis-idaea* L. o *V. × intermedium* Ruthe [= *V. myrtillus* × *V. vitis-idaea*]) ricas tanto en arbutósido (3,3-6,6 y 2% respectivamente) como en hidroquinona libre o en pirósido (= 6-*O*-metilarbutósido).

Acción farmacológica. A pesar de su baja biodisponibilidad demostrada en rata (se debe a una absorción digestiva mediocre), los antocianósidos del arándano muestran en animal, una actividad vasoprotectora y antiedematosa tanto *per os* como por vía i.p. o i.v. *In vitro* e *in vivo* (conejo) inhiben la agregación plaquetaria inducida por colágeno o ADP y estimulan (rata, *per os*) una actividad de tipo PGI₂ de las paredes vasculares. También son inhibidores de la fosfodiesterasa del AMPc y de los captadores de radicales libres. Administrado por vía oral a ratas, el cloruro de cianidol antagoniza la acción ulcerógena de diversos factores desencadenantes (estrés, AINEs, etanol, histamina, etc.). Clásicamente, está admitido (y confirmado por electrorretinografía) que los antocianósidos, al facilitar la regeneración de la rodopsina, mejoran la visión cuando hay falta de luz. En el hombre, resultados experimentales y numerosas observaciones clínicas atestiguan los resultados favorables obtenidos en el tratamiento de trastornos vasculares (flebopatías, microangiopatías diabéticas, equimosis, púrpuras, gingivorragias). Los antocianósidos se han probado asimismo en el tratamiento de retinopatías de origen hipertensivo o diabético. La hoja es un reputado hipoglucemiante, actividad que no ha sido demostrada con claridad hasta el momento. Igual ocurre con otras propiedades que la tradición le atribuye. En rata diabética, el extracto hidroalcohólico es hipolipemiante.

Empleos. La industria farmacéutica produce y comercializa un polvo hidrosoluble valorado en un 70% de antocianósidos. La primera etapa del proceso de fabricación consiste en la eliminación de los azúcares por vía biológica (*Saccharomyces* sp.); los zumos trasegados de las fermentadoras se clarifican después por centrifugación continua y se concentran a vacío a baja temperatura. La purificación de este extracto bruto consis-

te en tratarlo varias veces con etanol a ebullición. Por enfriamiento de las disoluciones etanólicas, los antocianósidos, insolubles, precipitan y se recogen por secado (antocianoides libres, ácidos orgánicos y otras impurezas quedan en disolución).

Los extractos enriquecidos en antocianósidos obtenidos a partir de los frutos, pueden formar parte de la composición de medicamentos utilizados en las manifestaciones funcionales de la insuficiencia venolinfática, en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales de la fragilidad capilar, en trastornos de la visión mesópica y escotópica (hemeralopia, miopía).

En Francia, el fruto, fresco o seco, y la hoja pueden reivindicar las siguientes indicaciones (vía oral o tópica): tradicionalmente utilizados en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa tales como pesadez de piernas y en la sintomatología hemorroidal. El fruto, fresco o seco, se utiliza tradicionalmente como coadyuvante en el tratamiento del componente doloroso de trastornos funcionales digestivos. Únicamente el fruto fresco puede reivindicar las indicaciones relacionadas con el tratamiento sintomático de los trastornos funcionales de la fragilidad capilar, hoja y fruto seco se pueden emplear en el tratamiento sintomático de las diarreas ligeras [*Note Expl.*, 1998].

En Alemania la Comisión E considera que el fruto del mirtilo es un astringente, utilizado como tal en el tratamiento sintomático de la diarrea, así como antiinflamatorio local en casos de irritación de las mucosas de la cavidad bucal. En lo referente a la hoja, considera que ninguna de las actividades atribuidas por la tradición se ha demostrado. Además, subraya que existe un riesgo de intoxicación que se debe a la utilización de dosis elevadas o en forma crónica: por ello no recomienda su utilización.

Sobre este riesgo, hay que señalar que los datos toxicológicos disponibles son insuficientes: aunque efectivamente se han producido en gato síntomas que recuerdan la intoxicación por hidroquinona, la presencia de esta benzoquinona (o de sus derivados) en la hoja es improbable. Si la droga investigada en ese momento era realmente *V. myrtillus* significa que las hojas contienen una sustancia nociva desconocida. En ausencia de nuevas investigaciones toxicológicas y habida cuenta de la ausencia de propiedades comprobadas de esta hoja, la posición de la Comisión E parece prudente. (Pero la *Note Explicative* no exige un ensayo toxicológico más que para el polvo de la hoja y por tanto no para los extractos sea cual sea su concentración).

● **CRANBERRY*** (pág. 360), *Vaccinium macrocarpon* Aiton, Ericaceae

Esta especie septentrional crece espontáneamente en el este de América del Norte desde Carolina a Canadá. Cultivada en Estados Unidos desde principios del siglo XIX, produce frutos de pequeño tamaño rojo oscuro, ampliamente consumidos al natural (frescos o congelados) así como en forma de zumos (puros o en *cocktail* edulcorado con jarabe de maíz), de salsas, etc. El fruto fresco es muy rico en ácidos (cítrico, quínico, benzoico, etc.); contiene también antocianósidos (3-*O*-galactósidos y 3-*O*-arabinósidos del cianidol y del peonidol), catecol y flavonoides.

El efecto benéfico –bacteriostático– del zumo de este fruto en el tratamiento de las afecciones urinarias, confirmado por una utilización muy antigua, se ha atribuido a la acidificación de la orina por los ácidos del fruto y sus metabolitos. Como el pH no se

altera, en la actualidad se postula que la actividad es debida a una inhibición de la adherencia de las bacterias sobre las mucosas. Esto se ha demostrado en el caso de la adhesión de *E. coli* sobre las células uroepiteliales, tanto con el zumo del fruto como con la orina de ratones o humanos que han consumido estos frutos. Un polímero no dializable, no nitrogenado, inhibidor de las adhesinas propias a las cepas patógenas de *E. coli* se ha aislado posteriormente del zumo de los frutos así como del zumo de los *blueberry* (los análisis preliminares no excluyen la posibilidad que sea de naturaleza procianidólica). La fructosa, presente en gran cantidad en el zumo, podría participar asimismo en la actividad. Más recientemente, un ensayo clínico de doble ciego vs. placebo ha demostrado que el consumo cotidiano de 300 ml de un zumo comercial inducía, en la mujer anciana ($m = 78,5$ años), una disminución muy significativa de la frecuencia de contaminación bacteriana de la orina, lo que se producía después de 4-8 semanas de tratamiento, periodo de tiempo que podría corresponder a una acción inicial sobre la flora intestinal bacteriana (pero el efecto del zumo sobre la adherencia de las bacterias de esta flora permanece sin estudiar todavía). En Estados Unidos, se recomienda el empleo de los frutos en forma de zumo diluido; también se encuentran disponibles cápsulas de zumo deshidratado.

● GROSELLERO NEGRO**, *Ribes nigrum* L., Grossulariaceae

Este arbusto frondoso, en ocasiones llamado grosellero negro y, en algunos tratados «cassissier» (**), se cultiva por sus frutos alimenticios (Borgoña, Europa central). En Farmacia, se utiliza tanto la hoja (Ph. fsa, 10ª ed.) como el fruto.

Se caracteriza esta especie por sus hojas 3-5 lobuladas cuya cara inferior, pálida y pubescente, está salpicada de glándulas secretoras amarillas. Las flores, rojizas, agrupadas en racimos colgantes, tienen un cáliz velludo más largo que la corola. El fruto es una baya negra, olorosa, rematada por restos del cáliz.

El fruto, rico en azúcares (10-15 %) y en ácidos orgánicos, contiene, entre otros constituyentes, heterósidos de flavonoles y de antocianósidos (heterósidos del cianidol y del delphinidol).

* Voluntariamente se conserva la denominación americana. El (*common*) *cranberry*, típicamente americano, existe en Europa: se cultiva y, según Flora Europea, se ha naturalizado localmente. En Europa, se conoce el (*small*) *cranberry*, *V. oxycoccus* L. Realmente los calificativos (*common*, *small*) se utilizan raramente y la mayoría de las publicaciones no precisan la especie. En una revista norteamericana reciente el autor incluye, con el vocablo de *cranberries*, *V. macrocarpon* y *V. oxycoccus* [Siciliano, A.A. (1996). *Cranberry*, HerbalGram, nº 38, 51-53]. En general, la terminología inglesa de los *Vaccinium* conduce a numerosas confusiones: *V. myrtillus* L. es *bilberry*, (*black*)-*whortleberry*, *blueberry*; *V. uliginosum* –arándano de las marismas– es *bog bilberry*; *V. vitis-idaea* L. –arándano rojo– es *cowerry*, (*red*) *whortleberry*, *foxberry*, *mountain cranberry*, *red bilberry*; *V. corymbosum* L. es *blueberry*, *highbush blueberry*; *V. angustifolium* Aiton es (*lowbush*) *blueberry*, etc.

** En Francia se llama *cassis*. Según P. Robert (Le Petit Robert-Diccionario alfabético y analógico de la lengua francesa, reedición de 1981, pág. 263), el término vendría de *casse* (1552), el grosellero negro se habría empleado para reemplazar la caña fístula (en francés *casse*), como laxante. El término de *cassis* reemplaza desde el 1-01-1998, al de *cassissier* (Ph. fsa, 10ª ed., IV.7.A).

Las hojas poseen una pequeña cantidad de aceite esencial, numerosos flavonoides (hiperósido, astragalósido, ramnoglucósidos y glucoxilósidos del quercetol y del kenferol, etc.; la Farmacopea precisa que los deben contener como mínimo en 1,5 %) y prodelphinoides dímeros y trímeros que serían, en parte, el soporte de su actividad antiinflamatoria.

El fruto se utiliza para la preparación de extractos enriquecidos en antocianósidos. Estos extractos y las especialidades que los contienen poseen indicaciones terapéuticas idénticas a las de los extractos de frutos de arándano.

En lo que se refiere a la tradición, los fitomedicamentos a base de hojas de grosellero negro pueden reivindicar las siguientes indicaciones (vía oral, *Note Expl.*, 1998): facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva, favorecer la eliminación renal de agua y como coadyuvante en regímenes de adelgazamiento. Los preparados a base de hojas se utilizan también tradicionalmente, por vía oral y tópica, en el tratamiento sintomático de manifestaciones articulares dolorosas menores. En Alemania, la hoja de grosellero se utiliza para aumentar el volumen urinario, el uso «antirreumático» se recoge exclusivamente en la tradición popular. La fitoterapia contemporánea prescribe de la misma manera preparaciones a base de brotes. Estos últimos, ricos en ácidos diterpénicos (ácido hardwickíco), se buscan sobre todo por su aceite esencial, utilizado en la industria agroalimentaria. La composición de este aceite esencial varía según los cultivares y, según parece, los constituyentes mayoritarios son casi siempre hidrocarburos (Δ^3 -careno, sabineno, felandrenos, limoneno).

● VID ROJA, *Vitis vinifera* L. (variedades *tinctoria*), Vitaceae

El término de «vid roja» designa los cultivos de viñas de uva negra y pulpa roja cuyo follaje se enrojece, parcial o totalmente en otoño (ej.: Alicante, Gamay tintoreros). La hoja desecada de la vid roja llamada de cepa «tintorera» es objeto de una monografía incluida en la 10.^a edición de la Farmacopea Francesa. La industria farmacéutica utiliza también las semillas (*cf.* pág. 152).

La coloración de las hojas se debe, como es bien sabido, a una concentración importante de antocianósidos, concentración que varía en función del tiempo: es máxima en los frutos maduros y puede alcanzar, en algunos cultivares, 0,3% de la materia seca. Los compuestos mayoritarios son los *O*-glucósidos en C-3 del cianidol y del peonidol. Estos van acompañados de otros compuestos fenólicos: ácido monocatefáltartárico, ácidos fenilpropanoicos, glucósidos de flavonoles, taninos hidrolizables (ésteres de glucosa y de los ácidos gálico y dehidrohexahidroxidifénico) y proantocianidoles.

La Farmacopea Francesa describe las características microscópicas de la sección transversal de la hoja y del polvo (pelos tectores con el lumen dividido en cavidades, rafidios de oxalato cálcico, etc.). El ensayo cualitativo se centra en el análisis de los compuestos fenólicos por CCF: la placa se examina al visible (antocianósidos) y después de pulverizar con difenilborato de aminoetanol (flavonoides, ácido monocatefáltartárico). Teniendo en cuenta los tratamientos habitualmente aplicados en viticultura, se debe proceder a una búsqueda de cantidades anormales de cobre en el residuo de cenizas. El ensayo consta además de dos valoraciones: valoración de polifenoles totales (colorimetría después de

la reacción con ácido fosfotúngstico de una fracción alcuota de una decocción; patrón: pirogalol) y valoración de los antocianósidos (medida de la absorbancia de un extracto metanólico ácido). Contenidos mínimos exigidos: polifenoles > 4%, antocianósidos > 0,2% (expresados en glucósido del cianidol).

Los fitomedicamentos a base de hoja de vid roja se utilizan tradicionalmente (vía oral y tópica, *Note Expl.*, 1998) en el tratamiento sintomático de los trastornos funcionales de la fragilidad capilar cutánea tales como equimosis, petequias, en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa tales como piernas pesadas y en la sintomatología hemorroidal. Por vía tópica se utilizan tradicionalmente en casos de molestias oculares debidas a diversas causas (atmósfera con humo, esfuerzo visual continuado, baños de mar o de piscina, etc.).

● SAÚCO *Sambucus nigra* L., Caprifoliaceae*

Dos órganos de esta especie tienen interés, la flor –que es objeto de una monografía en la Farmacopea Europea (3ª ed., add. 1998)– y el fruto, fuente de extractos que se utilizan como colorantes alimenticios.

Flores. El saúco es un arbusto de corteza agrietada y hojas imparipinnadas muy común en nuestras regiones. Se reconoce fácilmente por sus inflorescencias de gran tamaño (20 cm) de flores con olor muy marcado y, posteriormente, por sus bayas negras con zumo rojo violáceo y tres semillas. Su flor se identifica con facilidad. Sin embargo, para asegurar la ausencia en la droga de flores de yezgo (*S. ebulus* L.) –con anteras rojas y no amarillas–, la Farmacopea exige el análisis por CCF del contenido flavonoídico de un extracto metanólico. Además estos flavonoides deben representar al menos un 0,8 % de la droga desecada. Las flores son ricas en flavonoides (rutósido, isoquercitrósido) y en derivados cafeicos libres y esterificados. Contienen asimismo triterpenos y, por destilación acuosa, originan un aceite esencial con olor a almizcle y consistencia pastosa que contiene especialmente ácidos grasos, 3,7-dimetil-1,3,7-octatrien-3-ol, linalol, *cis*-hexenol y óxidos de rosa.

A pesar de los escasos datos farmacológicos (¿antiinflamatorio?) y normalmente no interpretables (mezclas) y en ausencia de datos clínicos, la flor de saúco se utiliza tradicionalmente por vía oral para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva, como coadyuvante de regímenes adelgazantes y para facilitar la eliminación renal de agua [*Note Expl.*, 1998].

Se puede señalar que estas indicaciones no recogen más que uno de los aspectos de los que habla la tradición: históricamente, la droga se utilizaba sobre todo como sudorífica*. De hecho es por esta «propiedad» por lo que en el Reino Unido la BHP de 1990 menciona esta droga y por lo que en Alemania la Comisión E la recoge (junto con la capacidad de aumentar las secreciones bronquiales); en este país se proponen por

* Pero en la actualidad algunos autores sitúan este género, así como el género *Viburnum*, en otra familia de las Dipsacales, las Adoxaceae.

tanto diferentes indicaciones: resfriados, toses, etc. Algunos autores se preguntan a pesar de todo cuál es la sustancia responsable de la actividad: ¿un constituyente de la flor? ¿el agua... muy caliente? En Bélgica se conserva la indicación tradicional de diurético «aunque la actividad no se haya probado».

Frutos. Además de los heterósidos del cianidol (3-*O*-glucosil-, 3-*O*-sambubiosil-**, 3,5-diglucosil- y 3-sambubiosil-5-glucosil-cianidoles), las bayas contienen flavonoides, ácidos (cítrico, málico), azúcares y 0,1 ml/kg de aceite esencial; las semillas contienen heterósidos cianógenos. El fruto maduro, comestible en fresco y en confitura, da lugar a un extracto utilizado como colorante alimenticio (por ejemplo para colorear jarabes de cereza o de «granadina»). El fruto verde puede producir trastornos digestivos menores. A pesar de una marcada falta de datos farmacológicos –en Francia– se puede utilizar el fruto con fines medicinales, con las mismas indicaciones que las flores. (Igual ocurre con la corteza del tallo, conocida por contener una lectina potencialmente tóxica).

Otras drogas con antocianósidos

Las flores de aciano (*Centaurea cyanus* L., Asteraceae, Ph. fsa, 10ª ed.) deben su color a los antocianósidos; contienen igualmente polífnos. Utilizadas tradicionalmente –sin justificación precisa– en uso tópico en casos de irritación o de molestia ocular debida a causas diversas (atmósfera con humo, esfuerzos visuales continuados, baños de mar o de piscina, etc., así como en el tratamiento coadyuvante suavizante y antipruriginoso de las afecciones dermatológicas y como trófico protector [Note Expl., 1998], los capítulos de aciano son especialmente interesantes por la nota coloreada que aportan en una tisana compuesta. Generalmente ocurre lo mismo con otras drogas vivamente coloreadas y, citadas por otros constituyentes, como la rosa [pág. 391], la malva [pág. 111] o el hibisco [pág. 25]).

7. BIBLIOGRAFÍA

- Dangles, O., Saito, N. et Brouillard, R. (1993). Anthocyanin Intramolecular Copigment Effect, *Phytochemistry*, **34**, 119-124.
- Jackman, R.L. et Smith, J.L (1996). Anthocyanins and Betalains, in « Natural Food Colorants », (Hendry, G.A.F. et Houghton, J.D., eds.), p. 244-309, Blackie Academic & Professional, Londres.
- Strack, D. et Wray, V. (1994). The Anthocyanins, in «The Flavonoids - Advances in Research since 1986», (Harborne, J.B., éd.), p. 1-22, Chapman & Hall, Londres.

* Se debe apreciar (¿?) la sutileza de los redactores: aunque la información dirigida a la clase médica habla de eliminación urinaria y digestiva, la información dirigida al público en la *Note* utiliza los términos «funciones de eliminación del organismo». ¿No se esconde aquí el concepto de sudorífico?

** La sambubiosa es el 2-*O*-β-D-xilopiranosil-β-D-glucopiranosido.

Arándano

- Ahuja, S., Kaack, B. et Roberts, J. (1998). Loss of Fimbrial Adhesion with the Addition of *Vaccinium macrocarpon* to the Growth Medium of P-Fimbriated *Escherichia coli*, *J. Urol.*, **159**, 559-562.
- Avorn, J., Monane, M., Gurwitz, J.H., Glynn, R.J., Choodnovskiy, I. et Lipsitz, L.A. (1994). Reduction of Bacteriuria and Pyuria After Ingestion of Cranberry Juice, *JAMA*, **271**, 751-754.
- Bertuglia, S., Malandrino, S. et Colantuoni, A. (1995). Effect of *Vaccinium myrtillus* Anthocyanosides on Ischaemia Reperfusion Injury in Hamster Cheek Pouch Microcirculation, *Pharm. Res.*, **31**, 183-186.
- Morazzoni, P. et Bombardelli, E. (1996). *Vaccinium myrtillus* L., *Fitoterapia*, **67**, 3-29.
- Ofek, I., Goldhar, J., Zafri, D., Lis, H., Adar, R. et Sharon, N. (1991). Anti-*Escherichia coli* Adhesin Activity of Cranberry and Blueberry Juices, *New Engl. J. Med.*, **324**, 1599.
- Ofek, I., Goldhar, J. et Sharon, N. (1996). Anti-*Escherichia coli* Adhesin Activity of Cranberry and Blueberry Juices, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **408**, 179-183.

Grosellero negro

- Tits, M., Angenot, L. Poukens, P., Warin, R. et Dierckxsens, Y. (1992). Prodelphinidins from *Ribes nigrum*, *Phytochemistry*, **31**, 971-973.

Saúco

- Inami, O., Tamura, I., Kikuzaki, H. et Nakatani, N. (1996). Stability of Anthocyanins of *Sambucus canadensis* and *Sambucus nigra*, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 3090-3096.

Taninos

1. Generalidades	366
2. Clasificación de taninos	367
3. Estructura de los taninos hidrolizables	368
A. Taninos hidrolizables monómeros	368
B. Taninos hidrolizables oligómeros	373
4. Estructura de los taninos condensados	374
5. Propiedades físico-químicas, extracción, caracterización, valoración	379
A. Propiedades	379
B. Extracción	380
C. Caracterización	380
D. Valoración	380
6. Propiedades biológicas de los taninos	382
7. Principales drogas con taninos	385
robles: tanino oficinal, corteza de roble	385
hamamelis	386
ratania del Perú	389
8. Otras drogas con taninos utilizadas en fitoterapia	390
Rosaceae	390
otras especies	392
9. Drogas con proantocianidoles dímeros	393
espino albar	393
otras especies fuentes de proantocianidoles dímeros	395
10. Drogas con usos diversos	397
catecú, gambir	397
fuentes industriales de taninos	397
11. Bibliografía	398

1. GENERALIDADES

Históricamente, la importancia de las drogas con taninos está ligada a sus propiedades curtientes, es decir a la propiedad que poseen de transformar la piel fresca en un material imputrescible: el cuero. En la actualidad, el curtido se obtiene por intermedio de compuestos minerales pero, durante varios milenios, ha dependido exclusivamente de los vegetales. Este es el caso, en Europa, del tanino de castaño (*Castanea sativa* L.) y del tanino de roble (*Quercus robur* L., *Q. petraea* [Mattuschka] Liebl., etc.) o el de, en otras parte del mundo, los taninos de Anacardiaceae (quebracho [*Schinopsis* spp.] y zumaques [*Rhus* spp.]), de Leguminosas (acacias [*Acacia* spp.], dividivi y tara [*Caesalpinia* spp.], algarroBILLA [*Balsamocarpon* sp. \approx *Caesalpinia* sp.]) o de Combretaceae (mirobalanos [*Terminalia* spp.]), etc. Algunos de estos taninos se utilizan todavía para la obtención de cueros destinados a usos específicos (marroquinería).

El resultado del curtido es el establecimiento de enlaces entre las fibras de colágeno de la piel, lo que confiere a la misma una resistencia al agua, al calor y a la abrasión. Esta capacidad de los taninos de combinarse con las macromoléculas explica que precipiten celulosa, pectinas y proteínas. Explica igualmente su astringencia, la aspereza característica: al precipitar las glicoproteínas ricas en prolina que contiene la saliva, hacen que ésta pierda su poder lubricante.

La combinación entre los taninos y las macromoléculas se establece por intermedio de interacciones hidrófobas y de puentes de hidrógeno entre los agrupamientos fenólicos de los taninos y las proteínas y otros polímeros. Del mismo modo, deben intervenir otros tipos de enlaces —irreversibles— para asegurar la estabilidad en el tiempo de la combinación entre los taninos y las estructuras del colágeno. Es el caso de los enlaces covalentes que se establecen después de la oxidación de los fenoles a quinonas. Para la formación de estos enlaces es necesaria una condición: la masa molecular del tanino debe estar comprendida entre límites bien definidos. Si es demasiado elevada, la molécula no puede intercarse entre los espacios interfibrilares de la macromolécula; si es demasiado baja, la molécula se intercala pero no puede formar suficiente número de enlaces para asegurar la estabilidad de la combinación.

Estas propiedades establecen la definición clásica de taninos: «compuestos fenólicos hidrosolubles que tienen una masa molecular comprendida entre 500 y 3.000 y presentan, junto a las reacciones clásicas de fenoles, la propiedad de precipitar alcaloides, gelatina y otras proteínas» (Bate-Smith y Swain, 1962). Aunque esta definición sigue siendo válida, ha perdido interés desde que se comienza a tener una idea precisa de la estructura química exacta de estos *polifenoles* que son los *proantocianidoles* y los *poliésteres de los ácidos gálico y elágico* (estos dos últimos términos tienden a sustituir la denominación, imprecisa, de tanino). Más recientemente, Mole y Waterman (1987) han definido los taninos como «productos naturales fenólicos que pueden precipitar las proteínas a partir de sus disoluciones acuosas».

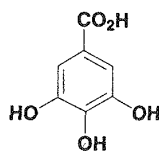
Desde hace una veintena de años, el rápido desarrollo de los métodos de investigación estructural ha permitido grandes progresos en el conocimiento de la estructura de los taninos. Esto ocurre especialmente con la espectrometría de masas por bombardeo de átomos rápidos (FAB-MS, positiva $[M+H]^+$ o negativa $[M-H]^-$) que permite, a pesar

de la polaridad y de la inestabilidad térmica de estas grandes moléculas, determinar su masa molecular y observar las fragmentaciones significativas, sobre todo añadiendo a la matriz sales [KCl, NaCl] que permiten la observación de picos a $[N+K]^+$ o $[N+Na]^+$. La RMN (1H , ^{13}C) llega por su parte a la caracterización de los monómeros constituyentes de la molécula y a la de sus formas de enlace. La complejidad estructural de los taninos implica todavía, a pesar de todo, a recurrir a estudios químicos más o menos complejos (hidrólisis de los oligómeros, degradaciones, reagrupamientos, correlaciones, determinación del GP [grado de polimerización], etc.).

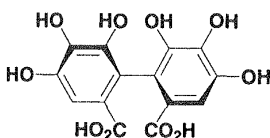
2. CLASIFICACIÓN DE TANINOS

En los vegetales superiores se distinguen, generalmente, dos grupos diferentes de taninos tanto por su estructura como por su origen biogénico: taninos hidrolizables y taninos condensados.

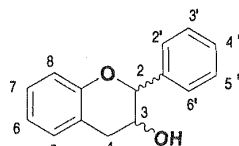
Taninos hidrolizables. Son oligo- o poliésteres de un azúcar (o de un poliol relacionado) y de un número variable de moléculas de ácido fenol. El azúcar, generalmente es la glucosa. El ácido fenol es o bien el ácido gálico en el caso de los *taninos gálicos*, o el ácido hexahidroxidifénico (HHDP) y sus derivados de oxidación (dehidrohexahidroxidifénico = DHHDP; ácido chebúlico) en el caso de los taninos clásicamente (aunque impropriamente) denominados *taninos elágicos**. Desde 1985, se han aislado varios re-



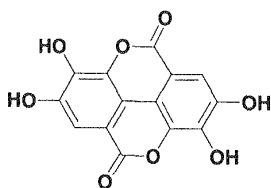
ácido gálico



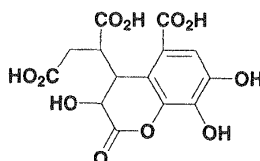
ácido (R)-hexahidroxidifénico



flavan-3-ol



ácido elágico



ácido chebúlico

* Tanino elágico, tanino de la nuez de agalla (en francés, agalla = galle, al contrario: ellag); proantocianidol: el término recuerda que estas moléculas dan lugar (en medio ácido y en caliente) a los antocianidos.

presentantes de una nueva categoría de taninos; estos taninos, *taninos complejos*, son elagitaninos modificados que resultan de la adición de un derivado fenilcrománico sobre una molécula del éster HHDP de la glucosa: flavanol (flavano-elagitanino), procianidol (procianidino-elagitanino), flavonol (flavono-elagitanino). Taninos gálicos, elágicos y dehidroelágicos (simples o complejos) son característicos de Angiospermas Dicotiledóneas (especialmente Rosidae, Dileniidae, Hamamelidae) excepto las Asteridae entre las cuales no se encuentran generalmente presentes.

Taninos condensados. Los taninos condensados o *proantocianidoles**^{pág. 367} son polímeros flavánicos. Están constituidos por unidades de flavan-3-oles ligadas entre sí por enlaces carbono-carbono generalmente 4→8 ó 4→6, resultante de un acoplamiento entre el C-4 electrofílico de un flavanilo que proviene de un flavan-4-ol o de un flavan-3,4-diol y una posición nucleófila (normalmente C-8 y más raramente C-6) de otra unidad, generalmente de un flavan-3-ol. Los proantocianidoles se han aislado o identificado en todos los grupos vegetales, incluidos Gymnospermae y Pterydophyta.

3. ESTRUCTURA DE LOS TANINOS HIDROLIZABLES

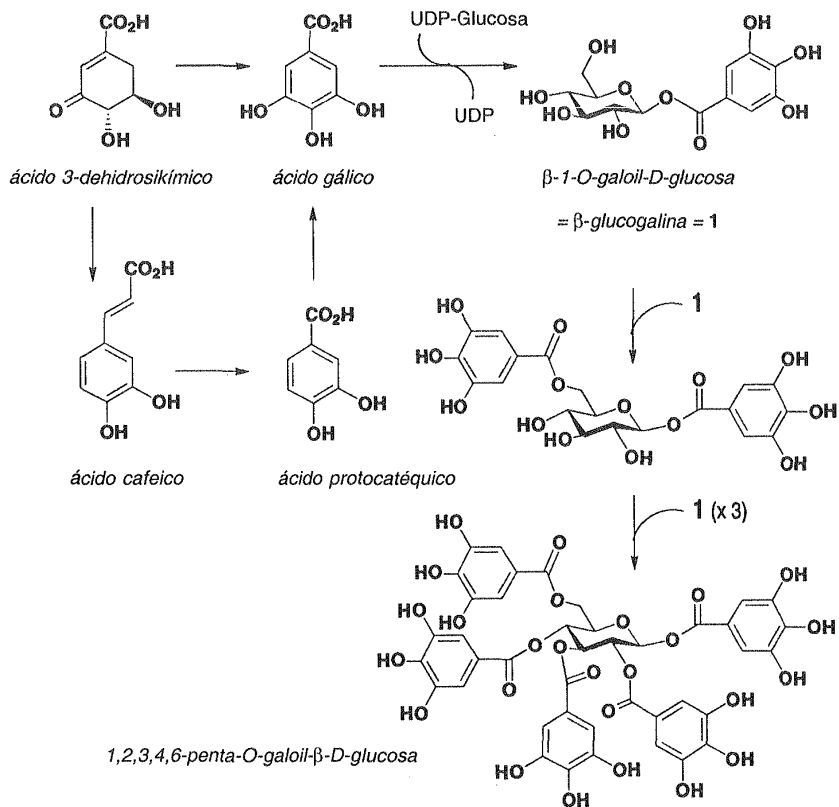
Por regla general los taninos gálicos son ésteres del ácido gálico y de glucosa. Sin embargo, es preciso señalar que las mono- y las digaloilglucosas no presentan las propiedades clásicas de taninos, siendo su masa molecular demasiado baja. Estas propiedades —en particular la capacidad de precipitar las proteínas— las poseen de hecho los triésteres y sus homólogos superiores.

Biogenéticamente, el ácido gálico (ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico) es producto del metabolismo del ácido sikímico. Muy probablemente se forma por deshidrogenación directa del ácido 3-dehidrosikímico y en algunos casos especiales por oxidación del ácido protocatéquico (que deriva de un ácido en C₆-C₃, el ácido cafeico). La glucosilación del ácido gálico requiere la intervención de la uridindifosfoglucosa (UDP-glucosa) y generalmente se admite, en base a experiencias *in vitro* que la monogaloilglucosa formada —la β-glucogalina— puede dar lugar posteriormente, funcionando tanto como dador o como aceptor de glucosa, a un diéster, el 1,6-di-*O*-galoil-β-D-glucosa y así sucesivamente *vía* los derivados 1,2,6-tri-*O*- y 1,2,3,6-tetra-*O*-galoilados, hasta llegar a la pentagaloilglucosa.

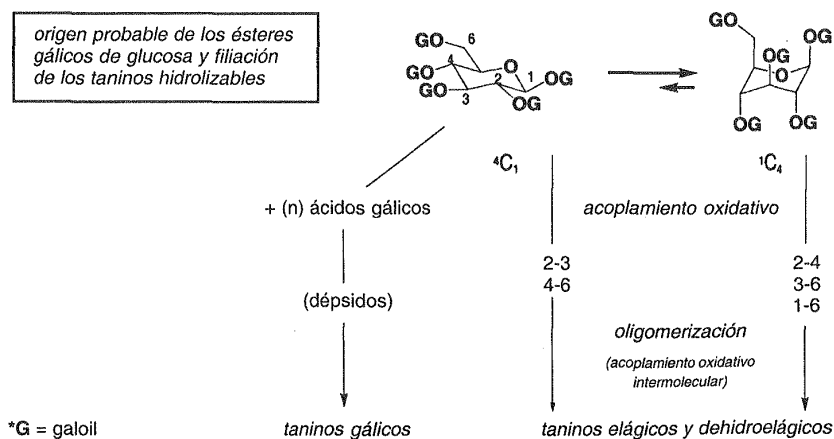
A. Taninos hidrolizables monómeros

El penta-éster *i.e.* (1,2,3,4,6-penta-*O*-galoil-β-D-glucosa) es el tanino más común; ocupa una posición central en el metabolismo de los taninos. En efecto, la mayor parte de los vegetales son susceptibles de proseguir el metabolismo de esta molécula y de sus homólogos en dos direcciones:

1. Evolución hacia una molécula más pesada (desde hexa- hasta undecagaloilglucosa) por formación, en 3,4 y/o en 6 de la glucosa, de cadenas laterales constituidas



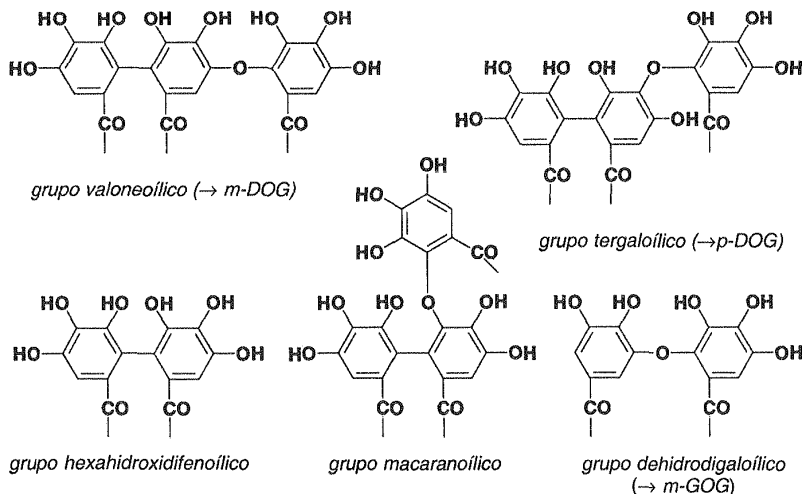
origen probable de los ésteres gálicos de glucosa y filiación de los taninos hidrolizables



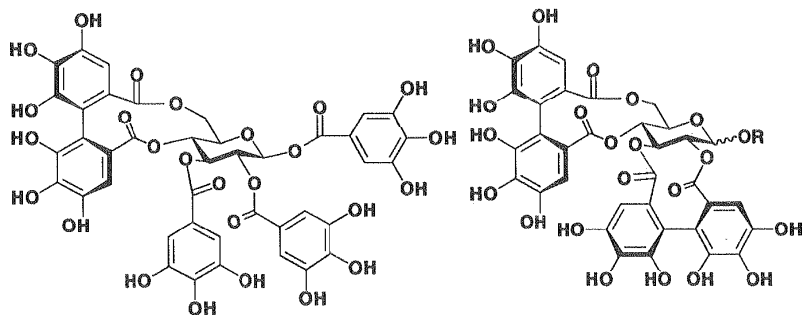
por diversos ácidos gálicos ligados según un motivo *meta*- o *para*-depsídico (ambas formas se equilibran en disolución por migración del acilo). Estos **taninos gálicos** son característicos de un pequeño grupo de familias: Anacardiaceae (*Rhus*), Fagaceae (*Quercus*), Ericaceae, Geraniaceae, Aceraceae, etc.

2a. Formación de **taninos elágicos**. El acoplamiento oxidativo C-2-C-2' de los grupos galofílicos de la molécula engendra un motivo hexahidroxibifenílico, dicarboxílico. La pentasustitución de la glucosa permite varios acoplamientos entre los residuos galofílicos en posición relativa 1,2 ó 1,3 para formar ésteres hexahidroxidifénicos; la molécula puede por tanto ser un éster mono- o bis-HHDP, los demás hidroxilos de la glucosa estarán libres o esterificados por el ácido gálico, o por un ácido dehidrodigálico (ej.: ácidos agrimónicos A y B).

Diversos elagitatinos poseen en su estructura una cadena trigálica –valoneil, macaranoil o tergaloil– que procede de la eterificación del grupo HHDP por un ácido gálico (ej.: rugosinas A y B. Este tipo de encadenamiento puede conducir a una depsidona (ej.: praecoxina D) o a una dilactona (ej.: tirucalina A). Los acoplamientos oxidativos más frecuentes implican residuos galofílicos en C-2 / C-3 y C-4 / C-6 de una glucosa en conformación 4C_1 . Debido a la atropoisomería, el HHDP puede ser *R* o *S*, y se puede determinar la quiralidad por dicroísmo circular.



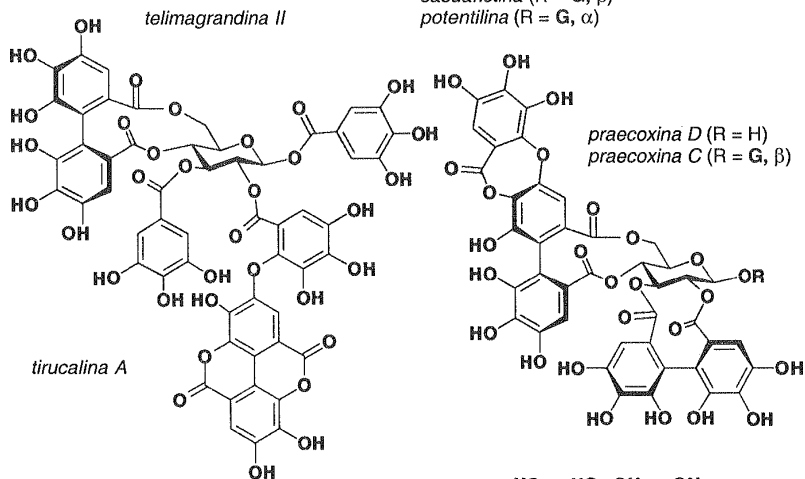
2b. Posteriormente, el metabolismo de estos ésteres HHDP puede proseguir: oxidación del HHDP a DHHDP (dehidrohexahidroxidifenoilo, característico de los **dehidroelagitatinos**, ej.: geraniína), apertura y reagrupamiento de los ciclos HHDP (chebuloil, característico de los ácidos chebulínico y chebulágico de los mirobalanos). En estas moléculas, el acoplamiento oxidativo se realiza normalmente por residuos



pedunculagina (R = H)

casuarictina (R = G, β)

potentillina (R = G, α)

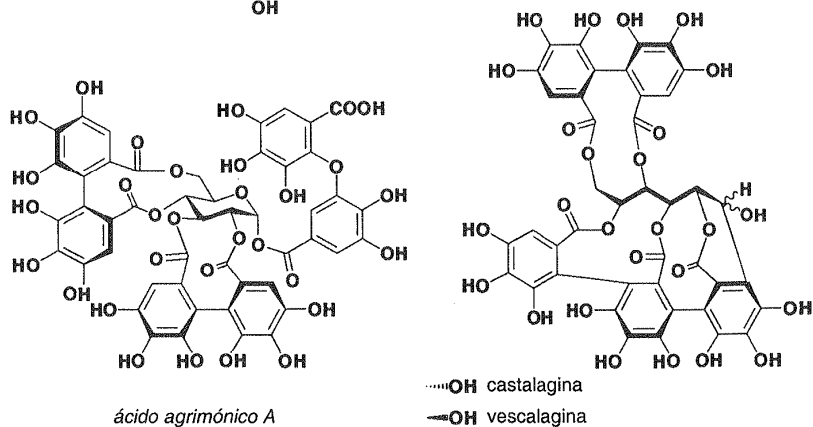


telimagrandina II

tirucalina A

praecoxina D (R = H)

praecoxina C (R = G, β)

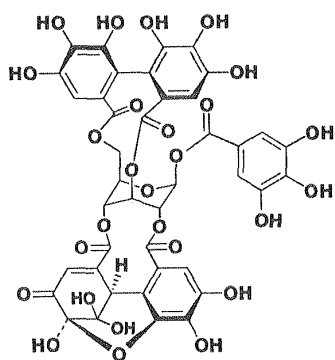


ácido agrimónico A

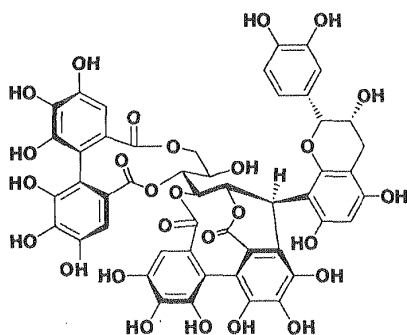
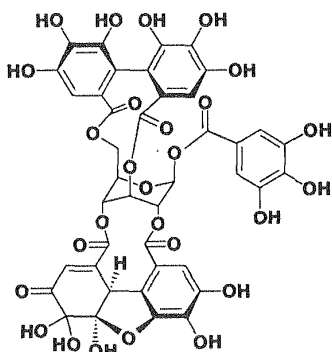
.....OH castalagina

.....OH vescalagina

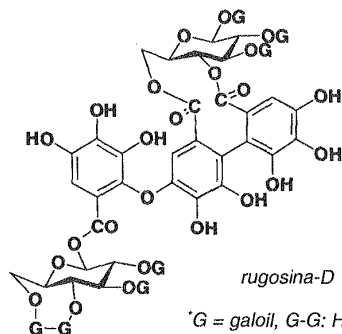
Ejemplos de estructuras de taninos hidrolizables



geraniina
(las 2 formas se equilibran
en disolución)

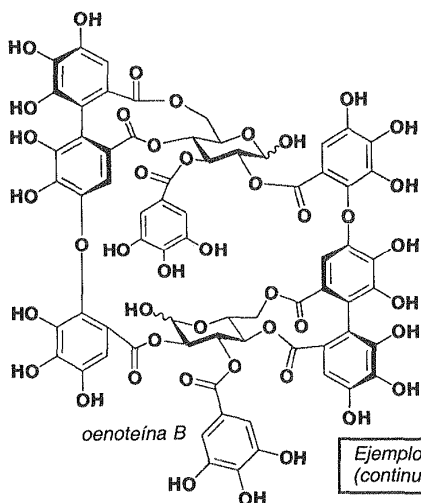


cameliatanino A

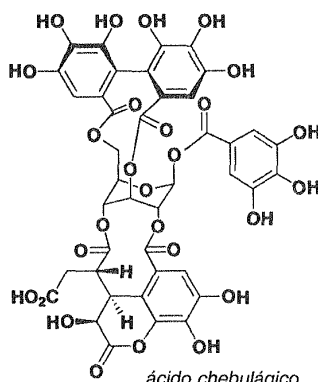


rugosina-D

'G = galoil, G-G: HHDP



oenoteína B



ácido chebulágico

Ejemplos de estructuras de taninos hidrolizables
(continuación)

galofílicos en C-2/C-4 o C-3/C-6 de la glucosa, lo que impone la conformación menos favorable 1C_4 (ej.: geranina, ácido chebulágico).

En algunos elagitaninos se produce una apertura del ciclo piránico de la glucosa que permite la reacción de la función aldehídica liberada sobre un núcleo aromático de un resto galofílico (castalagina, vescalagina, casuarinina y otras moléculas muy frecuentes en Fagaceae, Myrtaceae, Rosaceae, Lythraceae, etc.). Finalmente, la condensación de este tipo de molécula (vía su C-1) con el C-8 o el C-6 de un flavano (o de una flavona) conduce a los **taninos complejos**, mencionados anteriormente y que son bastante frecuentes (Fagaceae, Combretaceae, Myrtaceae, Melastomataceae, etc. [ej.: cameliatanino A]).

B. Taninos hidrolizables oligómeros

El acoplamiento oxidativo (C-C o C-O-C) intermolecular explica la existencia de un gran número de oligómeros elágicos de masa molecular comprendida entre 2.000 y 5.000. Así, la rugosina D, aislada de *Filipendula ulmaria* y de otras Rosaceae, con una masa molecular de 1874, es el «dímero» de la telimagrandina II o 1,2,3-tri-*O*-galoil-4,6-*O*-hexahidroxidifenoil- β -D-glucosa.

La distribución de las formas oligómeras de los taninos hidrolizables parece limitada a las Dicotiledóneas, gamopétalas excluidas. El conocimiento de su estructura ha progresado muy rápidamente: diez años después de la descripción del primer dímero (agrimoniína, 1982), se habían descrito ciento cincuenta estructuras (aproximadamente 85 % de dímeros, 10 % de trímeros). La diversidad de las estructuras encontradas ha llevado a algunos autores a proponer su clasificación en función de la naturaleza de los motivos implicados en la unión de las unidades monómeras (ácido gálico, HHDP) y de su forma de enlace. La utilización de estos criterios permite distinguir cinco grupos:

1. GOG (o GOGOG). La unidad de enlace está compuesta por dos (o tres) residuos galoilo (G) unidos por un enlace éter que implica al hidroxilo en *meta* (*m*-GOG = dehidrodigaloilo), o en *para*, (*p*-GOG = isodehidrodigaloilo) del carboxilo de uno y el hidroxilo en *orto* del carboxilo del otro (ej.: agrimoniína [*m*-GOG] de las Rosaceae: *Agrimonia*, *Potentilla*, *Rosa*, nufarinas de las Nymphaeaceae);

2. DOG. La unidad de enlace es de tipo tergaloilo (i.e. *p*-DOG) o valoneilo (i.e. *m*-DOG). El enlace éter implica un hidroxilo en *orto* de un resto galoilo y un hidroxilo en *meta* o en *para* de un resto hexahidroxidifenoilo (HHDP = D). Ejemplo de este tipo: las rugosinas o, formando además un macrociclo, la oenoteína de diversas Onagraceae (*Oenothera*, *Epilobium*) y Lythraceae;

3. GOD. Un acoplamiento oxidativo entre el carbono de un resto HHDP y el oxígeno del hidroxilo de un resto galoilo asegura el enlace de los dos monómeros: el motivo así creado se llama «sanguisorbilo» (ej.: sanguinas de *Sanguisorba* y *Rubus*);

4. D(OG)₂ (*m*, *m*'', *m*, *p*-). La unidad que enlaza los dos monómeros implica dos enlaces éter entre los hidroxilos de dos galoilo y de un HHDP (ej.: euforbinas). La estructura puede ser igualmente de tipo macrocíclico (ej.: woodfordinas);

5. Oligómeros de elagitaninos C-heterosídicos (ej.: roburinas del leño de roble).

Observaciones.

(a) - Los compuestos elaborados sobre un poliol distinto de la glucosa son escasos: es el caso del «hamamelitanino», o 2',5-di-*O*-galoil- α -D-hamamelosa que, debido a su pequeña masa molecular, no puede ser considerado como un tanino en sentido estricto. Lo mismo ocurre con el aceritanino o 2,6-di-*O*-galoil-1,5-anhidro-D-glucitol y sus derivados tri- y tetragaloíficos. Otro ejemplo lo proporcionan los derivados poligaloíficos del ácido quínico constituyentes del tanino de tara extraído de las vainas de *Caesalpinia spinosa* (Molina) Kuntze. Se conocen también poligaloilsikimatos (*Castanopsis* sp.).

(b) - En ocasiones se da el nombre de tanino a los polímeros del floroglucinol, halogenados o no, que se han aislado de varios géneros de Algas Pheophyceae. Estos polímeros se conocen también con el nombre de florotaninos.

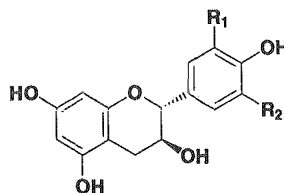
(c) - Se excluyen voluntariamente en este apartado los galatos de flavanoles (ver «tanino» del té, pág. 1063), los galatos de glicosilflavonoles (incluso aunque algunos presentan propiedades biológicas próximas a las de los taninos hidrolizables) así como los galatos de heterósidos fenólicos como los derivados galoíficos del arbutósido aislados del *Arctostaphylos* sp. (Ericaceae) o de *Bergenia* sp. (Saxifragaceae).

4. ESTRUCTURA DE LOS TANINOS CONDENSADOS: PROANTOCIANIDOLES

La nomenclatura propuesta para los proantocianidoles, inicialmente basada en el nombre del antocianidol que se forma cuando el polímero se trata en caliente con un ácido (procianidol*, prodelfinidol, propelargonidol), tiene en cuenta más generalmente el nombre del monómero a partir del cual se forma. Aunque es práctico utilizar las denominaciones comunes, se recomienda nombrar las estructuras respetando una regla inspirada en la nomenclatura de los oligo- y polisacáridos: nombre de las unidades e indicación de la posición y del sentido del (o de los) enlace (s) interflavánico (s) entre paréntesis. Ejemplo: el esculitanino A (aislado del tegumento seminal de la semilla del castaño de Indias) es el epicatecol- (4 β →8)-epicatecol-(4 β →8, 2 β →7)-epicatecol-(4 β →8)-epicatecol.

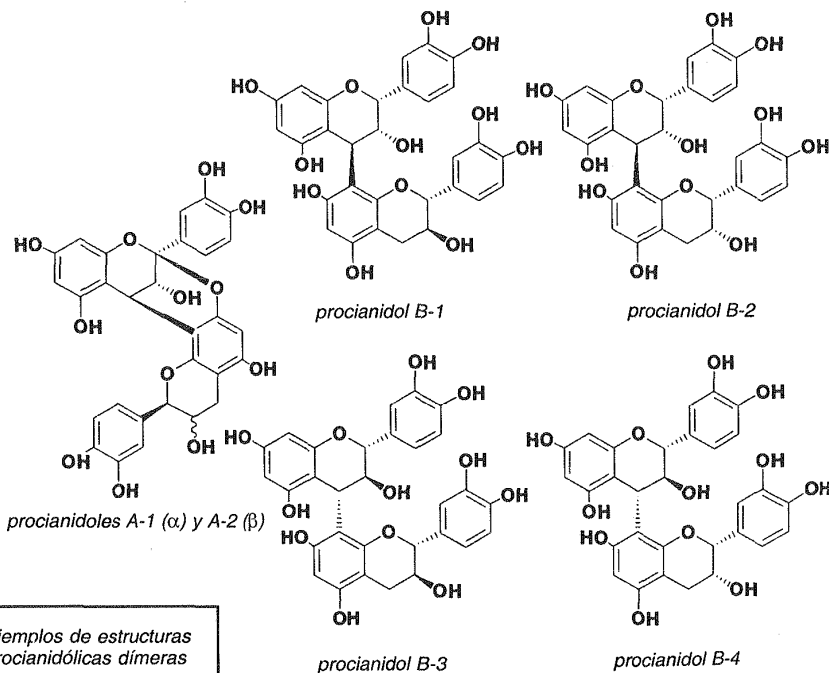
El elemento estructural básico de estos polímeros es un flavan-3-ol: catecol* y epicatecol (3,5,7,3',4'-pentahidroxilados, constituyentes de los procianidoles), gallocatecol y epigallocatecol (3,5,7,3',4',5'-hexahidroxilados, constituyentes de los prodelfinidoles), fisetidinol (3,7,3',4'-tetrahidroxilados, constituyentes de los profisetidinols) más raramente afzelecol y epiafzelecol (3,5,7,4'-tetrahidroxilados, constituyentes de los propelargonidols), por no citar más que los principales.

* Observación: en inglés se utiliza preferentemente la desinencia *-in*. ¿Es este el origen de la desinencia *-ina* adoptada por la Farmacopea europea? Preferimos en esta obra conservar la nomenclatura tradicional *-ol* como hemos hecho para los flavonoides. Ésta tiene el mérito de recordar que se habla de *fenoles*, no de *aminas*. Como ocurre además en inglés, que se diferencian los *fenoles* (o los *terpenoides*) en *-in* de las *aminas* (alcaloides) en *-ina*.

serie 2-R, 3-S $R_1 = R_2 = \text{H}$, *afzelecol* $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, *catecol* $R_1 = R_2 = \text{OH}$, *galocatecol**serie 2-R, 3-R: (OH 3- α): epiafzelecol, epicatecol, epigallocatecol*

Biogenéticamente los flavan-3-oles son producto del metabolismo de los flavonoides (*cf.* capítulo precedente). Se forman por hidroxilación en 3 de una flavanona. Los 2,3-dihidroflavon-3-oles formados se reducen a continuación a flavan-3,4-dioles, luego a flavan-3-oles por un mecanismo que continúa siendo parcialmente hipotético. La configuración general de los flavan-3-oles es 2-*R*, 3-*S* o 2-*R*, 3-*R* (serie *epi*). Enantiómeros como el *ent*-catecol (2-*S*, 3-*S*) son mucho menos frecuentes.

Químicamente, la formación de los oligómeros y polímeros implica a los flavan-3,4-dioles: estas moléculas, muy reactivas debido al carácter bencílico de su hidroxilo en C-4, dan fácilmente un carbocatión que enseguida reacciona sobre los carbonos



Ejemplos de estructuras
procianidólicas dímeras

nucleofílicos C-8 o C-6 de un flavan-3-ol. La repetición del mismo mecanismo conduce a los oligómeros y polímeros.

Proantocianidoles de tipo B. Los dímeros más sencillos son los procianidoles B-1, B-2, B-3 y B-4, es decir los proantocianidoles constituidos por dos unidades de 2-*R*, 3-*S* (+)-catecol y/o de 2-*R*, 3-*R* (-)-epicatecol unidas en C-4 → C-8 según una configuración α (B-3 y B-4) o β (B-1 y B-2). Estos procianidoles se encuentran en forma libre y ampliamente distribuidos.

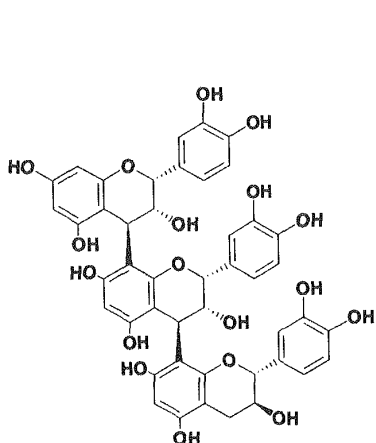
Proantocianidoles de tipo A. Otro grupo importante de proantocianidoles está constituido por los dímeros que tienen una unión interflavánica doble: C-4 → C-8 y C-2 → O → C-7. Los más comunes son los esculotaninos, procianidoles del tegumento seminal de la semilla del castaño de Indias (*Aesculus*, cf. pág. 687); también se encuentran en la nuez de cola y en la corteza de canela de China (cf. pág. 543).

Tanto en el grupo A como en el grupo B, el enlace C-4 → C-8 puede ser reemplazado por un enlace C-4 → C-6, (ej.: procianidol B-5). Los demás dímeros (propelargonidoles, prodelfinidoles) son más escasos. Se conocen igualmente *O*- y *C*-glucósidos de procianidoles (en el ruibarbo oficial y el té), dímeros C-6' → C-6' (en *Camellia sinensis* [L.] O. Kuntze), dímeros que implican un chalcano (asamicaínas) y dímeros que implican a enantiómeros como los *ent*-procianidoles encontrados en la corteza de una Malpighiaceae de América tropical con frutos comestibles: *Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth.

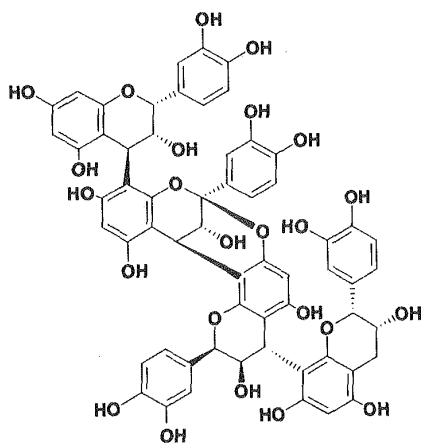
Oligómeros. Los oligómeros se forman por adiciones sucesivas de unidades flavánicas. Se conocen en la actualidad numerosas estructuras en el grupo B: trímeras C-1 (3 epicatecoles unidos 4 β → 8) y C-2 (3 catecoles unidos 4 β → 8) y oligómeros correspondientes, y del mismo modo en el grupo A: trímeros y oligómeros formados por adición de una unidad flavánica sobre un dímero doblemente enlazado (ej.: esculitaninos y cinamtaninos).

Polímeros. Los polímeros pueden tener hasta cincuenta unidades elementales. Los más ampliamente distribuidos son poli-epicatecoles y copolímeros procianidol-prodelfinidol. El enlace interflavánico es mayoritariamente de tipo C-4 → C-8 y siempre es *trans* en relación al hidroxilo en 3 (es decir, que si la unidad elemental es el epicatecol (3-*R*), el C-4 es *R*). El examen de los modelos moleculares revela un impedimento parcial de rotación alrededor del enlace interflavánico, lo que induce una helicoidicidad izquierda o derecha del polímero, función del precursor (B-1, B-2 o B-3, B-4). Los demás polímeros (propelargonidoles y polímeros de los *ent*-flavan-3-oles) son menos frecuentes y, según parece los últimos, sólo se encuentran en Monocotiledóneas.

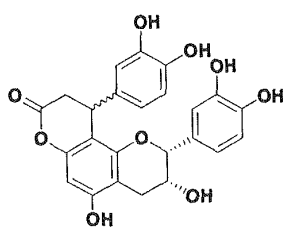
Señalemos por último: 1° que los monómeros flavánicos pueden unirse con el ácido cafeico para formar lactonas (cinconáinas y homólogos) y, 2° que los taninos condensados pueden existir al estado de ésteres gálicos. Este es el caso del tanino de los frutos verdes de *Diospyros kaki* L. f. (Ebenaceae) donde la mitad de las unidades flavánicas se encuentran galoiladas en *O*-3. También esto es característico de los taninos condensados del ruibarbo oficial (pág. 433).



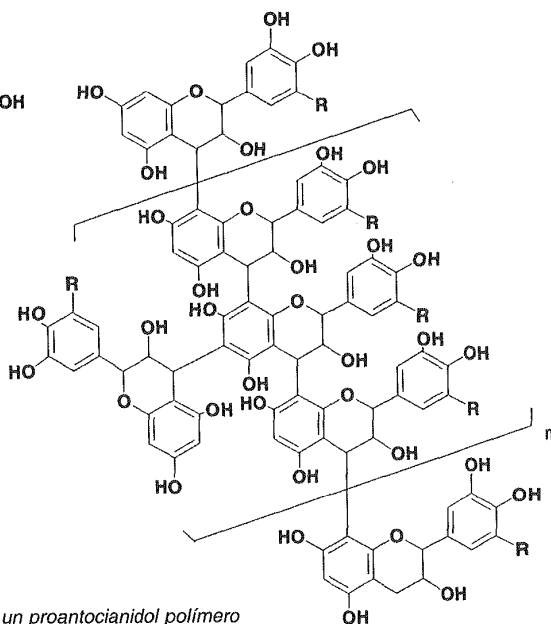
trímero epicatecol-(4 β →8)-epicatecol-(4 β →8)-catecol



tetrámero del epicatecol



cinconaínas



Ejemplos de estructuras
proantocianidólicas

Estructura general de un proantocianidol polímero
R = H, procianidol; R = OH, prodelfinidol



Rosa gallica L.

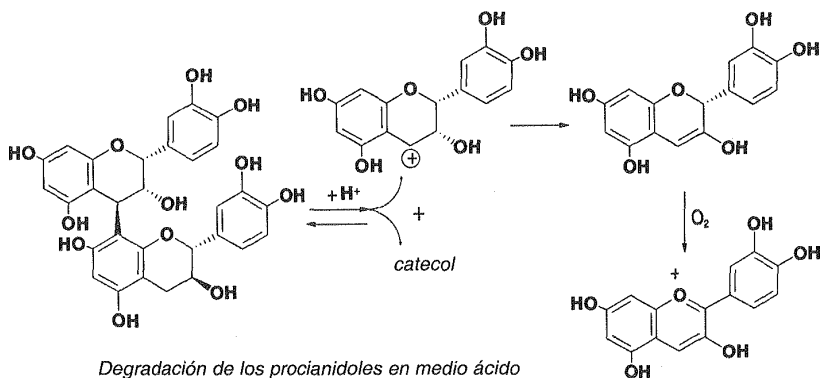
5. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, EXTRACCIÓN, CARACTERIZACIÓN, VALORACIÓN

A. Propiedades

Los taninos se disuelven en agua formando disoluciones coloidales, pero su solubilidad varía según el grado de polimerización (disminuye conforme éste aumenta). Son solubles en alcoholes y en acetona. Las disoluciones acuosas poseen una estabilidad variable según su estructura, generalmente moderada. Así, durante la extracción con agua hirviendo (*i.e.* en las condiciones de una decocción) un tanino como la geranifina se descompone en 30 minutos en ácido gálico, ácido elágico y corilagina (= 1-galoil-3,5-HHDP glucosa). Las formas dímeras y oligoméricas de los ésteres gálicos y HHDP de glucosa son también bastante inestables. Como todos los fenoles, los taninos reaccionan con cloruro férrico. Precipitan de sus disoluciones acuosas con sales de metales pesados y con gelatina.

Los taninos hidrolizables y los condensados se pueden diferenciar en base a su comportamiento en medio ácido y en caliente.

- Los primeros, poliésteres de glucosa, se hidrolizan liberando el azúcar, ácido gálico y/o ácido hexahidroxidifénico. Este último se lactoniza rápidamente en ácido elágico (lo que explica la terminología tradicional de *taninos elágicos*). La hidrólisis de los oligómeros conduce igualmente a compuestos de 3 ó 4 ciclos bencénicos cuya estructura varía según la naturaleza del enlace intermonomérico. Ejemplo: la rugosina D (*vide supra*) que resulta del establecimiento de un enlace bifenileter entre un resto galofílico y un resto hexahidroxidifenólico, por hidrólisis llevaría a un producto con 3 ciclos, ácido valoneico (realmente a la dilactona de éste). Nota: en el caso de las poligaloilglucosas que poseen una cadena lateral depsídica, las uniones depsídicas pueden romperse en medio ácido débil y a temperatura ambiente, condiciones que no afectan a las uniones éster en las que participan los hidroxilos de la glucosa.



- En las mismas condiciones experimentales, el enlace interflavánico de los segundos se rompe y, en presencia de aire, el carbocatión formado conduce a la formación de un antocianidol. Cuando las condiciones están controladas, esta reacción puede ser utilizada para el estudio estructural; mediante un nucleófilo apropiado es posible captar los intermediarios de la reacción. Este nucleófilo puede ser un alcohol, un tiol (tolueno- α -tiol), o también un derivado flavánico lo que explica que la reacción se acompañe de la formación de polímeros insolubles, fuertemente coloreados: los flobáfenos.

B. Extracción

Por regla general, la extracción de los taninos se realiza con una mezcla de agua y acetona (no se aconseja utilizar metanol porque provoca la metanolisis de los dépsidos gálicos). Se obtiene un rendimiento óptimo con los tejidos frescos o conservados por congelación o liofilización pues, en las drogas desecadas, una parte de los taninos se encuentra irreversiblemente combinada con otros polímeros. Después de eliminar la acetona por destilación, de la disolución acuosa se separan con un disolvente como el diclorometano, pigmentos y lípidos. Una extracción de esta disolución acuosa con acetato de etilo permite separar los proantocianidoles dímeros y la mayor parte de los taninos gálicos. Los proantocianidoles polímeros y los taninos gálicos de masa molecular elevada permanecen en la fase acuosa. Para obtener moléculas puras es necesario utilizar técnicas cromatográficas apropiadas, generalmente una (o varias) cromatografía(s) de exclusión sobre gel, seguido(s) de cromatografía(s) en fase reversa, siempre en medio hidroalcohólico o hidro-alcohol-acetónico.

C. Caracterización

Con sales férricas los taninos gálicos y elágicos dan coloraciones y precipitados azul negro y los taninos condensados precipitados marrón verdoso.

Los taninos gálicos dan coloración rosa con yoduro potásico (el ácido gálico libre se colorea en naranja con este reactivo). Los taninos elágicos se colorean con ácido nitroso en medio acético (primero rosa, después vira a púrpura y a azul) y los taninos condensados se colorean en rojo con vainillina clorhídrica.

Para analizar los extractos se recurre a las técnicas habituales; CCF (sobre celulosa o sílice, visualizado por observación de la fluorescencia al UV y revelado con los reactivos citados anteriormente), CLAR (fases reversas, disolventes alcohólicos ligeramente ácidos).

D. Valoración

La valoración de los taninos es delicada: es difícil obtener una extracción completa y los métodos que se basan en el carácter fenólico de estos compuestos no son todos

específicos. Algunos métodos permiten no obstante una cierta selectividad, especialmente los que se refieren únicamente a los taninos condensados. Para muchos autores los mejores métodos para detectar y valorar los taninos son los que evalúan su capacidad –específica– para precipitar las proteínas.

Valoraciones que implican la precipitación proteica

- Uno de los métodos más utilizados es el método de la sangre hemolizada y centrifugada: se basa en la capacidad de los taninos de combinarse con la hemoglobina y en la posibilidad de valorar colorimétricamente, respecto a un blanco, la hemoglobina residual no combinada, lo que se realiza en una zona espectral donde las interferencias son improbables. Una variante del método permite, utilizando un patrón (ej.: ácido tánico o geraniína), determinar la astringencia relativa (*i. e.* en relación a la del patrón).
- Un método similar consiste en reemplazar la hemoglobina por albúmina sérica bovina. Esta, solubilizada a su pH isoeléctrico se precipita con los taninos del extracto a valorar; el contenido en proteínas del precipitado se determina, después de hidrólisis alcalina y reacción del hidrolizado con ninhidrina, por colorimetría. Se puede también recurrir a una albúmina previamente unida a un colorante, lo que simplifica el protocolo.
- El método tradicional con polvo de piel se basa igualmente en la capacidad de los taninos de unirse a las proteínas. Este método sigue siendo utilizado, especialmente para el control de ciertas drogas oficiales (*cf.* salicaria, zarza, etc., Ph. fsa, 10ª ed.). Después de haber determinado las materias solubles totales (S), por evaporación de una infusión de la droga, se procede a la precipitación de los taninos de una fracción alícuota de la infusión, con polvo de piel; el precipitado se elimina y el sobrenadante se evapora a sequedad (residuo N). La diferencia de peso entre los dos residuos (S-N) corresponde al peso de los taninos contenidos en la muestra de ensayo.

Valoración de taninos condensados. Para valorar los proantocianidoles se puede evaluar la coloración obtenida por la transformación en antocianidoles al someter los primeros a una ebullición con *n*-butanol clorhídrico. Por adición al medio reactivo de sales de hierro se acelera la despolimerización y se obtiene una mejor reproducibilidad de la reacción (pero la absorción a una longitud de onda determinada varía según la estructura del antocianidol formado).

Los proantocianidoles también se pueden valorar en función del aducto coloreado que forman con la vainillina en medio metanólico ácido (HCl). Este aldehído se adiciona sobre el C-6 de las unidades flavánicas dihidroxiladas en C-5 y C-7. También se puede utilizar el *p*-dimetilaminobenzaldehído.

La tiolisis, utilizada principalmente en el estudio estructural y en la determinación del GP medio, puede también, acoplada a la CLAR, ser un método de valoración (que comprende también la de los proantocianidoles no extraíbles).

Valoración de taninos hidrolizables. En el caso de los taninos gálicos, se puede hidrolizar el tanino en medio sulfúrico, hacer reaccionar el ácido gálico formado con rodamina y medir la absorbancia del producto de la reacción. Ocasionalmente, se puede utilizar la reacción del yoduro potásico.

Para valorar los taninos elágicos, se recurre clásicamente a la reacción con HNO_2 después de hidrólisis sulfúrica. Al ser los carbonos no sustituidos del ácido elágico liberado susceptibles de un ataque electrofílico, se forma una quinona oxima.

Valoración de fenoles totales. Los métodos generales de valoración de fenoles totales se utilizan a veces, junto con la técnica de precipitación con el polvo de piel, para valorar los taninos totales de una droga. (Ver, por ejemplo, la valoración propuesta por la 3ª ed. de la Farmacopea europea para el hamamelis o la ratania). Se trata en general de un protocolo derivado del método de Folin y Denis: el ion fenolato –formado por la adición de carbonato sódico– se oxida con una mezcla de ácidos fosfotúngstico y fosfomolibdico que simultáneamente se reduce produciendo una disolución coloreada azul de la que se determina la absorbancia.

6. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS TANINOS

La mayor parte de las propiedades biológicas de los taninos se debe al poder que poseen de formar complejos con macromoléculas, especialmente con proteínas (enzimas digestivas y otras, proteínas fúngicas o virales). Lo mismo ocurre con los problemas que pueden presentar en la industria agroalimentaria (alteraciones en las cervezas), o en agricultura (formación de ácidos húmicos, valor nutritivo de los forrajes).

- Formación reversible de complejos. En condiciones no oxidantes y a pH fisiológico, la formación de complejos –por enlaces hidrógeno y por interacciones hidrófobas– es reversible. El mecanismo de su formación parece ser un fenómeno de superficie, no específico. Los taninos forman una capa menos hidrófila que la misma proteína en la superficie de ésta, lo que ocasiona la precipitación; establecen además (en disolución proteica concentrada) enlaces entre las moléculas proteicas. La afinidad de los taninos por las proteínas es tanto más marcada cuanto más flexible sea su conformación y mayor su riqueza en prolina (proteínas salivares, colágeno). Esta afinidad depende estrechamente de la masa molecular, es máxima para la pentagalaoil glucosa y sus oligómeros. La formación de enlaces bifénlicos (HHDP) disminuye la movilidad conformacional de la molécula, lo que reduce su afinidad por las proteínas. Moléculas casi rígidas como la vescalagina poseen una afinidad proteica muy débil. Del mismo modo, los proantocianidoles, debido a la rotación reducida del enlace interflavánico, tienen una afinidad por las proteínas menos marcada que los ésteres poligállicos.

- Formación irreversible de complejos. Teniendo en cuenta su marcada tendencia a la auto-oxidación, los taninos por ser polifenoles originan *o*-quinonas que, reaccionan con los grupos nucleofílicos de las proteínas, formando enlaces covalentes: la combinación es irreversible (se puede también considerar, en caso de proantocianidoles en medio ácido, la intervención de carbocationes flavánicos para explicar el establecimiento de estos enlaces).

Los progresos realizados en los campos de la purificación y del análisis estructural de los taninos, permiten disponer de sustancias puras y posibilita estudiar sus propie-

dades biológicas. Son numerosas las que han sido demostradas al menos *in vitro*: se conoce muy poco sobre la posible absorción intestinal y el metabolismo de estos compuestos y debido a esto es arriesgado señalar sus efectos en terapéutica (o sobre la salud*). En la actualidad, ninguna molécula químicamente definida perteneciente al grupo de los taninos se utiliza en terapéutica y no se dispone prácticamente de ningún estudio clínico que demuestre el interés de las drogas con taninos. Sin embargo éstas se siguen utilizando, sobre todo en fitoterapia.

Actividades terapéuticas debidas a la astringencia. Las aplicaciones de las drogas con taninos son bastante restringidas y derivan de su afinidad por las moléculas proteicas. Por vía tópica, impermeabilizan las capas más externas de la piel y mucosas, protegiendo así las capas subyacentes; tienen también un efecto vasoconstrictor sobre pequeños vasos superficiales. Al limitar la pérdida de fluidos e impedir las agresiones externas, los taninos favorecen la regeneración de los tejidos en caso de heridas superficiales o de quemaduras. Por vía interna, ejercen un cierto efecto antidiarreico. Sea cual sea la vía de administración, el efecto antiséptico –antibacteriano y antifúngico– demostrado claramente por estas moléculas es interesante (diarreas infecciosas, dermatitis).

Actividad antioxidante. Numerosos taninos, sobre todo los taninos hidrolizables, inhiben la peroxidación lipídica inducida por ADP y ácido ascórbico sobre mitocondrias hepáticas de rata. *In vitro*, son (sobre todo los ésteres HHDP de la glucosa) captadores de radicales libres, inhibidores de la formación del ión superóxido y, algunos de ellos, inhibidores de la lipoxigenasa –pero no de la ciclooxigenasa– de los granulocitos peritoneales de rata. Algunos de ellos poseen un efecto inhibidor de la autoxidación del linoleato de metilo. *In vivo*, la geraniína (¿o un metabolito?) disminuye la concentración sérica de lípidos peroxidados en ratas.

Recordemos que los flavanoles y proantocianidoles antioxidantes del zumo de uva y del vino son considerados por muchos autores, los principales responsables –es la «*French Paradox*»*(pág. 384)–, del efecto preventivo sobre enfermedades cardiovasculares que podría producir un consumo moderado y regular de vino tinto.

Inhibición enzimática. De forma bastante general, los taninos son inhibidores enzimáticos: bloqueo de la 5-lipoxigenasa (geraniína, corilagina); inhiben el enzima convertidor de angiotensina, activan la hialuronidasa, las glucosiltransferasas de los microorganismos implicados en la cariogénesis; la sanguína H-6 o el ácido chebulágico inhiben las topoisomerasas; los taninos elágicos y los taninos complejos inhiben la protein-kinasa C, etc.

Otras actividades. Algunos taninos elágicos se oponen al efecto mutagénico de ciertos cancerígenos y al trasplante de tumores experimentales (estimulación de meca-

* A no ser que se basen –en lo relacionado con los taninos aportados por la dieta– en datos epidemiológicos. ¡Y con la reserva de que la relación pueda realizarse entre la incidencia de la afección considerada y el consumo de un microconstituyente determinado!

nismos inmunitarios). Se han descrito asimismo efectos inhibidores de la replicación de los virus *in vitro*: inhibición de la adsorción de virus sobre células e inhibición de la transcriptasa inversa por los dímeros y los derivados gálicos.

Algunas actividades atribuidas a los taninos ¿son la consecuencia de una simple interacción tanino-proteína no específica? Trabajos publicados en 1997 han demostrado, basándose en estudios de fijación de ligandos radiomarcados sobre receptores que: 1º la fijación del ligando no se inhibía por los taninos y fenoles ensayados en 10 de los 16 receptores estudiados; 2º ciertos polifenoles inhiben selectivamente uno o dos receptores (ej.: selectividad de la pedunculagina [pero no de la telimagrandina] por el receptor β -adrenérgico; de la rugosina D por el receptor α -2, etc.).

Los dímeros procianidólicos, considerados como responsables de la actividad inotropa positiva y vasodilatadora coronaria de las sumidades floridas del espino blanco (pág. 393) poseen propiedades semejantes a las de los flavonoides: aumento de la resistencia capilar, disminución de la permeabilidad capilar, aumento del tono venoso, estabilización del colágeno, etc. Se ha comprobado experimentalmente su actividad inhibidora sobre la histidina descarboxilasa, la elastasa y el enzima convertidor de angiotensina. Por otra parte, se ha probado que los procianidoles B-2, B-3 y B-4 inhiben (10^{-5} M) en más de un 80 % la fijación de la serotonina sobre los receptores 5HT₁.

Toxicidad. La toxicidad potencial de los taninos sobre el hombre se conoce bastante mal. Por el contrario se conoce bien el riesgo que representan, para el ganado, los glandes y las hojas jóvenes de los robles (*Quercus* spp.). El pronóstico de la intoxicación –marcada por un estreñimiento inicial perdurable y una lesión renal profunda– es

** Este término califica (en primera aproximación) la paradoja que constituye la menor mortalidad por enfermedades cardiovasculares de los habitantes de ciertos pueblos franceses a pesar de su consumo en grasas y tabaco asociada a una cierta propensión a la inactividad física, que debería lógicamente conducir a observar una mortalidad al menos análoga a la de los habitantes de otras ciudades occidentales. La única diferencia notable puesta de manifiesto entre las poblaciones estudiadas es un consumo mucho más elevado de alcohol en Francia –sobre todo de vino–.

La uva es rica en compuestos fenólicos antioxidantes: que se concentran en las «pieles», raquis y –muy mayoritariamente– en las semillas, y que son monómeros, dímeros y, sobre todo, polímeros del catecol, epicatecol y de derivados semejantes, a veces galofílicos. Van acompañados, según las variedades, de antocianósidos y de flavonoides. En los vinos tintos, la composición varía según la forma de preparación (la gran mayoría permanece retenida en los marcos) y según el envejecimiento que conduce a diferentes transformaciones químicas (no totalmente conocidas). El cultivo, año y lugar de producción y grado de maduración intervienen asimismo para modificar la composición inicial.

A pesar de esto, los polifenoles no son los únicos compuestos potencialmente activos de los vinos. Se conocen, al menos experimentalmente, las propiedades antiateromatosas del alcohol y también se sabe que las uvas –y el vino tinto– contienen trihidroxiestilbenos y sus heterósidos (Z y E-resveratrol, piceósidos) que son capaces de inhibir *in vitro* la oxidación de los LDL, la agregación plaquetaria y la síntesis de eicosanoides.

La cuestión –polémica sin duda– continúa suscitando una abundante literatura. Consultar por ejemplo: Watkins, T.R., ed. (1997). *Wine – Nutritional and Therapeutic Benefits*, ACS Symposium series 661, American Chemical Society, Washington DC.

generalmente pesimista. En este caso, se desconoce igualmente si son los taninos o sus metabolitos los verdaderos agentes tóxicos.

7. PRINCIPALES DROGAS CON TANINOS

● ROBLES, *Quercus* spp., Fagaceae

Tanino oficial. El tanino oficial –descrito en la 9ª edición de la Farmacopea francesa– puede prepararse a partir de las agallas de un roble del mediterráneo oriental (*Quercus infectoria* Olivier). La formación de las agallas es consecuencia de los huevos depositados por insectos Himenópteros (*Cynips*) en los tejidos del roble: la larva, al desarrollarse, induce una proliferación celular de los tejidos del huésped. Esta proliferación se traduce en la formación de una masa globulosa, dura, densa, de color variable según su grado de desarrollo, la agalla, en la cual se acumulan ésteres gálicos de glucosa.

Las agallas contienen taninos hidrolizables (*m*-dépósitos de pentagalailglucosa, pedunculagina, telimagrandina-II, casuarictina, etc.) en alta proporción (50-70% en *Q. infectoria*), ácidos gálico y elágico libres, esteroides y triterpenos, almidón. El tanino oficial (llamado también «ácido tánico» o tanino «al éter») se prepara por extracción de las agallas con una mezcla éter-alcohol saturada de agua, separación de las fases y evaporación de la capa acuosa.

El tanino, oficial en Suiza (Helv. VII), se puede utilizar como astringente por vía tópica (quemaduras, dermatitis); es también hemostático. Presenta numerosas incompatibilidades (sales férricas, oxidantes, proteínas, alcaloides, heterósidos, etc.).

Corteza de roble. Oficial en Suiza para el empleo humano y veterinario, antiguamente inscrita en el formulario nacional de Estados Unidos, la corteza de roble la proporcionan el *Q. robur* L. (= *Q. pedunculata* Ehrh.), *Q. petraea* (Mattuschka) Liebl (= *Q. sessilis* Ehrh.) y *Q. pubescens* Willd. o, antiguamente en los Estados Unidos, por *Q. alba* L. La droga contiene taninos en cantidad muy variable (8-20%, al menos 12% para la Farmacopea helvética). La composición de la corteza de *Q. petraea* es la mejor conocida: pedunculagina, vescalagina, castalagina, mongolicianina –un procianido-elagitanino–, flavano-elagitaninos (acutisiminas, guajavina, etc.), oligómeros proantocianidólicos, monómeros flavánicos y sus ésteres gálicos, etc. En Alemania, la Comisión E reconoce a la corteza de roble propiedades astringentes y virostáticas y precisa a título de utilización: por vía tópica, en afecciones cutáneas (excepto en caso de lesiones extendidas); por vía interna, en casos de diarrea aguda; sobre las mucosas (de la garganta, vagina), en casos de inflamación moderada. No existen contraindicaciones por vía interna, pero se puede producir una posible disminución de la absorción de medicamentos básicos; el hecho de que la diarrea persista más allá de 3-4 días debe inducir a una consulta médica. Los baños se encuentran especialmente contraindicados en caso de hipertermia, insuficiencia cardíaca y eczema supurante. Las indicaciones autorizadas en el etiquetado de los productos semiterminados son las inflamaciones de

la garganta, la transpiración de los pies y el tratamiento coadyuvante de las fisuras anales y sabañones.

● **HAMAMELIS**, *Hamamelis virginiana* L., Hamamelidaceae

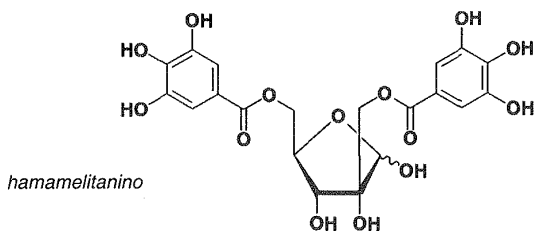
La hoja desecada de hamamelis de Virginia (Ph. eur., 3ª ed.) se utiliza por sus propiedades astringentes y vasoconstrictoras. También se utiliza, sobre todo en Alemania y por las mismas propiedades, la corteza de los tallos.

La planta, la droga. El hamamelis es un arbusto o árbol pequeño bastante parecido al avellano. Conocido con el nombre de avellano de las brujas, es muy común en los bosques del este del continente americano (desde Quebec, noreste de Estados Unidos y hasta Virginia).

Las ramas, ramificadas, llevan hojas (5-12 × 3-8 cm) cortamente pecioladas, asimétricas en la base, con limbo groseramente dentado o sinuoso en los márgenes, con nerviación pennada que sobresale en la cara inferior. Las flores tetrámeras se abren después de la caída de las hojas, lo que confiere a esta especie un cierto carácter ornamental. La droga, de color verde mate o marrón verdosa, posee sabor ligeramente astringente. Se puede identificar por sus características microscópicas, especialmente los pelos tectores unicelulares agrupados entre 4 y 12 en manojos y localizados, sobre la cara inferior, cerca de las nerviaciones; su longitud puede alcanzar 250 μm y su lumen, bien visible, presenta a menudo un contenido marrón. Se observa igualmente la presencia, en el mesófilo, de escleritos poco ramificados, alargados en sus extremidades.

Composición química. Las hojas contienen 0,5 ml/kg de aceite esencial (caracterizado por la presencia de 2-hexen-1-al, acetaldehído e iononas), glucósidos de flavonoles (astragalósido, miricitrósido) y hasta un 10% de taninos (*lato sensu*): ácido gálico, poligaloilglucosa, hamamelitanino, flavanos monómeros libres y esterificados (galato de epicatecol), proantocianidoles. El hamamelitanino es el 2',5-di-*O*-galoil- α -D-hamamelofuranosa (en mezcla 2:1 con su anómero β). No se encuentra en las hojas más que en pequeña cantidad. Los constituyentes polifenólicos mayoritarios son procianidoles y copolímeros procianidoles-prodelfinidoles.

Las cortezas de los tallos son igualmente ricas en taninos y el hamamelitanino es el mayoritario. Va acompañado de los anómeros, muy inestables, α y β de su derivado 1-*O*-



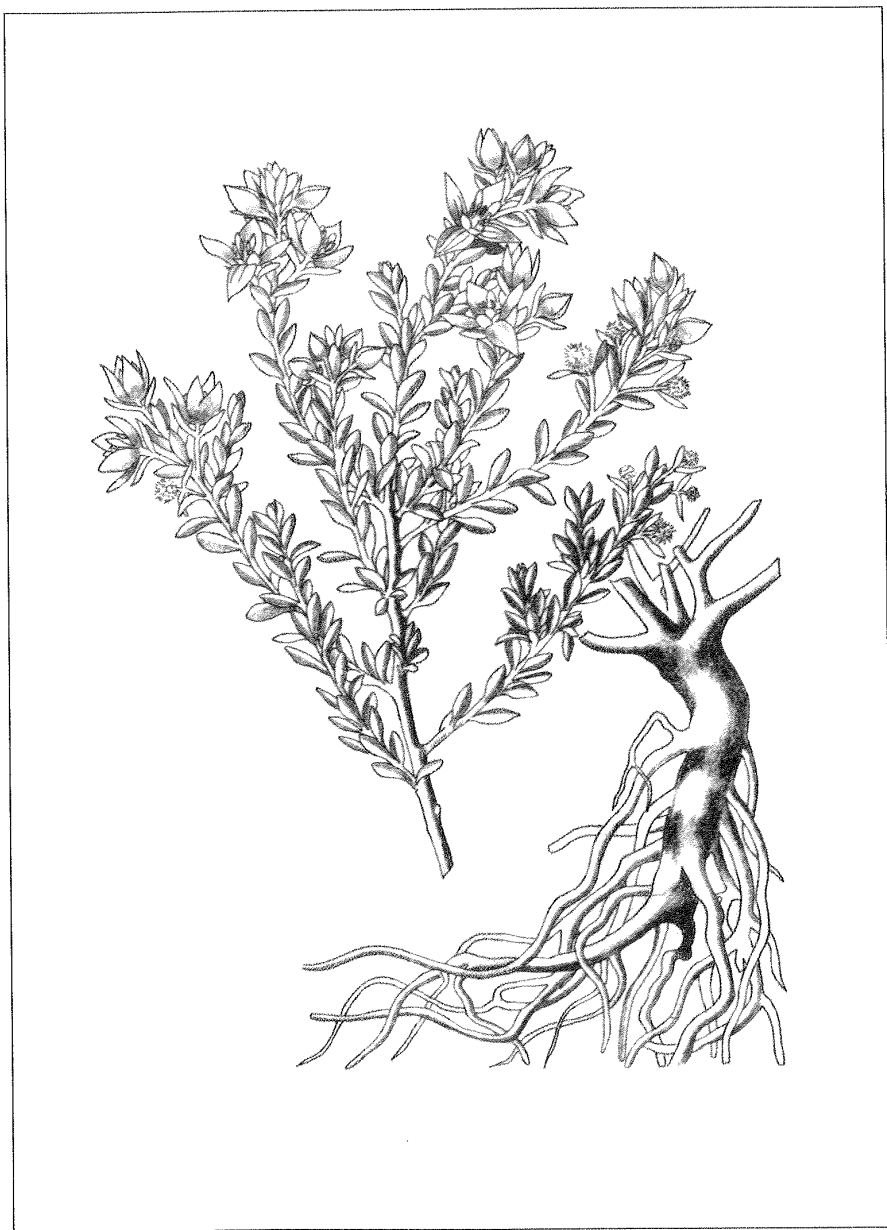
(4-hidroxibenzoilado) —¿sería este el verdadero hamamelitanino presente en la droga fresca?— del derivado 2',3,5-trigaloílico de la hamamelofuranosa y de su éster 1-*O*-(4-hidroxibenzoilado) así como de un análogo del hamamelitanino el 2',4-di-*O*-galoil-D-hamamelopiranos. Las cortezas contienen asimismo proantocianidoles: procianidoles y prodelphinidoles dímeros así como un oligómero. Algunos de estos proantocianidoles se encuentran esterificados en C-3 por un ácido gálico o un ácido 4-hidroxibenzoico.

Ensayos. Frecuentemente partidas, estrujadas y comprimidas, las hojas se identifican, después de pulverización por un análisis microscópico (pelos tectores, que se diferencian de los del avellano que son unicelulares [$l = 600 \mu\text{m}$], muy afilados y con pared espesa). La CCF de un extracto (alcohol al 60%) permite comprobar la presencia de ácido gálico y otros compuestos fenólicos (revelado con cloruro férrico). Como ensayo, la Farmacopea exige una valoración cuantitativa de las sustancias fenólicas presentes en un extracto acuoso. Se determinan por una parte los polifenoles totales (colorimetría después de hacerlos reaccionar con ácido fosfotúngsticos) y por otra parte —por el mismo método— los polifenoles no adsorbidos sobre polvo de piel; la diferencias de las absorbancias medidas en estas dos valoraciones permite calcular el contenido en taninos: es como mínimo de un 7%.

Acción farmacológica. *In vitro*, el extracto de hamamelis es bacteriostático (Gram-) y molusquicida. La fracción de un extracto hidroalcohólico enriquecido por la ultrafiltración de proantocianidoles oligómeros es ligeramente antiviral (virus del herpes, $\text{DE}_{50} = 11 \mu\text{g/ml}$; aciclovir: $\text{DE}_{50} = 0,42 \mu\text{g/ml}$) claramente antiinflamatoria (edema en la oreja de ratones inducido por aceite de croton). Además se muestra inhibidora de la elastasa de los polinucleares humanos, pero con una potencia 10 veces inferior a la de la fracción que contiene el hamamelitanino. Este último, por su parte es inhibidor de la 5-lipooxigenasa y es antioxidante: capta eficazmente el radical hidroxilo, el anión superóxido y el oxígeno singlete. *In vitro*, protege los fibroblastos de las lesiones inducidas por estos agentes. Las preparaciones galénicas clásicas, especialmente el extracto fluido, son vasoconstrictora (arteria de conejo).

Empleos. En Francia y en ausencia de experimentaciones clínicas rigurosas, los fitomedicamentos a base de hojas de hamamelis se utilizan tradicionalmente, por vía oral y también tópicamente, en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa, como pesadez de piernas y en la sintomatología hemorroidal. Tópicamente, se utilizan en caso de irritación o de trastornos oculares debidos a causas diversas (atmósferas con humo, esfuerzo visual prolongado, baños de mar o de piscina, etc.) y, en enjuagues bucales, para la higiene bucal [Note Expl., 1998]. Las preparaciones para tisanas y extractos acuosos o hidroalcohólicos (sea cual sea su concentración) no precisa ningún estudio toxicológico lo que no es el caso del polvo de la droga total.

En Alemania donde la Comisión E reconoce a la hoja y a la corteza propiedades astringentes, antiinflamatorias y hemostáticas locales, la utilización es idéntica (flebitis, hemorroides, afecciones dermatológicas, etc.). El etiquetado de los productos semiterminados a base de hamamelis (hoja o corteza) debe llevar las indicaciones siguientes: tratamiento coadyuvante de la diarrea aguda; inflamación de encías y de la



Krameria lappacea (Dombey) Burdet & Simpson

mucosa bucal. Precisa además, que en ciertos pacientes, esta droga puede provocar «desarreglos» de estómago. Si la diarrea persiste hay que consultar a un médico.

En el Reino Unido únicamente se encuentra autorizado el uso tópico de estas dos drogas.

La droga se utiliza asimismo en formulación cosmética bajo la forma de agua destilada de hamamelis y se presenta como astringente aunque teóricamente no contenga taninos. Aplicada sobre la piel, se comporta como antiinflamatorio (eritemas producidos por UV). Por el contrario los taninos se encuentran en los extractos (fluido, hidroalcohólico, glicólico) empleados en la formulación de geles astringentes con aplicaciones diversas (ej.: hiperseborrea).

● **RATANIA DEL PERÚ**, *Krameria lappacea* (Dombey) Burdet & Simpson
(= *K. triandra* Ruiz & Pav.), Krameriaceae

Clasificada en una pequeña familia monotípica emparentada con las Polygalaceae, la ratania es un subarbusto con flores rojas que crece en altitud, de Chile a Perú. Se emplea por sus órganos subterráneos desecados, generalmente fragmentados, inscritos en la 3ª edición de la Farmacopea europea. Las raíces, bastante rectas, parten de un cuello espeso y nudoso; el leño es denso y la corteza, marrón-rojo oscura, es lisa en las partes más jóvenes y rugosa en las más viejas.

La droga contiene de 10 a 15% de taninos condensados. Estos, los propelargonidoles (65%) y los procianidoles (35%) constan de dos a catorce unidades flavánicas unidas (4→8). En el caso de las moléculas más condensadas, algunos enlaces (4→6) muestran una ramificación. Los constituyentes mayoritarios son tetrámeros. Se observa igualmente la presencia de derivados benzofuránicos en un 0,3% (rataniafenoles, conocarpano, etc.). El extracto hidroalcohólico es antibacteriano (*Streptococcus aureus*). El ensayo comprende principalmente la valoración de los taninos en una decocción de la droga. El método consiste en valorar (por colorimetría después de la reacción con ácido fosfotúngstico y utilizando pirogalol como patrón) el conjunto de los compuestos fenólicos que se encuentran en una decocción de la droga antes y después de la precipitación con polvo de piel. La diferencia (taninos) representa como mínimo el 10% de la droga.

Una AMM según el procedimiento «abreviado» para un fitomedicamento a base de raíz de ratania se puede obtener para una de las siguientes indicaciones [*Note Expl.*, 1998]: tradicionalmente utilizada (tanto por vía oral como tópica) 1º en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales de la fragilidad capilar cutánea, tales como equimosis y petequias; 2º en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa tales como pesadez de piernas y en la sintomatología hemorroidal. En uso tópico, la droga se puede utilizar también en enjuagues para la higiene bucal. En Alemania, la Comisión E sólo permite la utilización de la decocción en el tratamiento de inflamaciones de las mucosas de la boca y garganta (gingivitis, estomatitis). Recomienda que no se utilice más allá de dos semanas sin consejo médico y señala que, raramente, se pueden producir reacciones alérgicas locales.

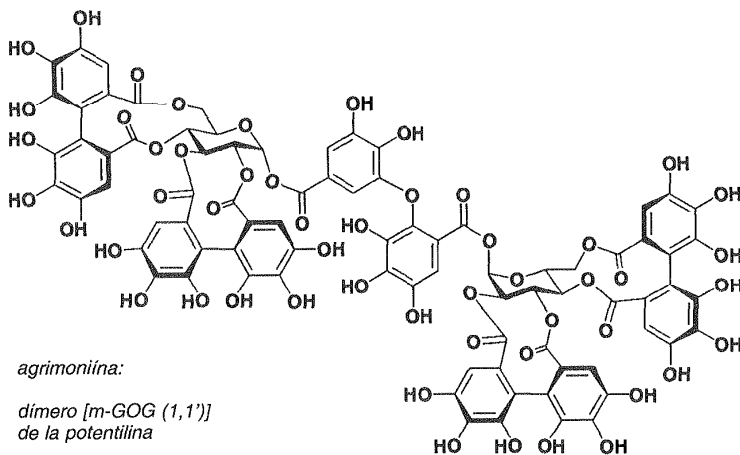
8. OTRAS DROGAS CON TANINOS UTILIZADAS EN FITOTERAPIA

La *Note Explicative* de 1998 ha inscrito, en su anexo 1, varias drogas a las cuales la tradición atribuye propiedades que, mientras no se demuestre lo contrario, podrían ser debidas –al menos en parte– a la presencia de taninos. La mayoría de estas drogas pertenecen a la familia de las Rosaceae (agrimonia, pie de león, cariofilada o hierba de San Benito, fresa, zarzal, rosál, tormentilla), aunque también se utilizan otras especies: bistorta, hierba de San Roberto, avellano, salicaria.

No existen datos clínicos consistentes para todas estas especies y los datos farmacológicos son muy escasos. La composición química de algunas de ellas se conoce muy mal. A falta de poder precisar por el momento las composiciones individuales, un estudio quimiotaixonómico ha demostrado, en el caso de las Rosaceae que 1° el género *Rubus* se caracteriza por la presencia de sanguínas H-6 (dímero) y H-11 (tetramero); 2° el género *Geum* por la de gemina A; 3° los géneros *Agrimonia*, *Fragaria* y *Potentilla* por la de agrimoniína. La mayor parte de las Rosaceae contienen además monómeros (ej.: casuarictina, pedunculagina, telimagrandinas, etc.). Su empleo generalmente es restringido.

Rosaceae

● **AGRIMONIA**, *Agrimonia eupatoria* L., sumidad florida desecada (Ph. fsa, 10ª ed.). La droga oficial contiene como mínimo 5% de taninos. Contiene además flavonoides, glicósidos del quercetol, kenferol, luteolol y apigenol. Es hipotensora en gato. La medicina china utiliza los órganos subterráneos de *A. pilosa* Ledeb. (*xianhecao*) como antidisentérica y hemostática.



● **PIE DE LEÓN**, *Alchemilla glabra* Neygenf. (= *A. vulgaris* L.) y especies próximas [el género es muy polimorfo], partes aéreas desecadas (Ph. fsa, 10ª ed.). La droga

contiene 6-8 % de taninos (pedunculagina) y flavonoides. *A. xanthochlora* Rothm. (= *A. vulgaris* auct. no L.) no contiene más que taninos hidrolizables (agrimoniína, pedunculagina, laevigatina F) y no taninos condensados; se observa la presencia de triterpenos. La droga gozó, en siglos pasados de una buena reputación para el tratamiento de las «enfermedades de las mujeres». Sus extractos son antibacterianos.

● **CARIOFILADA**, *Geum urbanum* L. El rizoma de esta especie muy común podría contener más del 25 % de taninos (taninos gálicos); contiene también 3 ml/kg de aceite esencial (con eugenol como componente mayoritario) y un arabinósido-glucósido del eugenol.

● **FRESA**, *Fragaria vesca* L., rizoma desecado (Ph. fsa, 10.^a ed.). La droga oficial contiene como mínimo un 8 % de taninos. El rizoma de la planta contiene taninos condensados. Las hojas de fresas de bosque contienen también taninos hidrolizables (pedunculagina, agrimoniína) y flavonoides; tienen reputación de panacea, no totalmente justificada.

● **ROSAL**, *Rosa gallica* L. (rosa roja), *Rosa centifolia* L. (rosa pálida, rosa cien hojas), pétalos y botones florales desecados (Ph. fsa, 10.^a ed.). Los pétalos de rosa roja fueron durante mucho tiempo empleados para la elaboración de Miel Rosada (= melito de rosa roja). Los pétalos de rosa pálida sirven para la obtención de agua destilada de rosa. Oficial, su contenido en feniletanol está comprendido entre 0,03 y 0,1% (determinado por CG). Ocasionalmente adicionada de agentes antimicrobianos, se utiliza por sus propiedades débilmente astringentes (dermatología, colutorios, gargarismos, colirios).

● **ZARZAL**, o zarza, *Rubus* sp., hoja compuesta o foliolo (Ph. fsa, 10.^a ed.). La droga oficial –hoja compuesta pennatisecta cuyos nervios principales poseen espinas– contiene como mínimo 5% de taninos. Éstos están representados principalmente por elagitaninos dimeros. La droga contiene también ácidos orgánicos, flavonoides y triterpenos. A principios de siglo, en Estados Unidos se utilizaba la decocción de la corteza de los órganos subterráneos como antidiarreico. En Alemania, las hojas del zarzal fermentadas forman parte de la composición de un sucedáneo casero del té (*Frühstücketee*, *Deutscher Haustee*). Los frutos, como los de la frambuesa (*R. idaeus* L., con hojas blancas en su cara inferior), son comestibles y se pueden emplear para aromatizar.

A propósito del frambueso se señala que a su hoja se atribuyen, tradicionalmente, numerosas virtudes: susceptible de preparar para el parto, sedante de reglas dolorosas, antidiabético, «purificador» de la sangre, etc. En los años cincuenta, el estudio de su actividad sobre órgano aislado (incluyendo fragmentos uterinos), no ha proporcionado resultados concluyentes y se señala que la Comisión E alemana precisa que ninguna de estas acciones ha sido demostrada, por lo que no se puede preconizar el uso terapéutico de la hoja. Esta hoja se continúa utilizando en todas partes como la hoja del zarzal, es decir, en el tratamiento de las diarreas.

● **TORMENTILLA**, *Potentilla erecta* (L.) Rausch.= *P. tormentilla* Stokes. la cepa rizomatosa, muy dura y poco ramificada, es especialmente rica en taninos: taninos condensados (70% oligómeros que constan de 2 a 6 unidades) e hidrolizables (pedunculagina, agrimoniína, laevigatinas B y F).

Otras especies

● **BISTORTA** *Polygonum bistorta* L. (Polygonaceae). Esta planta vivaz de los pastos de montaña contiene de 15 a 20% de taninos en sus órganos subterráneos. El extracto hidroalcohólico es antiinflamatorio *per os* a dosis altas (rata, edema por carregenina). Para la medicina china, es antidiarreico (*quanshen*).

● **HIERBA DE SAN ROBERTO**, *Geranium robertianum* L. (Geraniaceae). Como otras especies indígenas (*G. sanguineum* L.) o norteamericanas (*G. maculatum* Bieb., *alun-root*), esta especie es reputada rica en taninos (planta entera).

● **AVELLANO**, *Corylus avellana* L. (Betulaceae-Coryloideae [Corylaceae]), hoja, (Ph. fsa, 10.^a ed.). Este arbusto indígena es interesante principalmente por el carácter oleaginoso y alimenticio de sus semillas que proporcionan un aceite de composición análoga a la del aceite de almendras. La composición de la hoja se conoce mal: se sabe no obstante que contiene proantocianidoles y un flavonoide, ramnósido del miricetol, la miricitrina (o miricitróside). La droga oficial contiene como mínimo un 2% de taninos.

● **SALICARIA**, *Lythrum salicaria* L. (Lythraceae), sumidad florida (Ph. fsa, 10.^a ed.). La droga oficial contiene como mínimo un 10% de taninos. Común en todos los lugares húmedos, esta planta herbácea se reconoce fácilmente por sus flores, rosa violáceo, agrupadas en espigas alargadas, terminales o laterales. La droga contiene antocianósidos (en las flores), C-glucósidos de flavonas (orientina, vitexina) y taninos gálicos.

Empleos de estas drogas

Para simplificar, se presentarán en forma sintetizada las indicaciones que estas drogas pueden reivindicar:

- utilizadas tradicionalmente en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa tales como pesadez de piernas; en la sintomatología hemorroidal (vía oral y uso tópico): agrimonia, pie de león, cariofilada, bistorta, avellano, zarzal, salicaria, tormentilla;

- utilizada tradicionalmente en el tratamiento sintomático de diarreas ligeras (vía oral): agrimonia, pie de león, cariofilada, bistorta, fresa, hierba de San Roberto, avellano, zarzal, rosál, salicaria, tormentilla. Con esta indicación y para todas estas drogas, el texto destinado al público debe incluir un aviso en cuanto al riesgo de deshidratación al que está expuesta cualquier diarrea importante, sobre todo en lactantes y niños menores de 30 meses, debiendo precisar que tal diarrea necesita consulta médica;

- utilizado tradicionalmente por vía tópica (colutorios, pastillas), como antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o de la faringe: bistorta, avellano, zarzal, salicaria;

- utilizado tradicionalmente por vía tópica en enjuagues para la higiene bucal: agrimonia, pie de león, cariofilada, bistorta, fresa, hierba de San Roberto, rosál;

- los pétalos y botones florales de rosa pueden también ser utilizados en uso tópico como tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso de afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos.

En Alemania, la Comisión E recomienda para el tratamiento de las diarreas ligeras: agrimonia, pie de león, zarzal y tormentilla. Precisa que si la diarrea persiste más de 3 o 4 días, es necesario consultar al médico. En caso de inflamaciones de las mucosas de la boca y garganta (o de la piel), se puede utilizar agrimonia, tormentilla o zarzal. Por otra parte, la Comisión precisa que el uso terapéutico de la hoja de fresa no está justificado, pero que nada se opone a su presencia en tisanas compuestas (como aditivo).

9. DROGAS CON PROANTOCIANIDOLES DÍMEROS

● ESPINO ALBAR, *Crataegus monogyna* Jacq., *C. laevigata* (Poiret) DC., Rosaceae

La baya del espinos albar es objeto de una monografía en la 3ª edición de la Farmacopea europea [add. 1998] y, para la Farmacopea francesa (10ª ed.), la orden de 7 de noviembre de 1996 precisa que siguen en vigor, a 1 de enero de 1997, la flor y la sumidad florida del espinos blanco. Estas dos drogas son proporcionadas por *Crataegus monogyna* Jacq. emend. Lindman o *C. laevigata* (Poiret) DC. (= *C. oxyacantha* auct. no L. = *C. oxyacanthoides* Thuill.). La sumidad florida contiene como mínimo el 20% de flores y como máximo el 10 % de partes leñosas. La flor (desechada, recolectada antes de abrir) no debe contener más del 9 % de elementos extraños, de los cuales no más del 7 % de partes leñosas). La Farmacopea europea podría próximamente admitir también *C. pentagyna* Waldst. & Kit. ex Willd., *C. nigra* Waldst. & Kit. y *C. azarolus* L. (como hace la Farmacopea helvética).

La planta, las drogas. Los espinos son arbustos espinosos comunes en casi todas las zonas templadas del hemisferio norte. Las hojas de color verde brillante tienen 3-5 lóbulos obtusos poco profundos (*C. laevigata*) o 5-7 lóbulos agudos más profundos y separados (*C. monogyna*). Las flores, agrupadas en corimbos ramosos, poseen 5 sépalos triangulares, 5 pétalos blancos, un androceo de 15-20 estambres insertos sobre el borde de un receptáculo marrón-verde 1-carpelado (*C. monogyna*) o 2-3-carpelado (*C. laevigata*). En *C. laevigata* los pedúnculos florales y los sépalos son glabros, los estambres tienen anteras rojas y se cuentan habitualmente 2-3 estilos. En *C. monogyna* los pedúnculos florales y sépalos son pubescentes, las anteras de los estambres son negras y el estilo es único. El pseudofruto de *C. monogyna* es obovado (6-10 × 4-8 mm). Pardo rojizo a rojo oscuro, coronado por los restos de los sépalos reflejos. Contiene una única semilla, lisa y brillante. El fruto de *C. laevigata*, más alargado –puede alcanzar 13 mm– contiene de 2 a 3 semillas.

Composición química. Además de ácidos triterpénicos pentacíclicos, las drogas* contienen aminos aromáticas, trazas de aceite esencial, ácidos fenólicos, 1-2% de

* Poseen una composición muy parecida. Las diferencias observadas se refieren a los contenidos relativos de algunos constituyentes (ej.: hiperósido, derivados de la vixetina) y son función de la especie (*monogyna*, *laevigata*), del órgano (hoja, flor, fruto) así como de la época de recolección.

flavonoides y 2-3% de proantocianidoles. El constituyente flavonoídico mayoritario de las hojas es el hiperósido, galactósido en 3 del quercetol; va acompañado, entre otros, por espireósido y rutósido. Se observa también la presencia de mono-*C*-heterósidos de flavonas: vitexina, orientina y, sobre todo, sus derivados 2''-*O*-ramnosilados (la 2''-*O*-ramnosilvitexina es el principal flavonoide de las flores [acompañado en *C. monogyna* de su derivado acetilado en 4'']). Se han encontrado también di-*C*-heterósidos del apigenol (viceninas, saftósido). La composición de la fracción proantocianidólica es característica: procianidol dímero B-2 [epicatecol (4 β →8) epicatecol] y procianidol trímero C-1 [epicatecol (4 β →8) epicatecol (4 β →8) epicatecol] mayoritarios, presencia de procianidol B-5 [epicatecol (4 β →6) epicatecol], de un tetrámero y de oligómeros. El propio (-)-epicatecol se encuentra en cantidad importante.

Ensayos. Las bayas se identifican por sus características macro- y microscópicas (presencia, en el polvo, de pelos tectores largos ondulados, unicelulares, terminados en punta y con pared lisa y espesa) así como por análisis en CCF de un extracto metanólico (identificación del ácido clorogénico, del cafeico, de hiperósido y rutósido). La droga no debe contener más del 2% de elementos extraños y el contenido en pseudofrutos alterados debe ser inferior al 5%. No debe contener pseudofrutos que posean más de 3 drupas (*i.e.* *C. nigra*, *C. pentagyna*, *C. azarolus*). Los procianidoles, valorados por despolimerización (HCl), extracción de las antocianinas formadas (butanol) y medida de la absorbancia, representan al menos el 1% de la droga desecada.

La sumidad florida se identifica por sus características macroscópicas y por las, microscópicas, del polvo: pelos tectores unicelulares con lumen ancho; numerosas maclas de oxalato cálcico incluidas en fragmentos del parénquima; células muy papilosas que provienen de los pétalos, polen triporado. El ensayo comprende la caracterización por CCF, en un extracto metanólico, de los flavonoides y del ácido clorogénico. Determinado por espectrofotometría (extracto metanólico al que se ha añadido cloruro de aluminio), el contenido en flavonoides, expresado en hiperósido, debe ser al menos igual al 1,5%.

La identificación y el ensayo de la flor son del mismo tipo que los anteriores. Lo mismo ocurre con la valoración. El contenido en flavonoides debe ser al menos igual a 1,5% (Ph. fsa, add. n° 38, orden de 25-08-1997).

Acción farmacológica. El espino albar es conocido por su actividad sobre el miocardio y esta actividad podría ser el resultado de un sinergismo que implica a varios componentes de la droga, principalmente los procianidoles. Los estudios experimentales publicados manifiestan una toxicidad despreciable y, a pesar de lagunas experimentales a veces importantes, muestran también los efectos positivos de los extractos de esta droga sobre la contractilidad y el flujo miocárdico (tanto sobre órgano aislado como en animal entero) así como su actividad hipotensora y su propensión a disminuir las resistencias vasculares periféricas. Se ha demostrado igualmente sus potencialidades antiarrítmicas (conejo). La experimentación sobre órgano aislado muestra también que los extractos hidroalcohólicos y los procianidoles aumentan el flujo coronario; lo mismo ocurre *in vivo* (*per os* y en varias especies animales). La acción implicaría una inhibición de la fosfodiesterasa del AMPc y se ha comprobado actividad sobre los receptores β -adrenérgicos.

Observaciones realizadas en el hombre y algunos ensayos clínicos efectuados según estrictos protocolos (vs. placebo, doble ciego, randomizado) tienden a confirmar los resultados experimentales obtenidos en animales: mejora de los síntomas subjetivos –sensación de ahogo, palpitaciones– de las insuficiencias cardíacas ligeras con un tratamiento de larga duración (extracto acuoso, *per os*), disminución del ritmo, mejora de la eyección, del flujo coronario y de la capacidad física en el ejercicio muscular. Resultados de la misma naturaleza se han observado con la asociación de espino blanco y pasiflora.

Empleos. En Francia, la sumidad florida y la flor de espino albar pueden formar parte de la formulación de fitomedicamentos a base de plantas [Note Expl., 1998] con las siguientes indicaciones (vía oral): utilizado tradicionalmente en trastornos del eretismo cardíaco del adulto (corazón sano) y en el tratamiento sintomático de los estados neurotónicos de adultos y niños, principalmente en casos de trastornos menores del sueño. La información facilitada al público precisa que la droga se utiliza: para «reducir el nerviosismo de los adultos especialmente en casos de percepción exagerada de los latidos cardíacos (palpitaciones) después de haber descartado cualquier enfermedad cardíaca».

Aunque la automedicación en casos de trastornos cardíacos –incluso menores– no es recomendable, parece ser que el espino blanco y sus asociaciones constituye, para los médicos, una útil prescripción alternativa. La droga (polvo, extractos, tintura, etc.) se asocia generalmente a otras especies: pasiflora, valeriana, incluso tila o melisa. Diversas especialidades asocian las preparaciones de espino blanco al fenobarbital (tratamiento de manifestaciones menores de la ansiedad). La droga no presenta toxicidad aguda, no se le conocen efectos secundarios mayores, ni interacciones medicamentosas, ni contraindicaciones. Su toxicidad crónica, parece no haber sido nunca estudiada. En Francia, únicamente los preparados a base de droga pulverizada deben satisfacer un estudio toxicológico abreviado.

En Alemania, la Comisión E reconoce a la droga (sumidad florida) acciones inotropa y dromotropa positivas y acción batmotropa negativa así como la capacidad de aumentar la circulación coronaria y miocárdica. Sobre estas bases, se mantiene como empleo, desde 1944 y únicamente la sumidad florida, en la insuficiencia cardíaca correspondiente al estadio II del NYHA (*New York Heart Association*). Anteriormente a esta fecha, figuraba también como empleo en la sensación de opresión de la región cardíaca, bradicardia ligera así como corazón anciano que no precisa aún de digitálicos.

Otras especies fuente de proantocianidoles dímeros

● VID, *Vitis vinifera* L., Vitaceae

La vid se utiliza en fitoterapia (hoja de vid roja) y por la industria farmacéutica, que prepara un extracto purificado estandarizado en oligómeros procianidólicos a partir de las semillas (pepitas) de uva. Éstas constituyen igualmente una fuente de aceite.

Experimentalmente, los procianidoles de las pepitas de uva son angioprotectores sobre diversos modelos que producen alteraciones de la permeabilidad capilar. Inhibi-

dores *in vitro* de la colagenasa, elastasa, hialuronidasa, xantina oxidasa, enzima convertidora de la angiotensina y captadores de radicales, que preservan el colágeno y la elastina de su degradación. A pesar de sus fallos metodológicos, diversos estudios en el hombre tienden a demostrar cierta capacidad de estos proantocianidoles (150-300 mg/día) para atenuar las manifestaciones funcionales de la insuficiencia venosa, aumentar la sensibilidad visual después de deslumbramiento, atenuar la sintomatología subjetiva de la fatiga visual.

En terapéutica, los procianidoles de las pepitas de uva presentan dos indicaciones: tratamiento de las manifestaciones funcionales de la insuficiencia venolinfática; tratamiento del linfodema de miembros superiores consecuente al tratamiento radioquirúrgico de cáncer de mama, como complemento de los métodos físicos o sólo si estos no son posibles. Las formas con dosis bajas se proponen, además, en el tratamiento de trastornos que afectan a la circulación retiniana y/o coroidiana.

Como muchos otros captadores de radicales, los proantocianidoles forman parte de formulaciones de productos cosméticos «dermoprotectores».

● PINO, (*Pinus* spp.), Pinaceae

Si bien el interés del pino se debe, entre otras cosas, a la trementina (*cf.* drogas con oleorresinas), su corteza es también una buena materia prima para la obtención de oligómeros proantocianidólicos (como por otra parte ocurre con otras muchas Coníferas cuyas cortezas pueden contener hasta un 5% de procianidoles dímeros B-1 – B-4). Los proantocianidoles del pino se proponen en el tratamiento de los síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática.

● CIPRÉS, *Cupressus sempervirens* L., Cupressaceae

El ciprés es un árbol de hojas opuestas decusadas, triangulares, estrechamente imbricadas y aplicadas sobre las ramas. Las diferentes variedades de esta especie mediterránea se utilizan ampliamente con fines ornamentales. Los conos femeninos (también llamados gálbulas) se utilizan en fitoterapia. Dichos conos están formados por escamas peltadas y carnosas que se lignifican progresivamente. Químicamente, los conos contienen aceite esencial (5 ml/kg, α -pineno, Δ^3 -careno, etc.), dímeros y oligómeros proantocianidólicos y ácidos diterpénicos, mientras que las ramas se caracterizan por la presencia de biflavonas y de 3-8 ml/kg de aceite esencial con hidrocarburos mono-, sesqui- y diterpénicos. La experimentación farmacológica en rata muestra una actividad angioprotectora de los oligómeros; por otra parte, estas moléculas son inhibidoras de la enzima convertidora de angiotensina (conejo, vía i.v.) e inhibidoras de la elastasa y de la actividad tripsica (*in vitro*). Los fitomedicamentos a base de conos de ciprés se utilizan tradicionalmente en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa, tales como pesadez de piernas y en la sintomatología hemorroidal (vía oral y uso tópico, [Note Expl., 1998]).

10. DROGAS CON USOS DIVERSOS

● CATECÚ DE ACACIA O CATECÚ NEGRO, GAMBIR O CATECÚ PÁLIDO

• El catecú negro es un extracto acuoso de la porción central del leño de *Acacia catechu* (L.f.) Willd. (Mimosaceae), concentrado por ebullición. Por enfriamiento, los cristales se separan: constituyen el *katha* o *kath* que contiene más de un 55% de catecol; la concentración del sobrenadante da lugar al *cutch*. Varios millares de toneladas de estos productos se utilizan anualmente en el sudeste asiático para el curtido de pieles, protección de cuerdas, tintura de tejidos, etc. El área de distribución de la especie se extiende desde el sur del Himalaya (Pakistán, India) a Myanmar y Tailandia. El catecú contiene una goma, flavonoides y derivados flavánicos, monómeros (catecol y epicatecol, 10-12%) y polímeros de grado de condensación variable (25-30%). Los usos del catecú son restringidos (confitería).

• El término catecú se aplica igualmente al extracto acuoso de hojas y tallos de una Rubiaceae trepadora cultivada en Malasia e Indonesia, el gambir (*Uncaria gambir* [Hunter] Roxb.). Este extracto se conoce con el nombre de catecú pálido o catecú cúbico. La distinción de los dos catecúes (negro y pálido) se puede hacer sobre un extracto alcohólico alcalinizado con hidróxido sódico: el catecú pálido da, después de volver a extraer el filtrado con éter de petróleo, una fluorescencia verde (esta fluorescencia intensa se debe al 0,05% de alcaloides indólicos, gambirtanino y derivados). En el Reino Unido, el catecú pálido se utiliza como antidiarreico. Los Estados Unidos y la UE autorizan el empleo de este catecú para aromatizar.

● FUENTES INDUSTRIALES DE TANINOS

Son numerosas y, aunque su utilización en los curtidos en la actualidad es despreciable (al menos en los países llamados desarrollados), han aparecido otros usos: revestimientos protectores, adhesivos, plásticos, «envejecimiento» de alcoholes, tintes, etc. Los robles (*Quercus* spp.) y los castaños (*Castanea* spp.) se utilizan todavía por sus cortezas. Las demás drogas tienen una importancia variable según los países correspondientes. Algunos conservan un uso importante: por ejemplo el caso de *Acacia mearnsii* De Willd. (África del Sur, Brasil, Kenia, etc.) cuyas plantaciones ocupaban aún 350.000 hectáreas en el mundo al comienzo de los años 80; lo mismo ocurre –según parece– con los *Schinopsis* de América del Sur (Anacardiaceae): *S. balansae* Engl., *S. haenkeana* Engl., *S. quebracho-colorado* (Schldl.) F. Barkley & T. Meyer = *S. lorentzii* (Griseb.) Engl. En China, se utilizaron en 1987, 60.000 toneladas del leño de *Myrica esculenta* Buch.-Ham. ex D. Don (Myricaceae), para curtir. En la India, se produjeron en 1981, 100.000 toneladas de frutos de *Terminalia chebula* (Gaertner) Retz. (mirobalano negro, Combretaceae).

Continúan utilizándose otras drogas, aunque apenas se comercialicen a nivel internacional. Señalemos por ejemplo:

- las Rhizophoraceae del sudeste asiático, Indonesia, Malasia o Filipinas (*Bruguiera gymnorhiza* [L.] Sav., *Rhizophora mucronata* Lam., *Ceriops decandra* (Griffith) Ding Hou y otras especies de estos géneros característicos de los manglares;
- los zumagues de las Anacardiaceae de América del Norte: *Rhus hirta* (L.) Sudw., f. *hirta* y f. *typhina* (L.) Reveal, (= *R. typhina*, «velvet sumac»);
- las Caesalpinaceae: divi-divi de América tropical (= cascabel = *Caesalpinia coriaria* [Jacq.] Willd.) cuyas vainas contienen 40-45% de taninos, *C. digyna* Rottler, *C. brevifolia* Baillon, *C. paraguariensis* (Parodi) Burkart, etc.

11. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Ferreira, D. et Bekker, R. (1996). Oligomeric Proanthocyanidins: Naturally Occurring O-Heterocycles, *Nat. Prod. Rep.*, **13**, 411-433.
- Hagerman, A.E., Riedl, K.M., Jones, G.A., Sovik, K.N., Ritchard, N.T., Hartzfeld, P.W. et Riechel, T.L. (1998). High Molecular Weight Plant Polyphenolics (Tannins) as Biological Antioxidants, *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 1887-1892.
- Haslam, E. (1996). Natural Polyphenols (Vegetable Tannins) as Drugs : Possible Modes of Action, *J. Nat. Prod.*, **59**, 205-215.
- Haslam, E. et Cai, Y. (1994). Plant Polyphenols (Vegetable Tannins): Gallic Acid Metabolism, *Nat. Prod. Rep.*, **11**, 41-66,
- Hemingway, R.W. et Karchesy, J.J. (1989). Chemistry and Significance of Condensed Tannins, Plenum Press, New York.
- Lemmens, R.H.M.J. et Wulijami-Soetjito, N., eds. (1991). Plant Resources of South-East Asia, vol. 3, Dye and Tannin-producing Plants, Pudoc/Prosea, Wageningen.
- Okuda, T., Yoshida, T. et Hatano, T. (1995). Hydrolyzable Tannins and Related Polyphenols, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **66**, 1-117.
- Porter, L.J. (1994). Flavans and Proanthocyanidins, in « The Flavonoids, Advances in Research since 1986 », (Harborne, J.B., éd.), p. 23-55, Chapman & Hall, Londres.
- Waterman, P.G. et Mole, S. (1994). Analysis of Phenolic Plant Metabolites, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Scholz, E. (1994). Pflanzliche Gerbstoffe - Pharmakologie und Toxikologie, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **134**, 3167-3179.
- Shahidi, F. et Naczki, M. (1995). Food Phenolics - Sources, Chemistry, Effects, Applications, Technomic, Lancaster.
- Zhu, M., Phillipson, J.D., Greengrass, P.M., Bowery, N.E. et Cai, Y. (1997). Plant Polyphenols Biologically Active Compounds or Non-selective Binders to Protein ? *Phytochemistry*, **44**, 441-447.

Roble

- König, M., Scholz, E., Hartmann, R., Lehmann, W. et Rimpler, H. (1994). Ellagitannins and Complex Tannins from *Quercus petraea* bark, *J. Nat. Prod.*, **57**, 1411-1415.

Hamamelis

- Engel, R., Gutmann, M., Hartisch, C., Kolodziej, H. et Nahrstedt, A. (1998). Study on the Composition of the Volatile Fraction of *Hamamelis virginiana*, *Planta Med.*, **64**, 251-258.
- Erdelmeier, C.A.J., Cinatl, J., Rabenau, H., Doerr, H.W., Biber, A. et Koch, E. (1996). Antiviral and Antiphlogistic Activities of *Hamamelis virginiana* Bark, *Planta Med.*, **62**, 241-245,

- Hartisch, C., et Kolodziej, H. (1996). Galloylhamamelosides and Proanthocyanidins from *Hamamelis virginiana*, *Phytochemistry*, **42**, 191-198.
- Hartisch, C., Kolodziej, H. et Bruchhausen F. von, (1997). Dual Inhibitory Activities of Tannins from *Hamamelis virginiana* and Related Polyphenols on 5-Lipoxygenase and Lyso-PAF : Acetyl-CoA Acetyltransferase, *Planta Med.*, **63**, 106-110.
- Hughes-Formella, B.J., Bohnsack, K., Rippke, F., Benner, G., Rudolph, M., Taush, I. et Gassmueller, J. (1998). Anti-inflammatory Effect of Hamamelis Lotion in a UVB Erythema Test, *Dermatology*, **196**, 316-322.
- Knoch, H.-G., Klug, W. et Hübner, W.-D. (1992). Salbenbehandlung von Hämorrhoiden ersten Grades, *Fortschr. Med.*, **110**, 135-138.
- Masaki, H., Atsumi, T. et Sakurai, H. (1994). Hamamelitannin as a Potent Active Oxygen Scavenger, *Phytochemistry*, **37**, 337-343.

Ratania

- De Bellis, P., Griffini, A. et Peterlongo, F. (1994). Identification of the Main Neolignan Constituents of Rhatany (*Krameria triandra* roots) by HPLC-MS and GC-MS, *Fitoterapia*, **65**, 503-514.
- Simpson, B.B. (1991). The Past and Present Uses of Rhatany (*Krameria*, *Krameriaceae*), *Econ. Bot.*, **45**, 397-409.

Otras drogas con taninos

- Bos, M.-A., Vennat, B., Meunier, M.-T., Pouget, M.-P., Pourrat, A. et Fialip, J. (1996). Procyanidins from Tormentil : Antioxidant Properties towards Lipoperoxidation and Anti-elastase Activity, *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 146-148.
- Engelhardt, A. et Langhammer, L. (1991). Pharmakognostisch-phytochemische Untersuchung von *Corylus avellana* Linné, *Sci. Pharm.*, **59**, 139-148.
- Geiger, C., Scholz, E. et Rimpler, H. (1994). Ellagitannins from *Alchemilla xanthochlora* and *Potentilla erecta*, *Planta Med.*, **60**, 384-385.
- Okuda, T., Yoshida, T., Hatano, T., Iwasaki, M., Kubo, M., Orime, T., Yoshizaki, M. et Naruhashi, N. (1992). Hydrolysable Tannins as Chemotaxonomic Markers in the Rosaceae, *Phytochemistry*, **31**, 3091-3096.

Espino albar

- Bödigheimer, K. et Chase, D. (1994). Wirksamkeit von Weißbörn-Extrakt in der Dosierung 3mal 100 mg täglich - Multizentrische Doppelblindstudie mit 85 herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA II *Münch. Med. Wschr. Suppl. 1*, **136**, 7-11.
- Hobbs, C. et Foster, S. (1990). Hawthorn, *HerbalGram*, n° 22, 19-33.
- Pöpping, S., Rose, H., Ionescu, I., Fischer, Y. et Kammermeier, H. (1995). Effect of a Hawthorn Extract on Contraction and Energy Turnover of Isolated Rat Cardiomyocytes, *Arzneim.-Forsch.*, **45**, 1157-1161.
- Schmidt, U., Kuhn, U., Ploch, M. et Hübner, W.-D. (1994). Efficacy of the Hawthorn (*Crataegus*) Preparation LI 132 in 78 Patients with Chronic Congestive Heart Failure Defined as NYHA Functional Class II, *Phytomedicine*, **1**, 17-24.
- Schmidt, U., Albrecht, M., Podzuweit, H., Ploch, M. et Maisenbacher, J. (1998). Hochdosierte *Crataegus*-Therapie bei herzinsuffizienten Patienten NYHA-Stadium I und II, *Z. Phytother.*, **19**, 22-30.
- Von Eiff, M., Brunner, H., Haegeli, A., Kreuter, U., Martina, B., Meier, B. et Schaffner, W. (1994). Hawthorn/Passionflower Extract and Improvement in Physical Exercise Capacity of Patients with Dyspnoea Class II of the NYHA Functional Classification, *Acta Ther.*, **20**, 47-66.
- Weigl, A., Assmus, K.-D., Neukum-Schmidt, A., Schmitz, J., Zapfe, G., Noh, H.S. et Siegrist, J. (1996). Crataegus-Spezialextrakt WS 1442 - Objektiver Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II), *Fortschr. Med.*, **114**, 291-296.

Vid

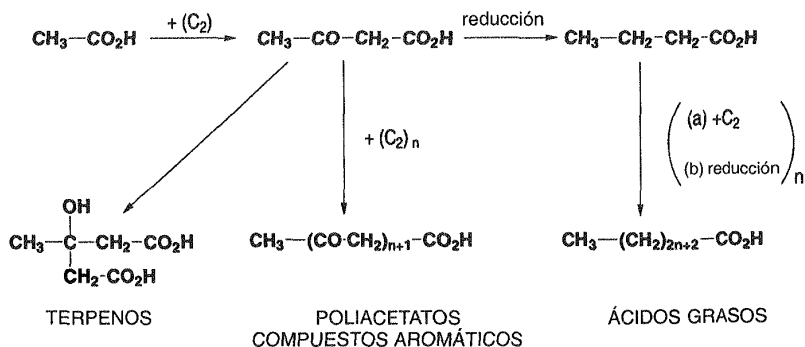
- Maffei Facino, R., Carini, M., Aldini, G., Berti, F., Rossoni, G., Bombardelli, E. et Morazzoni, P. (1996). Procyanidines from *Vitis vinifera* Seeds Protect Rabbit Heart from Ischemia/reperfusion Injury : Antioxidant Intervention and/or Iron Copper Sequestering Ability, *Planta Med.*, **62**, 495-502.
- Bombardelli, E. et Morazzoni, P. (1995). *Vitis vinifera* L., *Fitoterapia*, **65**, 291-317.
- Maffei Facino, R., Carini, M., Aldini, G., Bombardelli, E., Morazzoni, P. et Morelli, R. (1994). Free Radicals Scavenging Action and Anti-enzyme Activities of Procyanidines from *Vitis vinifera* – A Mechanism for their Capillary Protective Action, *Arzneim. Forsch.*, **44**, 592-601.

POLIACETATOS

GENERALIDADES BIOSINTÉTICAS

El ácido acético, en su forma activa de acetil-*S*-coenzima A, ocupa una posición central en la biosíntesis de moléculas complejas: una serie de condensaciones de Claisen entre unidades dicarbonadas da lugar a las cadenas policetometilénicas que conducen, por reducción a los ácidos grasos y, por ciclación, a una gran variedad de compuestos aromáticos. Una variante, caracterizada por una condensación aldólica da lugar, *vía* ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico y ácido mevalónico, al amplio conjunto de los terpenos.

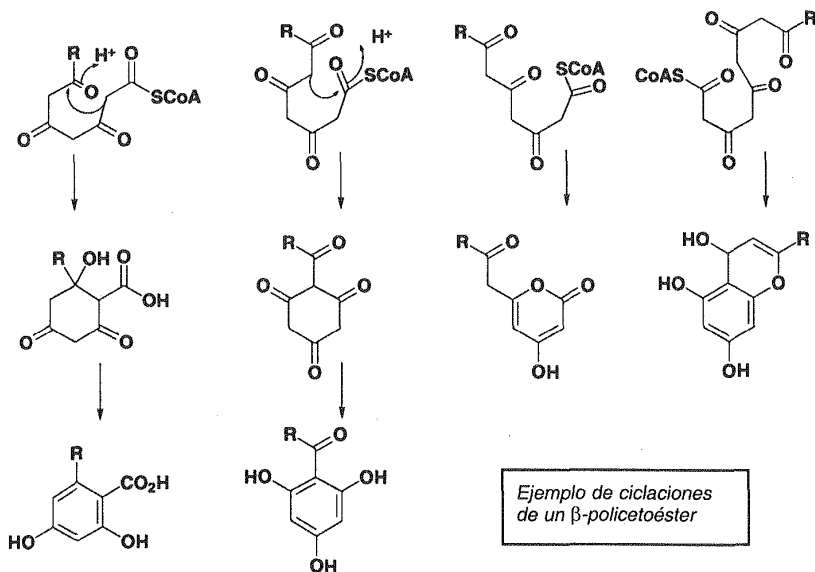
En realidad, el acetil-*S*-CoA desempeña el papel de *starter* y es el malonil-*S*-CoA el que se adiciona sobre éste: la descarboxilación concertada acompaña al ataque del



carbonilo del acetil-S-CoA, lo que hace del malonil un nucleófilo más eficaz (ver: ácidos grasos). Esta adición de las unidades dicarbonadas no está, como en el caso de la formación de los ácidos grasos y sus derivados, precedida por una reducción de la función carbonílica: resulta de la formación de un poli- β -cetotioéster muy reactivo debido a la presencia simultánea de centros nucleófilos (metilenos) y electrófilos (carbonilos). Generalmente se piensa, aunque la naturaleza de los intermediarios todavía no se ha demostrado, que la cadena del poli- β -cetotioéster se estabiliza, bien por enlaces hidrógeno con el enzima o bien por quelación parcial de su forma enólica con iones metálicos ligados al enzima. En este punto, puede haber una reducción parcial de algunos grupos carbonílicos o una alquilación de algunos de ellos.

La estructura de este poli- β -cetotioéster, muy reactivo, es muy favorable a las reacciones intramoleculares:

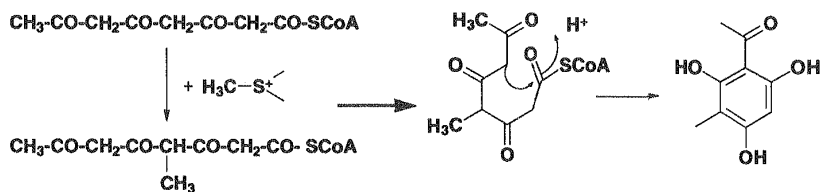
- condensación aldólica que da lugar a los ácidos 2,4-dihidroxi-6-alkil-benzoicos (ácido orsellínico y sus homólogos);
- condensación de Claisen que induce la formación de 1-acil-2,4,6-trihidroxi-benceno (floracetofenona y sus homólogos, los acilfloroglucinoles);
- a veces, la ciclación intramolecular se efectúa por lactonización, de ahí la existencia de pironas. Esta lactonización puede acompañarse de una condensación aldólica, lo que conduce a la formación de cromonas, isocumarinas, etc.



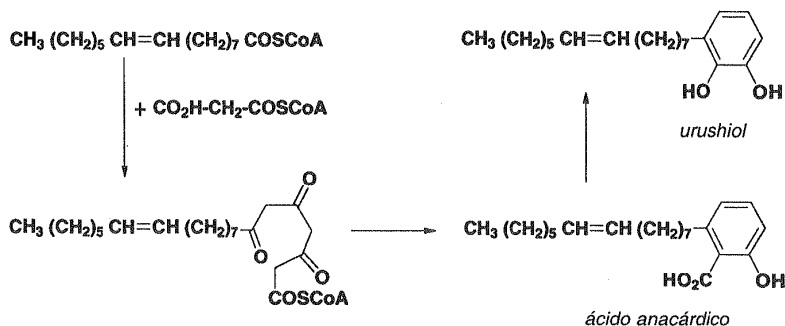
Ejemplo de ciclaciones de un β -policetoéster

La diversidad estructural resulta directamente del número de unidades acetato del precursor, del modo de ciclación, de la identidad del *starter** y de las posibles transformaciones secundarias: oxidaciones, reducciones, alquilaciones, reagrupamientos, aperturas de ciclos, osilación.

La formación de compuestos aromáticos a partir de poli- β -cetotioésteres es frecuente especialmente en Bacterias, Líquenes, Hongos: toxinas y antibióticos son a menudo elaborados por un proceso de este tipo. En los vegetales superiores, esta vía no concierne más que a un número limitado de compuestos: naftoquinonas, antraquinonas, cromonas, dépsidos. Por el contrario es frecuente encontrar metabolitos mixtos que sólo provienen parcialmente del metabolismo del acetato: flavonoides, xantonas, estilbenoides, terpenofenoles del *Cannabis*, ciertas antraquinonas y algunos alcaloides (ej.: tropanos, harmano, tetrahidroisoquinoleínas de las Cactaceae).



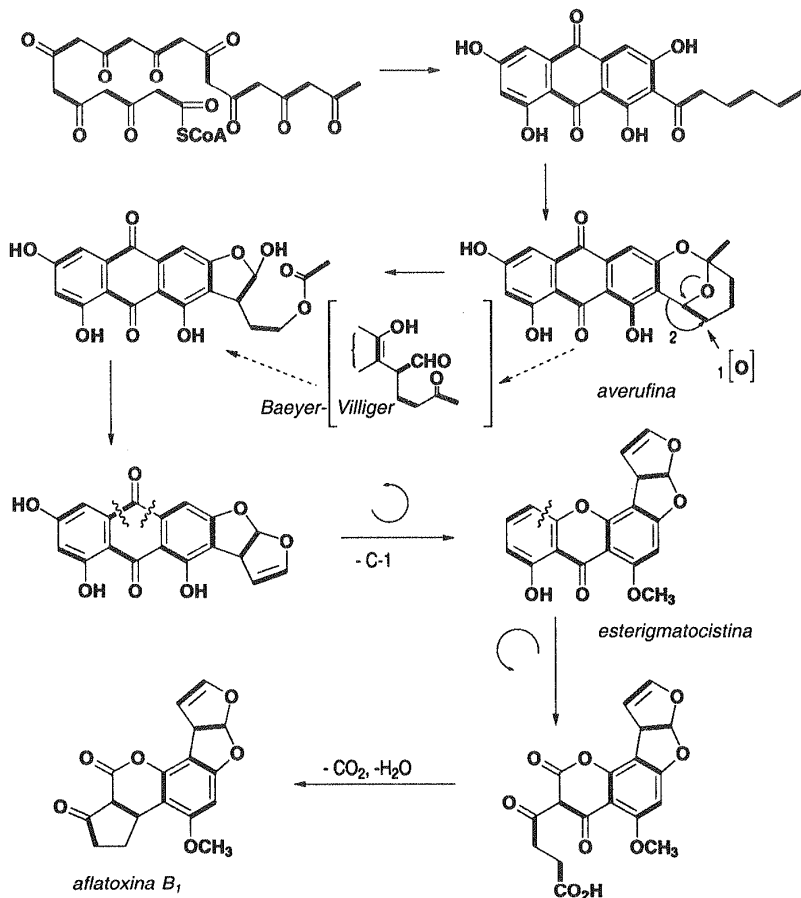
Formación de la metilfloracetofenona; su dimerización conduce al ácido úsnico (cf. generalidades)



Origen de los alquenilfenoles de Anacardiaceae: el starter es un ácido graso

* No tiene por que ser obligatoriamente el acetyl-S-CoA, ver por ejemplo, el proceso de alargamiento inducido a partir del 4-cumaroil-CoA en el caso de los flavonoides; ver también, en el campo de los antibióticos, la formación de tetraciclinas a partir de un *starter* nitrogenado, el malonamido-S-CoA o, en los vegetales superiores, la utilización por ciertas Anacardiaceae de ácidos grasos insaturados como *starter* para la biosíntesis de sus alquenilfenoles.

El estudio de la biosíntesis de los «poliacetatos» se ha realizado fundamentalmente mediante la utilización masiva del marcado con ^{13}C , isótopo estable cuya presencia se detecta directamente, sin degradación previa, por RMN. La utilización de acetato doblemente marcado, es decir de $[1,2-^{13}\text{C}]$ -acetato, permite además observar los acoplamientos entre carbonos ^{13}C *adyacentes* y por tanto localizar las unidades incorporadas intactas, las rupturas de enlace, las migraciones, etc. (cf. obras y publicaciones especializadas).



Origen biosintético de un poliacetato complejo:
ejemplo de la aflatoxina B₁.

(micotoxina elaborada por *Aspergillus* sp., cf. cacahuete)

N.B.: los enlaces más anchos representan las unidades acetatos incorporadas intactas en la estructura (acetato doblemente marcado).

BIBLIOGRAFÍA

Mann, J. (1987). Secondary metabolism, 2ª éd., University Press, Oxford.

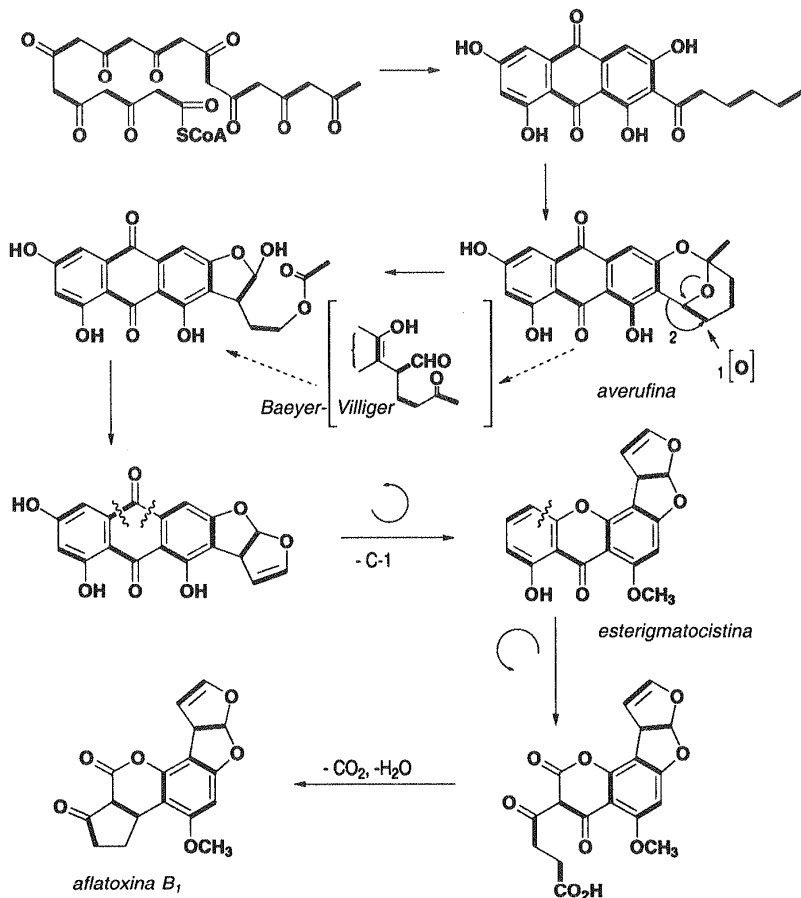
Quinonas

1. Introducción	405
2. Distribución de las quinonas	406
3. Biosíntesis	407
4. Propiedades, extracción, separación, caracterización	407
5. Propiedades biológicas y empleos de las drogas con quinonas	409
6. Quinonas y alergia	410
7. Drogas con naftoquinonas	411
droseras	411
nogal	413
alheña	415
8. Drogas con antraquinonas: heterósidos hidroxiantracénicos laxantes	415
A. Estructura de los antracenósidos	416
B. Propiedades físico-químicas, caracterización	417
C. Propiedades farmacológicas	418
D. Empleo de las drogas con antracenósidos	420
E. Principales drogas con heterósidos hidroxiantracénicos	423
senes	423
frángula	426
cáscara sagrada	429
F. Otras drogas con heterósidos hidroxiantracénicos	430
áloes	430
ruiubarbo	433
rapónticos (434), caña fistula	435
9. Otras drogas: drogas con naftodiantronas	435
hipérico	435
10. Bibliografía	439

1. INTRODUCCIÓN

Las quinonas son compuestos oxigenados que corresponden a la oxidación de derivados aromáticos y que se caracterizan por un agrupamiento 1,4-dicetociclohexa-2,5-diénico

El estudio de la biosíntesis de los «poliacetatos» se ha realizado fundamentalmente mediante la utilización masiva del marcado con ^{13}C , isótopo estable cuya presencia se detecta directamente, sin degradación previa, por RMN. La utilización de acetato doblemente marcado, es decir de $[1,2-^{13}\text{C}]$ -acetato, permite además observar los acoplamientos entre carbonos ^{13}C *adyacentes* y por tanto localizar las unidades incorporadas intactas, las rupturas de enlace, las migraciones, etc. (cf. obras y publicaciones especializadas).



Origen biosintético de un poliacetato complejo:
ejemplo de la aflatoxina B₁.

(micotoxina elaborada por *Aspergillus* sp., cf. cacahuete)

N.B.: los enlaces más anchos representan las unidades acetatos incorporadas intactas en la estructura (acetato doblemente marcado).

BIBLIOGRAFÍA

Mann, J. (1987). Secondary metabolism, 2ª éd., University Press, Oxford.

Quinonas

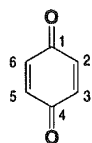
1. Introducción	405
2. Distribución de las quinonas	406
3. Biosíntesis	407
4. Propiedades, extracción, separación, caracterización	407
5. Propiedades biológicas y empleos de las drogas con quinonas	409
6. Quinonas y alergia	410
7. Drogas con naftoquinonas	411
droseras	411
nogal	413
alheña	415
8. Drogas con antraquinonas: heterósidos hidroxiantracénicos laxantes	415
A. Estructura de los antracenosídeos	416
B. Propiedades físico-químicas, caracterización	417
C. Propiedades farmacológicas	418
D. Empleo de las drogas con antracenosídeos	420
E. Principales drogas con heterósidos hidroxiantracénicos	423
senes	423
frángula	426
cáscara sagrada	429
F. Otras drogas con heterósidos hidroxiantracénicos	430
áloes	430
ruiubarbo	433
rapónticos (434), caña fistula	435
9. Otras drogas: drogas con naftodiantronas	435
hipérico	435
10. Bibliografía	439

1. INTRODUCCIÓN

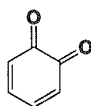
Las quinonas son compuestos oxigenados que corresponden a la oxidación de derivados aromáticos y que se caracterizan por un agrupamiento 1,4-dicetociclohexa-2,5-diénico

(*para*-quinonas) u, ocasionalmente, por un agrupamiento 1,2-dicetociclohexa-3,5-diénico (*orto*-quinonas). Las quinonas naturales tienen su diona conjugada con los dobles enlaces de un núcleo bencénico (benzoquinonas) o con los de un sistema aromático policíclico condensado: naftaleno (naftoquinonas), antraceno (antraquinonas), 1,2-benzantraceno (antracilquinonas), naftodiantrano (naftodiantronas), perileno, fenantreno.

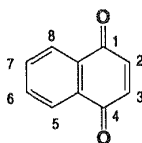
Al ser las quinonas un producto de la oxidación de fenoles, también puede encontrarse el agrupamiento quinónico en diferentes tipos de metabolitos secundarios. De este modo, se conocen algunos flavonoides-quinonas (oxidación del ciclo B) y numerosas quinonas con esqueleto terpénico. En este último grupo, las mejor conocidas son las quinonas diterpénicas con esqueleto abietano características de Lamiaceae. Más raramente el agrupamiento quinónico puede estar asociado a un heterociclo nitrogenado (carbazolequinonas).



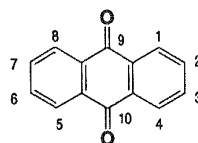
p-quinona



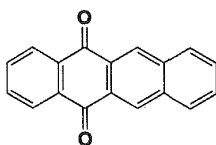
o-quinona



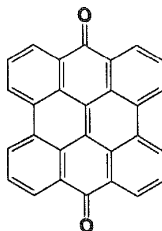
naftoquinona



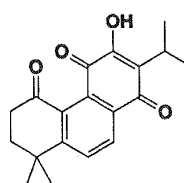
antraquinona



antracilquinona



naftodiantrona

millionona
(abietano-quinona)

No se contemplarán en esta obra las benzoquinonas y las naftoquinonas con cadena poliisoprenica larga, *i.e.* *lipoquinonas* o *bioquinonas*. En efecto, las ubiquinonas (casi universales), plastoquinonas y tocoferil-quinonas (vegetales superiores, algas) intervienen como transportadores de electrones a nivel de la respiración celular y de la fotosíntesis y, por ello, no se pueden considerar como metabolitos secundarios. Lo mismo ocurre para las filo- y menaquinonas (vitaminas K).

2. DISTRIBUCIÓN DE LAS QUINONAS

Se han descrito más de 1.200 quinonas, principalmente en el reino vegetal: en Angiospermas, Gimnospermas, Hongos, Líquenes y, muy raramente, en Helechos. No son excepcionales en el reino animal, especialmente en Equinodermos y Artrópodos.

Las benzoquinonas simples, características de los Artrópodos, son bastante raras en los vegetales superiores donde parecen ser específicas de un número limitado de familias: Myrsinaceae, Primulaceae, Boraginaceae. La 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona, muy extendida, es sin duda un producto de degradación de la lignina.

La distribución de las naftoquinonas, limitada en los Hongos, es esporádica en las Angiospermas. Incluso en este caso, se encuentran en géneros pertenecientes a un número bastante restringido de familias: Bignoniaceae, Ebenaceae, Droseraceae, Juglandaceae, Plumbaginaceae, Boraginaceae, Lythraceae, Proteaceae, Verbenaceae, etc.

Las antraquinonas poseen una distribución bastante amplia: Hongos, Líquenes y, en menor medida, Espermafitas. Abundan en un pequeño grupo de familias de Angiospermas: Rubiaceae, Fabaceae, Polygonaceae, Rhamnaceae, Liliaceae, Scrophulariaceae y otras en las cuales se encuentran con bastante frecuencia en forma de heterósidos.

3. BIOSÍNTESIS

La biosíntesis de las quinonas se caracteriza por la diversidad de vías metabólicas que permiten a los diferentes organismos vivos elaborarlas a partir de un número bastante limitado de precursores: acetato/malonato, mevalonato, fenilalanina.

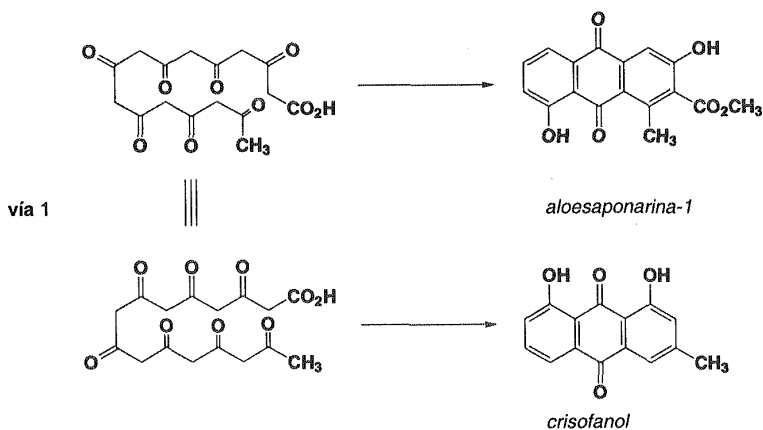
Vía del acetato/malonato. En muchos casos, la propia estructura de la quinona revela que ésta es producto de la ciclación de un poli β -cetoéster: así ocurre en el caso del crisofanol y, más generalmente, de las 1,8-dihidroxi-antraquinonas; o también el caso de la aloesaponarina I y compuestos relacionados. Algunas naftoquinonas (por ejemplo las de las Plumbaginaceae) tienen idéntico origen.

Vía de los ácidos mevalónico y corísmico. Otra vía —que por otra parte, es la más frecuente en los vegetales superiores— es la del ácido *o*-succinilbenzoico (= OSB = ácido 4-[2'-carboxifenil]-4-oxobutanoico). Este ácido proviene de la reacción del ácido isocorísmico y del ácido α -cetoglutárico en presencia de pirofosfato de tiamina. Seguidamente se acila por el coenzima A y se cicla en ácido 1,4-dihidroxi-2-naftoico (DHNA), precursor inmediato de las naftoquinonas. En algunos casos (especialmente en las Rubiaceae) se puede demostrar que esta vía conduce igualmente a las antraquinonas: isoprenilación en C-3 del DHNA por el dimetilalilpirofosfato (DMAPP), ciclación, aromatización. En otras familias, el C-2 es preferentemente alquilado por el DMAPP.

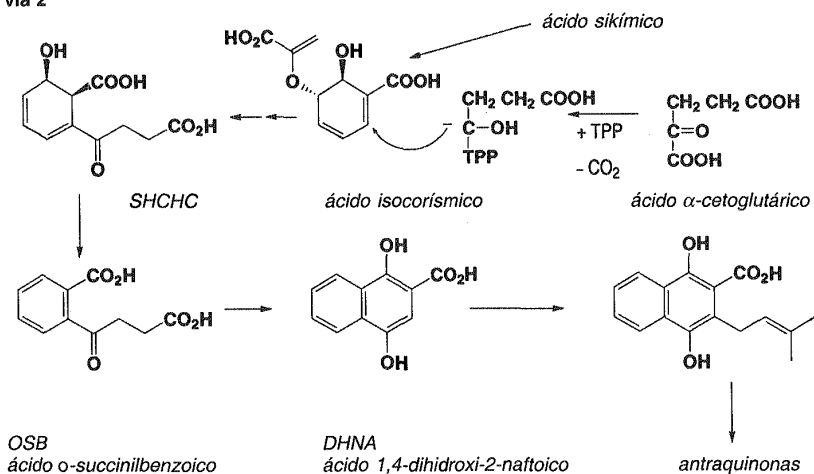
Vía del ácido 4-hidroxibenzoico. Por esta vía se elaboran, en las Boraginaceae, naftoquinonas como la sikonina y su isómero la alkanina. El ácido 4-hidroxibenzoico, procede del metabolismo de la fenilalanina y sirve de aceptor para la alquilación por una molécula de geranilpirofosfato (GPP).

4. PROPIEDADES, EXTRACCIÓN, SEPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN

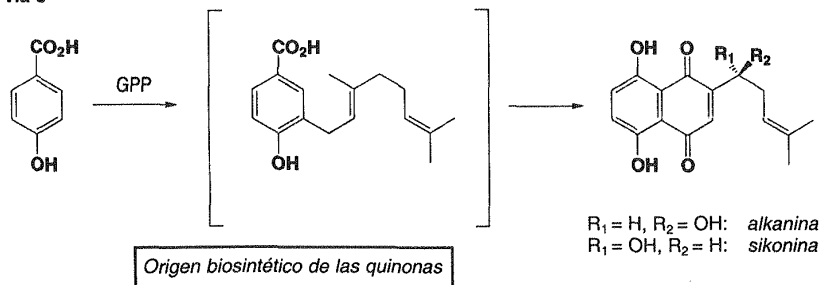
Las propiedades fundamentales de las quinonas son su fácil interconversión en hidroquinonas (son agentes de oxidación suaves) y su tendencia a la adición de nucleófilos.



vía 2



vía 3



Las quinonas libres, prácticamente insolubles en agua, se pueden extraer con los disolventes orgánicos usuales y su separación se efectúa por las técnicas cromatográficas habituales. Las benzoquinonas y naftoquinonas son arrastrables por vapor de agua. Su estabilidad es bastante buena aunque siempre pueden formarse artefactos, ej.: oxidación por la sílice de la 7-metiljuglona en metilnaftaricina y en dímeros, metoxilación de naftoquinonas por metanol, etc.

La extracción de los heterósidos se realiza con agua o con disoluciones hidroalcohólicas de título más bien bajo. La obtención de las formas reducidas (quinoles, antronas) es delicada: para evitar su oxidación espontánea durante la extracción es necesario temperatura baja, ausencia de luz y atmósfera inerte (nitrógeno).

Diversas reacciones coloreadas permiten poner de manifiesto las quinonas. La principal es la reacción de Bornträger, reacción que se obtiene disolviendo las quinonas en medio alcalino acuoso: la disolución toma un color vivo que puede variar, según la estructura y los sustituyentes de la quinona, de rojo-anaranjado a violeta-púrpura. Esta reacción se aprovecha también para revelar las placas de CCF. En el caso particular de las 1,8-dihidroxi-antraquinonas se utiliza frecuentemente la reacción con acetato de magnesio que da lugar a coloraciones estables.

La valoración de las quinonas generalmente es espectrofotométrica y se basa en una de las reacciones coloreadas precedentes. El control de las drogas de importancia comercial se efectúa actualmente por CLAR (fases reversas, condiciones isocráticas, detección UV).

5. PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y EMPLEOS DE DROGAS CON QUINONAS

Las benzoquinonas naturales *stricto sensu* no dan lugar a ninguna aplicación terapéutica. Sin embargo, es preciso señalar que la forma reducida de la 1,4-benzoquinona (*i.e.* el hidroquinol) se encuentra en forma de heterósido y que éste, el arbutósido, está dotado de gran actividad antiséptica urinaria (*cf.* drogas con fenoles simples). La hidroquinona (sintética) posee por otra parte aplicaciones dermatológicas e industriales (fotografía).

Muchas naftoquinonas son antibacterianas y fungicidas (su presencia permite comprender la resistencia de ciertas maderas tropicales como la teca, a los hongos, los insectos y, de manera general, a los organismos xilófagos). Su nucleofilia explica la citotoxicidad de algunas de ellas. Se han descrito actividades antiprotozoarias y antivirales y varias moléculas del grupo tienen una toxicidad no despreciable. Ninguna naftoquinona natural se comercializa actualmente con fines terapéuticos y sólo un número muy restringido de drogas con naftoquinonas sigue utilizándose para la obtención de formas galénicas (ej.: *Drosera* spp.).

Las drogas con derivados 1,8-dihidroxi-antracénicos están dotadas de propiedades laxantes y se utilizan por esta actividad desde hace varios siglos (*Cassia*, *Rhamnus*), incluso varios milenios (*Rheum*). Continúan siendo muy empleadas a pesar de sus inconvenientes no despreciables.

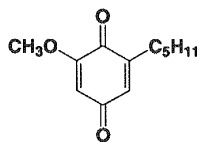
Durante mucho tiempo algunas drogas con quinonas se han utilizado por sus propiedades tintóreas. Es el caso de drogas vegetales con antraquinonas como la raíz de

rubia (*Rubia tinctorium* L., Rubiaceae) o con naftoquinonas como la raíz de ancusa u onoquiles (*Alkanna tinctoria* Tausch., Boraginaceae): la primera proporciona principalmente alizarina (genina del ácido ruberítrico), la segunda, alkanina. Lo mismo ocurre con productos de origen animal como el quermes de los tintoreros producido por *Kermococcus vermilio* y utilizado para colorear los tejidos. La cochinilla, colorante autorizado en la actualidad (E₁₂₀), se extrae tradicionalmente de las hembras desecadas de un Hemíptero de América Central, *Dactylopius coccus* Costa (= *Coccus cacti* L.), que contiene alrededor del 10% de una antraquinona tetrahidroxilada, el ácido carmínico.

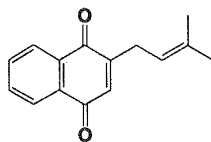
La (R)-sikonina (isómero de la (S)-alkanina) se encuentra en una Boraginaceae oriental (*Lithospermum erythrorhizon* Sieb. & Zucc.), se produce en la actualidad, a veces, por cultivo de tejidos y se comercializa como colorante en cosmética.

6. QUINONAS Y ALERGIA

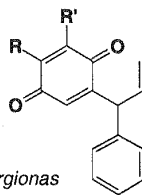
El poder alergizante desarrollado por numerosas quinonas (benzo- y naftoquinonas) se debe al hecho de que se comportan como haptenos: combinándose por sus centros electrófilos con las funciones amina y tiol de las macromoléculas inducen dermatitis por sensibilización. Uno de los casos más conocidos es el de las variedades hortícolas de primaveras de origen asiático: primavera del Tibet, *Primula obconica* Hance y otras (ej.: *P. malacoides* Franchet). Estas especies pueden provocar, en jardineros y floristas, reacciones locales a nivel de los párpados, mejillas, barbilla, cuello, dedos, manos y antebrazos. Las zonas afectadas aparecen eritematosas y a veces con edemas; la formación de vejigas es frecuente. La molécula responsable de la acción alergizante es una alquil-benzoquinona, la primina o 2-metoxi-6-n-pentil-p-benzoquinona.



primina



desoxilapachol



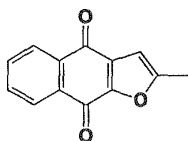
dalbergias

Problemas de la misma naturaleza se encuentran en la industria de las maderas exóticas. Los trabajadores expuestos a los serrines son susceptibles de desarrollar conjuntivitis y reacciones nasales. También se producen frecuentemente eritemas y dermatitis vesiculares en el dorso de las manos y antebrazos, en los párpados, cara y cuello. Excepcionalmente se puede observar una alergia del mismo tipo, tras el contacto prolongado con un instrumento de música! Numerosas moléculas están implicadas:

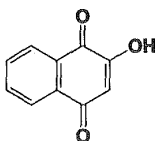
- naftoquinonas como el lapachol, desoxilapachol y compuestos relacionados de la teca (*Tectona grandis* L., Verbenaceae), las *Tabebuia* y los *Tecoma* (lapacho, ipe,

Bignoniaceae) o como las de los ébanos (ébanos de Macassar, África, islas Célebes, etc., i.e. spp., *Diospyros* spp., Ebenaceae);

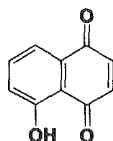
– dalbergionas de los palisandros de Asia (*Dalbergia latifolia* Roxb.), de África (*D. melanoxylon* Guillemin & Perrottet) o de América del Sur (*D. nigra* [Vell. Conc.] Benth., *D. retusa* Hemsley [cocolobo]).



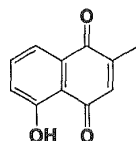
lapachonona



lawsone



juglona



plumbagone

7. DROGAS CON NAFTOQUINONAS

Pigmentos amarillos o naranjas fundamentalmente vegetales, las naftoquinonas son características de determinadas familias de Angiospermas: Ebenaceae, Droseraceae, Bignoniaceae. Se trata casi siempre de 1,4-naftoquinonas, muy raramente de 1,2-naftoquinonas. Los sustituyentes más frecuentes son hidroxilos y metilos, en C-2 y/o sobre el núcleo aromático. La prenilación no es rara y, en las Ebenaceae, las estructuras dimeras no son excepcionales. El interés farmacéutico de este grupo es muy limitado.

- **DROSERAS**, *Drosera rotundifolia* L.,
D. intermedia Hayne (= *D. longifolia* auct. non L.),
D. anglica Huds. (= *D. longifolia* L.), Droseraceae

La planta, la droga. Las droseras que figuraban en las ediciones precedentes de la Farmacopea francesa son especies de ciénagas turbosas de Europa que han pasado a ser muy raras y ahora protegidas en la Europa continental. *D. rotundifolia* es una planta pequeña (5 cm de altura) que posee una roseta de hojas largamente pecioladas. El limbo, orbicular, está recubierto de largos pelos rojos con cabeza globulosa que segregan un líquido viscoso muy refringente (de ahí el nombre popular de hierba del rocío o de la gota). Uno o dos tallos delgados, desprovistos de hojas, llevan un racimo de flores con pétalos blancos. Las demás especies europeas difieren principalmente de la precedente por la forma del limbo: lanceolado y atenuado en peciolo en *D. anglica*, oboval en *D. intermedia*. La droga está constituida por la planta entera; se falsifica frecuentemente con especies africanas y malgaches.

Composición química. En la planta fresca se señala la presencia de un heterósido, el rosolísido, O-glucósido en C-4 de la forma reducida de la plumbagone (2-metil-5-hidroxi-1,4-naftoquinona). La plumbagone representa alrededor del 0,7-1% de la droga seca. Las demás especies europeas presentan una composición semejante: en



Juglans regia L.

D. intermedia la plumbagona va acompañada de 2-metil-5,8-dihidroxi- y de 2-metil-3-cloro-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (1–2 % de quinonas totales).

Ensayos. Las quinonas se pueden caracterizar por CCF de la tintura. Para la valoración se puede aprovechar la propiedad que poseen las naftoquinonas de ser arrastrables por el vapor de agua: las quinonas arrastradas en el destilado se extraen con cloroformo y se mide la absorbancia de la disolución orgánica. Un examen microscópico cuidadoso referido a la morfología de los pelos secretores constituye un medio importante en el discernimiento de la identidad de la droga —especialmente para identificar las droseras no europeas—.

Propiedades y empleos. La experimentación animal demuestra que la tintura de drosera es antiespasmódica: prevención del broncoespasmo acetilcolínico, disminución del peristaltismo en intestino aislado de cobaya.

La plumbagona está dotada de propiedades antibacterianas: a concentraciones bajas (1/50.000) es activa, *in vitro*, tanto sobre los cocos Gram+ (estafilococos, estreptococos, neumococos) como sobre algunos Gram– (salmonelas). También es activa sobre ciertos hongos patógenos y sobre algunos protozoarios parásitos (leishmanias). A dosis más alta, la plumbagona es citotóxica.

La drosera se utiliza habitualmente en forma de tintura (1-3 g/día). Se emplean también los extractos. Tintura y extractos forman parte de la composición de especialidades (particularmente jarabes) propuestos en el tratamiento de toses espasmódicas. La drosera no figura en la lista de plantas incluidas en la *Note Explicative* de 1998. En Alemania, la Comisión E precisa que la drosera se utiliza por vía oral en los golpes de tos y en toses irritantes.

● Otras especies de *Drosera*

Drosera peltata Sm. Esta especie de Asia oriental (Japón, China, Malasia, Filipinas, India) contiene plumbagona en las partes aéreas y, en los órganos subterráneos, plumbagona y droserona (2-metil-3,5-dihidroxi-1,4-naftoquinona). La especie se caracteriza por su tubérculo, sus hojas no estipuladas (las basilares con limbo redondeado, las caulinares con limbo peltado asimétrico) y sus flores de pétalos blancos.

Drosera ramantacea Burch. ex Harv. & Sond., es originaria de Madagascar y de África oriental. Se caracteriza por sus flores de pétalos púrpuras, hojas caulinares con limbo lanceolado (pero sin roseta basilar) y por la ausencia de tubérculo. Aunque contiene quinonas, su contenido es muy bajo y el constituyente mayoritario es la 5-hidroxi-7-metil-1,4-naftoquinona o ramantaceona, presente en la planta fresca en forma de heterósido. La droga es ligeramente espasmolítica.

● NOGAL, *Juglans regia* L., Juglandaceae

La parte utilizada del nogal está constituida por el foliolo desecado; contiene como mínimo un 2 % de flavonoides totales (Ph. fsa, 10ª ed.).

El nogal, originario del Oriente Próximo, es un árbol cultivado en Francia (Périgord, Dauphiné) para la producción de nueces. Las hojas, imparipinnadas, tienen 5-9 folíolos enteros, oval-lanceolados, acuminados, ligeramente coriáceos. La droga comercial se compone habitualmente de los folíolos parcialmente pelados y separados del raquis (por otra parte, no debe contener más de un 18 % de raquis y de tallos jóvenes). El fruto es una drupa con exocarpio verde que se oscurece por oxidación cuando madura (cáscara); el endocarpio duro, bivalvo, envuelve dos cotiledones «cerebriformes» y voluminosos.

La juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) es el principal constituyente identificado; se encuentra en la planta fresca (hoja, cáscara) en forma de glucósido del 1,4,5-trihidroxinaftaleno (2% en la cáscara, 0,6% en las hojas) y también en forma libre, principalmente en la cera epicuticular. La juglona va acompañada por otras naftoquinonas (que se pueden detectar por CG) y por derivados reducidos. Hoja y pericarpio son ricos en taninos hidrolizables. La hoja contiene también una pequeña cantidad de aceite esencial, ácido ascórbico, flavonoides. La juglona está dotada de propiedades antibacterianas y fungicidas.

Los cotiledones de la semilla se utilizan en alimentación y como fuente de aceite*: contienen más de un 50% de un aceite rico (60-70%) en ácidos linoleico (55-65%) y α -linolénico (9-15%). El aceite, que se enrancia rápidamente, tiene un sabor muy marcado y se consume poco en Francia. La cáscara se emplea para tintes de maderas.

La droga puede formar parte de la composición de medicamentos a base de plantas y reivindicar las siguientes indicaciones [Note Expl., 1998]: 1° por vía oral, tradicionalmente utilizada en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa tales como pesadez de piernas, sintomatología hemorroidal; en el tratamiento sintomático de diarreas ligeras; 2° por vía tópica, se utiliza tradicionalmente en el tratamiento de picores y descamaciones del cuero cabelludo con caspa; como tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso en afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoiaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos; contra las quemaduras del sol, quemaduras superficiales y poco extendidas, los eritemas de glúteos; como antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o de la faringe (colutorios, pastillas).

En Alemania, las propiedades astringentes reconocidas a la droga por la Comisión E conducen a su utilización, únicamente por vía tópica, en casos de inflamaciones superficiales de la piel, transpiración excesiva de pies y manos. La cáscara del fruto, al no poseer actividad demostrada, no se debe emplear (la juglona, mutagénica, podría ser cancerígena).

* El seguimiento de ciertas poblaciones (adventistas californianos) ha permitido la observación de que el consumo frecuente de nueces va asociado a una disminución del riesgo de infarto de miocardio y de la mortalidad subsecuente a una enfermedad cardíaca isquémica. Un estudio controlado, cruzado y de simple ciego, ha permitido precisar el impacto del consumo de nueces sobre los lípidos séricos: en sujetos que siguieron un régimen controlado enriquecido en nueces se ha observado un significativo descenso del colesterol total, del LDL- y HDL-colesterol, en relación a un grupo testigo (-12, -16,3 y -4,9% respectivamente); la tensión arterial media no se modificó. Cf. Sabaté, J., Fraser, G.E., Burke, K., Knutsen, S.F., Bennett, H. y Lindsted, K.D. (1993). Effects of Walnuts on Serum Lipid Levels and Blood Pressure in Normal Men, *New Engl. J. Med.*, 328, 603-607. Sobre el interés de los frutos secos en general, consultar una publicación más reciente: Dreher, M.L., Maher, C.V. y Kearney, P. (1996). The Traditional and Emerging Role of Nuts in Healthful Diets, *Nut. Rev.*, 54, 241-245.

Nota. La viruta del leño del nogal negro de América (*J. nigra* L.), se utiliza más allá del Atlántico como cama para los caballos y es el origen de la aparición de infosuras en estos animales. Parece ser que la juglona no es la responsable de esta enfermedad.

● **ALHEÑA**, *Lawsonia inermis* L., Lythraceae

Arbusto que con el tiempo se vuelve espinoso, cultivado desde África del Norte al Oriente Medio y a la India —ha seguido la expansión del Islam—, la alheña o henna se utiliza por sus hojas, oval agudas, con limbo mucronato, revoluto en los bordes. En estado fresco sus hojas contienen heterósidos que liberan por hidrólisis, lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona). Esta quinona se disuelve en las disoluciones acuosas alcalinas dando una coloración roja anaranjada intensa. Prácticamente atóxica, es un poderoso fungicida. El contenido en lawsona de la droga seca es aproximadamente 1%. La hoja contiene también flavonoides, cumarinas y xantonas. Las flores deben su perfume a un aceite esencial con iononas. En la rata, el extracto etanólico de las hojas es analgésico, antipirético y antiinflamatorio (0,25-2 g/kg, vía oral).

La alheña se utiliza por diversos conceptos en la medicina ayurvédica: tratamiento de enfermedades de la piel, quemaduras, heridas y como antidiarreico, tenicida, antiepiléptico y abortivo. Como colorante e ingrediente cosmético, se emplea desde hace cerca de tres milenios: tinte del cabello, coloración de las uñas y, en el mundo musulmán para decoración (tradicional) de las plantas de los pies y palmas de las manos. La droga se utiliza ampliamente en cosmetología por sus propiedades tintoriales, debidas a la fijación enérgica de la lawsona sobre el cabello, sin duda por reacción con los grupos tiol de la queratina (champús y lociones capilares). Aunque de manera excepcional puede ocurrir que los productos capilares desencadenen una reacción de hipersensibilidad, se conocen mejor los accidentes, a menudo mortales, debidos a la ingestión de mezclas tinctóreas a base de alheña y de *p*-fenilendiamina. Recientemente, se ha postulado que la lawsona de la alheña originaba anemias hemolíticas agudas que se han observado en recién nacidos que poseen una deficiencia congénita de G6PD. La hipótesis no se ha desmentido en un estudio *in vitro* sobre el poder oxidante de la naftoquinona.

8. DROGAS CON ANTRAQUINONAS: HETERÓSIDOS HIDROXIANTRACÉNICOS LAXANTES

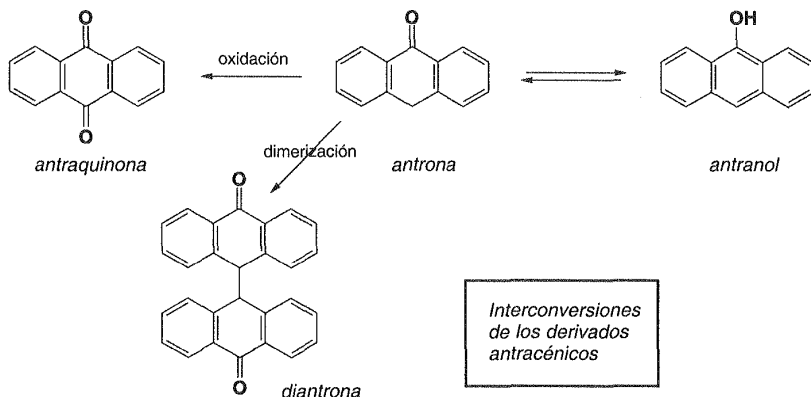
Las diferentes drogas de este grupo se caracterizan por la presencia de compuestos fenólicos, heterosídicos, derivados del antraceno y de grado de oxidación variable (antronas, antranoles, antraquinonas): los antracenósidos. Sea cual sea el grado de oxidación, estas moléculas tienen en común una doble hidroxilación en C-1 y C-8.

La distribución botánica de las especies con heterósidos 1,8-dihidroxi-antracénicos es muy restringida: Liliaceae (áloes), Polygonaceae (ruibarbos), Rhamnaceae (frángula, cáscara sagrada, espino cervical), Cesalpiniaceae (senes).

A. Estructura de los antracenósidos

—**geninas**. El grado de oxidación es variable. En las antronas (*i.e.* las 10-*H* antracen-9-onas) el carbono C-10 es un carbono metilénico. Según el pH, estas antronas pueden ir acompañadas por sus formas tautómeras, los antranoles. En la práctica se designa frecuentemente a antronas y antranoles con el término de «formas reducidas» y a las antraquinonas con el de «formas oxidadas».

En determinadas condiciones (por ejemplo, como consecuencia del desecado de los senes) las antronas se pueden combinar para formar diantronas. Según que las antronas constitutivas del dímero así formado sean idénticas o diferentes, se hablará de homodiantronas o de heterodiantronas.



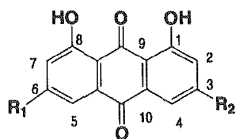
Las variaciones estructurales observadas para estas geninas son limitadas. A parte de los dos hidroxilos fenólicos presentes siempre en C-1 y C-8 solamente los carbonos C-3 y C-6 pueden estar sustituidos: el primero lo está siempre por un carbono de grado de oxidación variable (metilo, hidroximetilo, carboxilo), el segundo sólo ocasionalmente por un hidroxilo fenólico, libre o eterificado por metanol. Este esquema general de sustitución indica claramente que estos compuestos proceden biogénicamente de la condensación de un octa-acetato (ver pág. 408).

—**heterósidos**. Debido a la inestabilidad de las antronas, las geninas libres que pueden existir ocasionalmente en las drogas son siempre antraquinonas. Los compuestos reducidos, únicamente existen en forma *combinada*, es decir como heterósidos.

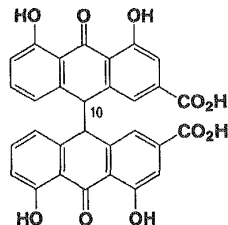
Las osas de estos heterósidos son comunes: glucosa, ramnosa, más raramente apiosa. El enlace con la genina se establece normalmente por el hidroxilo fenólico en C-8 (en el caso de glucosa) o en C-6 (en el caso de ramnosa o apiosa). La genina puede estar unida a dos osas: así, el glucofrangulósido A es el 6-*O*- α -L-ramnosil 8-*O*- β -D-glucosil emodol.

No es raro que las 1,8-dihidroxi-antronas se encuentren en forma de *C*-glicósidos, en este caso, el enlace se efectúa entre el carbono C-1 de la glucosa y el carbono C-10 de la

genina, lo que introduce un centro quiral en la molécula (ver entre otras las aloínas A [10-R] y B [10-S]). Además, estos C-heterósidos pueden ser simultáneamente O-heterósidos. Por volver a poner el ejemplo precedente los aloinósidos son los 11-O- α -L-ramnosil aloínas (el carbono del grupo hidroximetilo en C-3 se numera en este caso como 11).

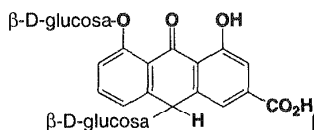


Ejemplos de estructura
de derivados
hidroxiantracénicos

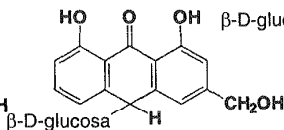


senidinas A, B

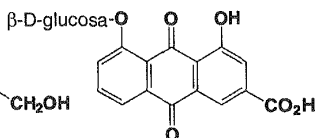
$R_1 = H, R_2 = CH_3$: *crisofanol*
 $R_1 = H, R_2 = CH_2OH$: *áloe-emodol*
 $R_1 = H, R_2 = COOH$: *reína*
 $R_1 = OH, R_2 = CH_3$: *emodol*



reinosidos A, B



aloínas A, B



reína-8 glucósido

Nota. Existen diferencias notables en la composición entre las plantas frescas y las drogas secas. En el vegetal fresco los compuestos antracénicos están, muy frecuentemente, en forma de heterósidos de antronas monómeras. Durante la desecación intervienen dos procesos de transformación: oxidación, que da lugar a los heterósidos antraquinónicos (ej.: oxidación, en la frángula, de las formas antraquinónicas en frangulósido y glucofrangulósido) y dimerización, que origina los heterósidos de diantronas. Se ha demostrado (en el caso del sen) que esta dimerización es una reacción enzimática que no se observa más que si la desecación se efectúa a temperatura moderada (40°C). Otros autores estiman que estos dímeros no son únicamente artefactos formados durante la desecación sino que podrían preexistir en parte y participar en los sistemas óxido-reductores pudiendo tener un significado fisiológico.

B. Propiedades físico-químicas, caracterización

Las antraquinonas son compuestos de color rojo anaranjado, muy poco solubles en agua fría (excepto en medio alcalino), solubles en disolventes orgánicos y alcoholes. Las geninas carboxílicas se pueden extraer mediante disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Los heterósidos son solubles en agua y disoluciones hidroalcohólicas. Los O-heterósidos se hidrolizan en medio ácido, pero la ruptura del enlace carbono-carbono

de los C-heterósidos no se puede efectuar más que en presencia de cloruro férrico. El mismo reactivo, en medio neutro, permite realizar la transformación de diantronas en antraquinonas. En la práctica las valoraciones prescritas por la Farmacopea francesa se llevan a cabo en dos tiempos: calentamiento a reflujo en presencia de FeCl_3 , adición de ácido (HCl) y de nuevo reflujo.

Caracterización. La caracterización de los derivados hidroxiantracénicos utiliza la reacción de Bornträger: disolución de las quinonas en medio alcalino acuoso (KOH), la disolución toma un color rojo más o menos violáceo. Esta reacción no es positiva más que con las formas antraquinónicas libres: para caracterizar los heterósidos por esta reacción será necesario por tanto someterlos a una hidrólisis previa y, si las geninas son antrónicas, oxidarlas a antraquinonas. Otra reacción coloreada, específica de las 1,8-dihidroxiantraquinonas, utiliza acetato de magnesio en medio metanólico. La coloración roja obtenida es más intensa y más estable a la luz, que la que resulta de la simple reacción con hidróxido potásico. Por tanto es una reacción más útil para la determinación cuantitativa. Como la reacción de Bornträger, esta reacción solo es positiva para las formas oxidadas y libres.

Existe una reacción específica de antronas: se basa en la propiedad que tienen de reaccionar con el azul de nitrotetrazolio o con *p*-nitrosodimetilanilina para formar una azometina coloreada. Los C-glicósidos de formas reducidas se pueden caracterizar por la fluorescencia que presentan las formas antranólicas en presencia de borato sódico (reacción de Schouteten).

La identificación de los heterósidos y de las geninas se efectúa generalmente por CCF: se examinan las placas a la luz UV y se revelan por la reacción de Bornträger directamente o tras oxidación, sobre la placa, de las antronas en antraquinonas.

Valoración. La valoración, espectrofotométrica, se basa en el color obtenido con acetato de magnesio u, ocasionalmente, con hidróxido potásico. Las formas antraquinónicas libres, al no tener una actividad farmacológica marcada, normalmente no se tienen en cuenta en la valoración (por regla general las Farmacopeas prescriben valorar solamente las formas combinadas).

La valoración de las formas combinadas totales consta generalmente de una extracción, hidrólisis oxidante, reacción de coloración y determinación espectrofotométrica. La droga pulverizada se somete a una extracción acuosa o hidroalcohólica; a continuación la fase acuosa se extrae con un disolvente orgánico apolar que elimina las formas antraquinónicas libres eventualmente presentes. Posteriormente, sobre esta disolución acuosa, se efectúa una oxidación (cloruro férrico) y una hidrólisis (ácido clorhídrico); las antraquinonas formadas se extraen con un disolvente orgánico apolar. El disolvente se evapora y el residuo se toma con una disolución metanólica de acetato de magnesio sobre la cual se practica la medida de la absorbancia a 515 nm (para casos específicos, ver la Farmacopea y, más adelante, las monografías).

C. Propiedades farmacológicas

Según la dosis administrada, los derivados 1,8-dihidroxiantracénicos ejercerán una acción laxante o purgante más o menos violenta. A las dosis terapéuticas habituales

son laxantes estimulantes: el calificativo de laxante irritante que a veces se les atribuye, no parece estar justificado.

La actividad se debe a la estructura de los compuestos: los derivados más interesantes son los *O*-heterósidos de diantronas y de antraquinonas, así como los *C*-heterósidos de antronas, es decir el conjunto de compuestos que no presentan $-\text{CH}_2-$ en C-10. La actividad de los heterósidos de antronas monómeros es demasiado marcada lo que explica que las drogas que los contienen (como la corteza de frángula) no se empleen más que después de un almacenamiento prolongado o un tratamiento térmico apropiado, durante los cuales se oxidan a heterósidos antraquinónicos. Las geninas libres (por tanto las antraquinonas) son prácticamente inactivas.

Las geninas libres, presentes en la droga o formadas por un inicio de hidrólisis gástrica*, al llegar al intestino, se absorben a nivel del intestino delgado, forman conjugados glucurónicos a nivel hepático y se eliminan casi totalmente por vía urinaria. Se aprecia asimismo la existencia de un ciclo enterohepático. Los heterósidos de antraquinonas y de diantronas, moléculas polares, hidrosolubles y de masa molecular grande, no se reabsorben ni hidrolizan a nivel del intestino delgado. Al llegar a nivel del colon se hidrolizan por las β -glucosidasas de la flora intestinal y las antraquinonas liberadas se reducen: las formas activas son por tanto las antronas formadas *in situ*, lo que explica el tiempo de latencia observado entre la toma del compuesto (o de la droga) y el efecto laxante. Para algunos autores, los heterósidos hidroxiantracénicos se pueden considerar como *profármacos*: las osas ejercen función de transportador, impidiendo la absorción del compuesto activo antes de que se liberen en el colon por la acción de los enzimas bacterianos.

Los heterósidos hidroxiantracénicos actúan sobre la motilidad intestinal: se ha demostrado, *in vivo*, que la reinantrona actúa por contacto directo con las células epiteliales de la mucosa intacta del intestino. También se conoce la citotoxicidad de estas moléculas, su capacidad de inducir modificaciones celulares y un depósito de productos insolubles en las células cuyos fragmentos son seguidamente captados por macrófagos (lo que se traduce, en clínica, por la aparición de una melanosis cólica característica del uso inmoderado de estos productos). También se conoce su agresividad que es a veces responsable de una ulceración cólica.

Se piensa que los hidroxiantracenosidos actúan sobre el movimiento del agua y electrolitos. Por inhibición de la actividad Na-K ATPásica de los enterocitos, provocan una inhibición de la reabsorción de agua, sodio y cloro y un aumento de la secreción de potasio a nivel de la mucosa intestinal. Se consideran también otros mecanismos para explicar la actividad de estos derivados: acción sobre la síntesis de postraglandinas (que están implicadas en el transporte de agua y electrolitos), mecanismo que implica al calcio, etc.

Los hidroxiantracenosidos pasan a la leche, pero el riesgo de aparición de diarreas en lactantes alimentados con esta es despreciable. La administración, durante dos años, de senósidos a ratas (25 mg/kg/día, *per os*) no ha demostrado actividad cancerogénica

* ¿Se pueden formar realmente en estas condiciones? parece que no.

y los estudios realizados en conejo no han mostrado la aparición de efectos en la descendencia. Hay que señalar sin embargo que observaciones realizadas en humanos –pendientes de confirmación– inducen a sus autores a sospechar la existencia de una relación entre el abuso de laxantes hidroxiantracénicos y el aumento de riesgo de cáncer de colon. La genotoxicidad de los derivados antracénicos ha sido objeto de numerosos estudios y sus resultados son más bien contradictorios.

D. Empleo de las drogas con antracenósidos

Todas las drogas de este grupo, como todos los laxantes, son objeto de un importante mercado. Se utilizan al natural (tisanas) o en forma de preparados galénicos (polvos y extractos, extractos valorados) en los cuales los diferentes compuestos actúan sinérgicamente.

Aunque la utilización de estas drogas y de sus preparados puede estar justificada (preparación de exámenes radiológicos o colonoscópicos, mantenimiento de heces blandas en caso de intervención quirúrgica ano-rectal, tratamiento de estreñimientos ocasionales debidos a medicamentos, a cambios del modo de vida, etc.), debe siempre hacerse con prudencia y durante un periodo muy corto.

En efecto, el uso cotidiano y prolongado de estos laxantes estimulantes puede ocasionar trastornos no despreciables: situación de dependencia o, más raramente, «enfermedad de los laxantes» (colitis con diarreas y dolores abdominales, náuseas, vómitos, después melanosis recto-cólica, alteraciones de la mucosa del colon y trastornos hidroelectrolíticos con hipokaliemia que ocasionan una degradación del estado general, [sin olvidar los posibles riesgos de interacción con los cardiotónicos digitálicos, o con los diuréticos hipokaliemiantes], etc.).

De hecho, el consumo de estas drogas pone de manifiesto a menudo una automedicación incontrolada, inútil y a veces nociva, frecuentemente inducida por un comportamiento neurótico («psicosis de estreñimiento», «mito de la deposición diaria»). La depresión y anorexia pueden ser también la causa de esta utilización abusiva.

Los inconvenientes, no despreciables, inherentes a este tipo de compuestos han dado lugar, en relación a las peticiones de autorización para la comercialización de medicamentos a base de plantas, al enunciado de reglas específicas (*cf.* Capítulo IV y anexos II y IV-A de la *Note Explicative* de 1998). Los principales puntos enunciados en dicho texto son los siguientes:

1. La presentación en forma de tisana a granel no está permitida;
2. El número de drogas laxantes introducidas en asociaciones se limita a cinco, de las cuales como máximo dos con principios antracénicos;
3. Se admite la asociación entre drogas con principios antracénicos y gomas, mucílagos, pectinas o fibras. Pero la información al cuerpo médico y farmacéutico así como al público deberá centrarse en los principios antracénicos. Los mecanismos de acción de las drogas o de los preparados asociados deben ser compatibles;
4. La utilización de drogas con principios antracénicos se debe de limitar a periodos cortos no debiendo sobrepasar de ocho a diez días; la presentación debe adaptarse a esta duración;

5. Sabiendo que la dosis máxima diaria de heterósidos antracénicos, en adulto, es de 25 mg (barbaloína, glucofrangulina A, cascarósido A, senósido B) o de 50 mg (reína), la posología diaria en el adulto se calcula en función del contenido mínimo de la droga en heterósidos antracénicos tal como expresan las Farmacopeas francesa y europea. Para permitir la modulación individual de la posología diaria, cada unidad de toma debe contener al menos la mitad de la dosis usual diaria. En caso de asociación de drogas entre sí, las cantidades de cada una deben ser menores a fin de tener en cuenta la actividad acumulativa de los diferentes constituyentes cuyas dosis eficaces son variables;

6. La administración de laxantes con principios antracénicos está contraindicada en niños menores de diez años. Se desaconseja en niños de 10 a 15 años así como en casos de embarazo y lactancia (bajo prescripción médica el sen puede ser utilizado en el embarazo);

7. La información al cuerpo médico y farmacéutico debe mencionar las contraindicaciones (colopatías orgánicas inflamatorias [rectocolitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ...], síndrome oclusivo o suboclusivo, síndromes dolorosos abdominales de causa indeterminada). Debe advertirse de la necesidad de no sobrepasar de ocho a diez días el tratamiento. La información debe precisar igualmente que el consumo prolongado puede producir trastornos (enfermedad de los laxantes, dependencia de uso). Como en el caso de otros laxantes, la información precisa que el tratamiento medicamentoso del estreñimiento no es más que un coadyuvante del tratamiento higieno-dietético (enriquecimiento de la dieta en fibras vegetales, aumento de la bebida [agua], consejos de actividad física y de reeducación en el acto de la defecación). Se desaconseja la asociación con medicamentos que inducen torsiones de puntas (amiodarona, astemizol, bepridilo, bretilium, disopiramida, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina, quinidínicos, esparfloxacina, sotalol, sultopride, terfenadina, vincamina). La asociación con digitálicos, diuréticos hipokaliemiantes o con corticoides requiere precauciones de empleo (vigilancia de la kaliemia). Efectos indeseables: posibilidad de diarrea, dolores abdominales, hipokaliemia, coloración anormal de la orina;

8. La información al público indica –con vocabulario apropiado– las informaciones mencionadas anteriormente y propone algunas reglas de higiene y dietética que pueden prevenir la instauración de un estreñimiento crónico.

En Alemania, la Comisión E enumera los usos comunes a todas las drogas con heterósidos hidroxiantracénicos: pacientes que necesitan una defecación fácil (fisuras anales, hemorroides y después de operación anal o rectal), estreñimiento. Solamente en el caso del sen, añade: para vaciar el intestino antes de una exploración radiográfica, así como antes o después de una operación abdominal. El ruibarbo a dosis pequeñas se utiliza como astringente y estomáquico. Todas las drogas de este grupo se encuentran contraindicadas en caso de oclusión intestinal. En el embarazo, las drogas de este grupo, con la excepción de los áloes, sólo se pueden utilizar por prescripción médica (los áloes están formalmente contraindicados). También es necesaria la prescripción médica durante la lactancia. Las monografías de la Comisión describen los efectos secundarios y subrayan la posibilidad de potencialización de los efectos digitálicos (hipokaliemia) así como la necesidad de restringir la duración del tratamiento a periodos cortos. En el caso de los áloes, menciona la posibilidad de aparición de una coloración



Cassia senna L. (*C. acutifolia* Del.)

ción roja en la orina y en el de la frángula y cáscara sagrada, el riesgo de aparición de vómitos intensos cuando se utilizan las cortezas frescas. El etiquetado de los productos semiterminados debe recordar que el restablecimiento de un funcionamiento intestinal normal requiere un régimen rico en fibras, un aporte suficiente de agua y un aumento de ejercicio físico.

Desde el 1-01-1997, en California es obligatorio –parece ser que es el único estado en los Estados Unidos donde lo es– un etiquetado informativo muy preciso en todos los *dietary supplements* que contengan plantas con antracenósidos.

E. Principales drogas con heterósidos hidroxiantracénicos

● SENES, *Cassia angustifolia* Vahl. y *Cassia senna* L., Cesalpiniaceae

La «hoja de sen», inscrita en la 3ª edición de la Farmacopea europea, está constituida por los foliolos desecados de *C. senna* L.(= *C. acutifolia* Del.) conocidos con el nombre de sen de Alejandría o de Jartum, o de *Cassia angustifolia* Vahl., conocidos con el nombre de sen de la India o de Tinnevely, o una mezcla de ambas especies. Igualmente, los frutos desecados de las dos especies son objeto de monografías. Hojas y frutos se utilizan por sus propiedades laxantes debidas a los antracenósidos. En 1986, la producción mundial de hojas y vainas de sen sobrepasó las cinco mil toneladas.

Las plantas, las drogas. Los senes son subarbustos con hojas compuestas paripinnadas. Las flores, tetracíclicas pentámeras, zigomorfas, poseen un cáliz quincuncial, una corola de pétalos amarillos veteados en marrón con prefloración imbricada ascendente, un androceo parcialmente estaminoidal. El fruto es una vaina aplastada, apergaminada, dehiscente, con 6-8 semillas.

Las dos especies son originarias de regiones desérticas. El sen de Tinnevely, originario de Arabia, es espontáneo en África oriental (Somalia) y en Asia, hasta el Punjab. Se cultiva actualmente en Pakistán y en la India, en el sudeste de Tami Nadu (Madrás). El sen de Alejandría crece de forma natural en el nordeste de África; se recolecta y cultiva en Sudán.

Las drogas presentan una morfología muy semejante. Los foliolos del sen de Tinnevely son lanceolados, agudos (20-50 mm × 7-20 mm), ligeramente asimétricos en la base; las dos caras, lisas, llevan un pequeño número de pelos cortos. Los foliolos del sen de Alejandría son lanceolados (15-40 mm × 5-15 mm), asimétricos en la base, mucronados (*i.e.* terminados bruscamente en punta corta). Las dos caras son finamente pubescentes.

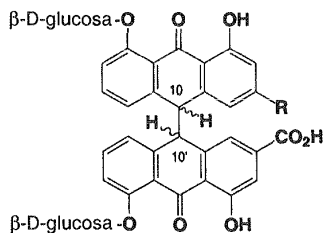
La vaina del sen de Alejandría es aplastada, reniforme, más bien arqueada, bastante ancha (40-50 mm × 20 mm o más) y con un tegumento prominente reticulado. La vaina del sen de Tinnevely es más alargada (35-60 mm × 14-18 mm) y su tegumento presenta un retículo discontinuo de surcos transversales y sinuosos.

Caracteres microscópicos. Se debe observar la presencia, en el corte y en el foliolo pulverizado, de pelos tectores unicelulares largos (250 µm), de pared espesa y

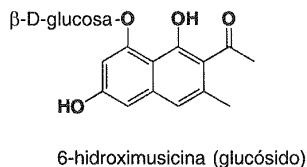
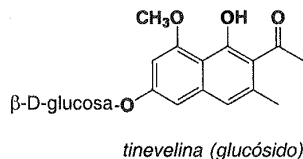
verrugosa, recurvados hacia la base; dicha base está rodeada de células epidérmicas dispuestas radialmente. Se observa también que las epidermis foliares están constituidas por células que contienen frecuentemente mucílago que se colorea de rosa con rojo de rutenio. La determinación del índice estomático puede ayudar a diferenciar las especies: *C. senna* = $12,5 \pm 2,5$ - *C. angustifolia* = $17,5 \pm 2,5$. Otros elementos: células epidérmicas poligonales con estomas de tipo paracítico. En el corte y en el fruto pulverizado, se debe observar la presencia de células poligonales fuertemente cutinizadas del epicarpio y fibras entrecruzadas, acompañadas de células con prismas de oxalato cálcico (fibras cristalíferas).

Composición química. La composición de los folíolos y de las vainas de las dos especies oficiales es muy semejante, las diferencias son más cuantitativas que cualitativas. Ambas especies contienen flavonoides, un poliol (pinnitol), polisacáridos ácidos, 10-12% de sales minerales y derivados naftalénicos. Estos últimos proceden, como las antraquinonas, de la ciclación de un poli β -cetoéster. El glucósido de 6-hidroximusicina es característico del sen de Alejandría, el glucósido de tinnevelina caracteriza el sen de la India. Los principios activos de las dos drogas son heterósidos con genina 1,8-dihidroxiantracénica.

Los compuestos principales de la **droga desecada** son los senósidos, heterósidos de geninas diantrónicas, las senidinas. Los senósidos A y B, mayoritarios, son di-*O*-glucósidos en C-8 y C-8' de una genina homodiantrónica simétrica, la dirreinantrona. Como los carbonos C-10 y C-10' son asimétricos, teóricamente pueden existir cuatro isómeros ópticos para esta genina. Los dos isómeros *treo* (10-*R*, 10'-*R* y 10-*S*, 10'-*S*) son ópticamente activos: (+)-senidina A y (-)-senidina A₁ (= senidina G); en la serie *eritro*, la existencia de un plano de simetría reduce las posibilidades a un único derivado *meso*, ópticamente inactivo (senidina B). Los demás compuestos dímeros que se encuentran en concentración importante en la droga desecada son los senósidos C y D, diglucósidos en C-8 y C-8' de las senidinas C y D, isómeras (10-*R*, 10'-*R* y 10-*R*, 10'-*S*) de una heterodiantrona, la refina áloe-emodol diantrona.



R	C-10	C-10'	
CO ₂ H	<i>R</i>	<i>R</i>	senósido A
CO ₂ H	<i>R</i>	<i>S</i>	senósido B
CH ₂ OH	<i>R</i>	<i>R</i>	senósido C
CH ₂ OH	<i>R</i>	<i>S</i>	senósido D



La **droga desecada** contiene también trazas de antraquinonas libres (<0,1%) y una pequeña cantidad de heterósidos de antraquinonas (mono- y diglucósidos de áloe-emodol y reína) y de heterósidos de antronas monómeras (glucósidos de rein-antrona y de áloe-emodol-antrona). El contenido medio de las diferentes drogas en derivados hidroxiantracénicos varía del 2 al 5%. En los frutos, se concentran en los pericarpios. Las semillas consideradas irritantes, generalmente se eliminan de la droga.

Los derivados diantrónicos no existen en la **droga fresca** que contiene, mayoritariamente, los *O*-glucósidos en C-8 de rein-antrona y de áloe-emodol-antrona. Durante la desecación, alrededor de los 40°C, los glucósidos de las antronas se dimerizan por un proceso enzimático. Si la desecación se efectúa a temperatura más elevada, el enlace heterosídico se rompe y las antronas se oxidan inmediatamente a antraquinonas.

Ensayos

Identificación. Se basa en la reacción de Bornträger: extracción (H₂O) e hidrólisis (HCl) de los heterósidos, extracción de las geninas con éter y eliminación del disolvente. Una droga de buena calidad tiene muy bajo contenido en antraquinonas y la coloración que produce al añadir amoníaco al residuo de la evaporación es amarilla o naranja; la coloración violeta-roja característica no se obtiene más que después de calentar la mezcla.

El ensayo propiamente dicho comprende un análisis cromatográfico, búsqueda de elementos extraños, valoración de cenizas totales (<12% [hoja], <9% [frutos]) y de cenizas insolubles en ácido clorhídrico, lo que informa sobre el contenido límite en sílice (<2,5% [hoja], <2% [frutos]) y valoración de los antracenosidos.

La CCF se efectúa sobre un extracto hidroalcohólico (50-50). El revelado se realiza por pulverización con disolución de hidróxido sódico después de oxidar *in situ* con HNO₃.

Elementos extraños. La hoja no debe contener más del 3% de elementos extraños y la proporción de materias extrañas no debe ser superior al 1%. En el caso de los frutos el contenido de elementos extraños debe ser inferior al 1%.

Valoración. Los antracenosidos se extraen, clásicamente, con agua caliente. De la disolución acuosa, acidificada (para liberar los senósidos de sus combinaciones salinas), se eliminan por extracción con cloroformo las geninas libres que pueden encontrarse. Después de neutralización y centrifugación (para romper la emulsión; si se centrifuga antes de neutralizar, una parte de los senósidos, poco solubles en medio ácido, se perdería), se adiciona a la disolución de antracenosidos cloruro férrico y se lleva a reflujo después de acidificar (oxidación e hidrólisis). Las geninas, extraídas con éter, se redisuelven en una disolución de acetato de magnesio. Después de determinar la absorbancia, se calcula el contenido y se expresa en senósido B. La hoja de sen debe contener como mínimo 2,5 % de heterósidos hidroxiantracénicos, el fruto del sen de Jartum 3,4 % y el fruto del sen de la India 2,2 %.

Acción farmacológica. Ver generalidades indicadas anteriormente.

Empleos. El sen y sus preparados se utilizan como laxantes. Empleado en infusión (5 a 20 g/l), en polvo y en forma de extractos (sobre todo extracto seco valorado [entre 5,5 y 8% de hidroxiantracenosidos], Ph. eur., 3ª ed., add. 1998).

Indicación terapéutica: tratamiento sintomático del estreñimiento. La dosis usual diaria (calculada en senósidos) es de 25 mg/día.

- **FRÁNGULA**, *Rhamnus frangula* L.
= *Frangula alnus* Miller, Rhamnaceae

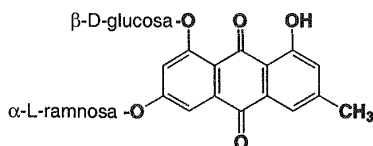
La droga (Ph. eur., 3ª ed.) está constituida por la corteza desecada, entera o fragmentada, del tallo y las ramas. Se utiliza por sus propiedades laxantes.

La planta, la droga. La frágula es un arbusto de 3-5 m con hojas alternas, ovales, con nerviaciones secundarias paralelas curvadas sobre el borde del limbo. Las flores, dispuestas en ramillete en la axila de las hojas, son pequeñas, blanco verdosas. El fruto es una drupa roja que ennegrece cuando madura, con dos o tres semillas. La frágula es común en los bosques húmedos y montes bajos de Europa occidental y central, se recolecta principalmente en los países del Este de Europa, desde los Balcanes a Polonia.

La droga, recolectada en el momento de la floración, se presenta en fragmentos finos (0,5-2 mm), un poco curvados, con la superficie externa marrón grisácea, arrugada longitudinalmente y cubierta de lenticelas grisáceas alargadas transversalmente. La superficie interna, marrón-rojiza, es lisa y finamente estriada, se colorea de rojo por acción de los álcalis. Al microscopio se observará, entre otras cosas, ausencia de elementos esclerificados en el parénquima cortical que, en las cortezas jóvenes, contiene células con mucílago. Las fibras liberianas espesas y rodeadas de filas de células que contienen cada una un prisma de oxalato cálcico, están separadas por anchos radios medulares de 1 a 3 células.

Composición química. La droga contiene trazas de alcaloides ciclopeptídicos, flavonoides y 3-8% de derivados 1,8-dihidroxiantracénicos.

Las geninas libres son poco abundantes (<0,1%) y están representadas principalmente por emodol. En la droga desecada, conservada como mínimo un año o tratada térmicamente, los derivados antracénicos se encuentran en forma de heterósidos de antraquinonas monosídicas o biosídicas. Los monósidos son el frangulósido A (= 6-*O*- α -L-ramnosil emodol) y el frangulósido B (= 6-*O*- β -D-apiosil emodol); los biosíidos son derivados *O*-glucosilados en C-8 de los precedentes, los glucofrangulósidos A y B. Se observa también la presencia de dímeros.



glucofrangulina A

Observaciones:

- la Farmacopea francesa no emplea la desinenia -ósido empleada generalmente para las estructuras heterosídicas sino que habla de frangulina y gluco-frangulina (aunque sí habla de senósidos y cascarósidos);
- en la droga fresca predominan las formas antrónicas correspondientes (frangularósido y glucofrangularósido).

Ensayos

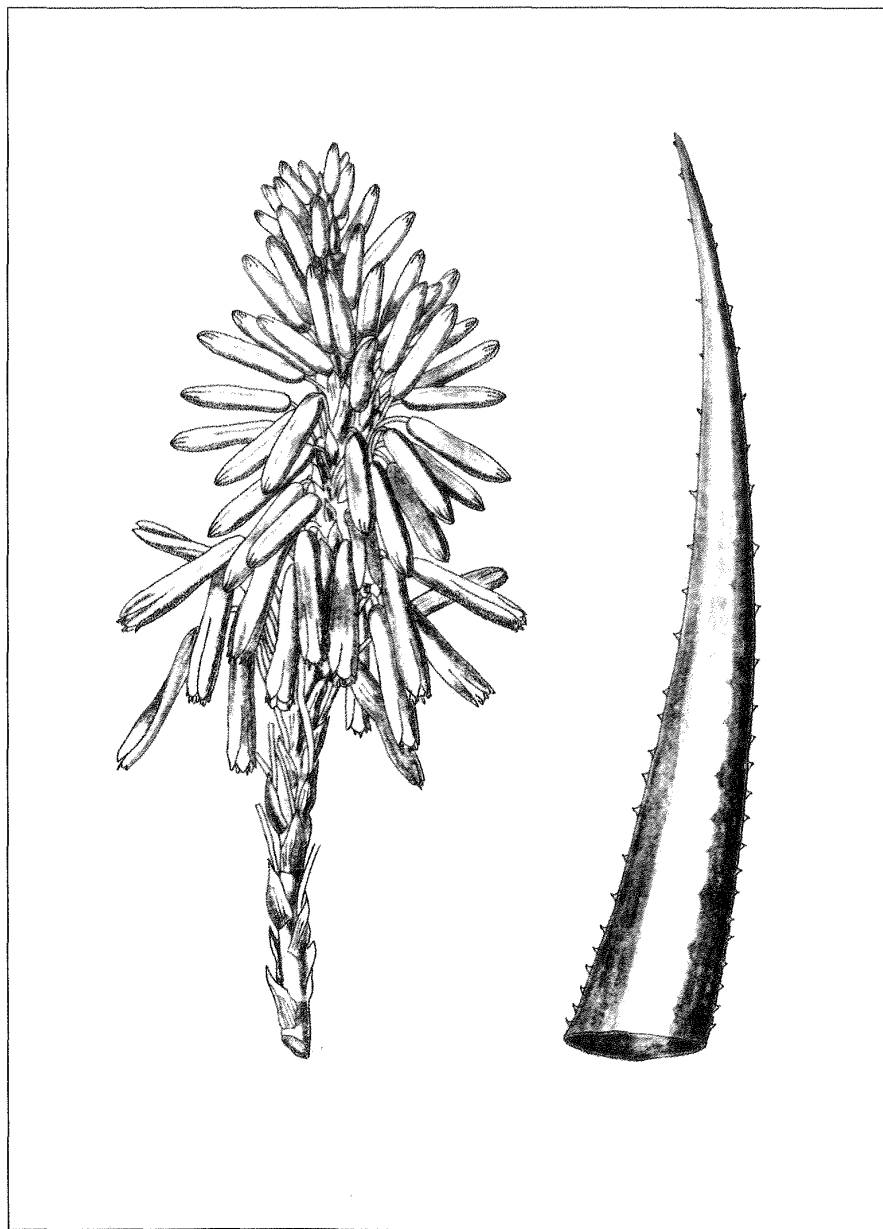
Identificación. Se basa en el análisis de los caracteres macro- y microscópicos (polvo con numerosas fibras liberianas acompañadas de tubos oxalíferos con prismas, pero desprovisto de células esclerosas), en la reacción de Bornträger –extracción e hidrólisis de los heterósidos (HCl diluido), extracción de las geninas (éter), reextracción y coloración (NH₄OH diluido)– y en un análisis por CCF.

El ensayo propiamente dicho comprende una búsqueda de elementos extraños (<1%), valoración de cenizas totales (<6%) y CCF de un extracto etanólico al 70% que permite verificar la ausencia de otros *Rhamnus* y de antronas. La primera CCF se revela con una disolución hidroalcohólica de KOH y permite caracterizar los glucofrangulósidos y la ausencia de bandas de fluorescencia intensa amarilla o azul al UV. La segunda CCF, revelada con azul de nitrotetrazolium, no debe poner en evidencia la banda, violeta o azul-gris debida a las antronas.

Valoración. Los antracenósidos se extraen en caliente con metanol al 70%. Después de filtrar, una parte alícuota de la disolución metanólica se diluye y acidifica, eliminándose las geninas ocasionalmente presentes por extracción con éter de petróleo, se neutraliza, se añade cloruro férrico y después ácido clorhídrico y se lleva a reflujo (¿cuál es la justificación de la hidrólisis oxidativa sabiendo que se valoran los biósidos de antraquinonas?). Las antraquinonas libres formadas, extraídas con éter, se redisuelven en una disolución metanólica de acetato de magnesio. Después de determinar la absorbancia, el contenido se calcula y expresa en glucofrangulósido A: debe ser como mínimo del 7% (en glucofrangulinas en relación con la droga desecada).

Acción farmacológica. Ver generalidades indicadas anteriormente.

Empleos. La frángula es muy utilizada como laxante, al natural (tisanas compuestas) y en forma pulverizada y de extractos que entran a formar parte de la composición de numerosas especialidades. El extracto seco (Ph. eur., 3ª ed., add. 1998) contiene 15-30% de glucofrangulósidos. En ocasiones se asocia con un espasmolítico y/o un laxante mecánico. En el caso de la utilización al natural, el modo de preparación de la tisana tiene una clara influencia sobre el contenido final de sustancias activas; existen también constituyentes, por ejemplo saponósidos, que se pueden encontrar en el caso de tisanas compuestas. Generalmente estas tisanas se preparan por decocción durante cinco minutos seguida de una infusión de dos horas.



Aloe sp.

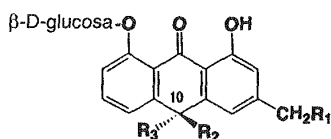
● **CÁSCARA SAGRADA**, *Rhamnus purshianus* DC.
(= *Frangula purshiana* [DC.] A. Gray ex J.C. Cooper, Rhamnaceae)

La droga (Ph. eur., 3ª ed.) está constituida por la corteza desecada, entera o fragmentada. Se utiliza principalmente en los países anglosajones.

La planta, la droga. La cáscara sagrada es un árbol originario de la costa oeste de América del Norte. La droga proviene fundamentalmente de plantas espontáneas explotadas de las regiones montañosas del oeste de Estados Unidos y de Canadá. La recolección se inicia en mayo y prosigue hasta finales del verano. Las cortezas, cortadas en pequeños fragmentos, desecadas a la sombra, se conservan mucho tiempo antes de su utilización.

La droga se presenta en fragmentos bastante gruesos (hasta de 5 mm) con la superficie externa salpicada de lenticelas poco frecuentes y habitualmente más o menos recubierta de líquenes, musgos y hepáticas. Al microscopio, la ausencia de células con mucílago y la presencia en el parénquima cortical y en el periciclo de células esclerosas en grupos, así como la presencia de radios medulares anchos diferencian esta corteza de la de frángula.

Composición química. La corteza de cáscara sagrada (droga desecada) contiene 6-9% de heterósidos hidroxiantracénicos. Los constituyentes mayoritarios (70% y más) son *O*-heterósidos de *C*-heterósidos, los cascarósidos A, B, C, D. Estos compuestos son, respectivamente, los isómeros en C-10 de los 8-*O*- β -D-glucósidos de aloína (= barbaloina*) y de crisaloína. Están acompañados por los *C*-heterósidos correspondientes (que son sin duda productos de degradación de los cascarósidos): aloína (= barbaloina = *C*-glucósido en 10 del áloe-emodol antrona) y crisaloína (*C*-glucósido



R₁ = OH, R₂ = β -D-glu, R₃ = H, cascarósido A
R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = β -D-glu, cascarósido B
R₁ = H, R₂ = β -D-glu, R₃ = H, cascarósido C
R₁ = H, R₂ = H, R₃ = β -D-glu, cascarósido D

* Algunas obras—especialmente las Farmacopeas—utilizan el término de barbaloina en lugar de aloína. Diferencian así la barbaloina (mezcla de las 10-*C*-glucosil-áloe-emodol-antronas isómeras) y las crisaloínas (10-*C*-glucosil-crisofanol-antronas). Los *O*-heterósidos correspondientes son los aloinósidos (derivados ramnosilados sobre el hidroximetilo en C-3 de las [barb]aloínas), los cascarósidos A y B (derivados glucosilados en 8 de las [barb]aloínas) y los cascarósidos C y D (derivados *O*-glucosilados en C-8 de las crisaloínas). Los isómeros constituyentes de la barbaloina han sido descritos bajo el nombre de aloínas A y B, por lo que nos parece conveniente conservar una única denominación para los derivados del áloe-emodol, puros (aloínas A y B) o en mezcla (aloína). Por otra parte, no se habla ni de barbaloinas A y B ni de barbaloinósidos; se evitará igualmente emplear el término «isobarbaloina» que es, sencillamente, la 7-hidroxi-aloina.

en C-10 del crisofanol antrona). También se encuentran *O*-heterósidos de antraquinonas y de diantronas.

Ensayos. Los ensayos tienen en cuenta la composición y la estructura particular de los heterósidos. La identificación macro- y microscópica se completa con la caracterización sucesiva de los *O*-heterósidos hidroxiantracénicos (decocción [H₂O], hidrólisis [HCl], extracción de geninas [Et₂O], caracterización), posteriormente de los *C*-heterósidos (oxidación [FeCl₃] de la disolución clorhídrica residual y extracción de las geninas [Et₂O]). En ambos casos las geninas se caracterizan por la reacción de Bornträger (NH₄OH).

Como en el caso de la frágula la CCF permite poner de manifiesto los principales constituyentes, la ausencia de derivados antrónicos (revelado con el azul de nitrotetrazolium) y la contaminación por otras especies de *Rhamnus* (análisis de fluorescencias). Elementos extraños: < 1%; contenido en cenizas totales: < 7%.

La valoración, doble, comprende la determinación de los heterósidos hidroxiantracénicos totales y la de los cascarósidos. Por tanto es necesario realizar una extracción selectiva. Para ello, todos los heterósidos se extraen con agua hirviendo. Después de enfriar y eliminar las geninas libres (éter etílico-hexano) en medio ácido, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo; los cascarósidos, muy polares, quedan en la fase acuosa, los demás heterósidos son arrastrados en la fase orgánica. Se aplica después, sobre cada una de las dos fases, la secuencia clásica: oxidación e hidrólisis (FeCl₃, HCl), extracción de las geninas (éter etílico-hexano), coloración (acetato de magnesio/metanol), medida de la absorbancia. La droga oficial debe contener como mínimo un 8 % de heterósidos hidroxiantracénicos, de los cuales por lo menos el 60%, están constituidos por los cascarósidos, siendo expresados ambos grupos en cascarósido A y calculados en relación a la droga desecada.

Acción farmacológica. Ver generalidades indicadas anteriormente.

Empleos. Los de la frágula.

F. Otras drogas con heterósidos hidroxiantracénicos

- **Áloe del Cabo**, *Aloe ferox* Miller,
- **Áloe de las Barbados**, *A. vera* (L.) Burm. f., Asphodelaceae

Para la Farmacopea, el acíbar de las Barbados está constituido por el zumo concentrado y desecado proveniente de las hojas de *A. barbadensis* Miller (i.e. *A. vera* [L.] Burm. f.). El del Cabo proviene de diversas especies de áloes, principalmente de *A. ferox* Miller y de sus híbridos (Ph. eur., 3ª ed.). Los áloes proporcionan también un gel* reputado como cicatrizante, utilizado en la industria cosmética.

* La Farmacopea francesa cita, como partes empleadas: «zumó concentrado procedente de las hojas, mucílago» (IV.7.A).

Las plantas. Los álces (existen más de 150 especies) son plantas de porte más o menos arborescente, de hojas gruesas y carnosas, generalmente con los bordes espinosos, reunidas en una roseta densa en la cima de un «tronco» robusto de longitud variable. En el caso de las especies oficinales, las flores, rojo escarlata cuando están en forma de botones (álce del Cabo) o amarillas (álce de las Barbados) se encuentran reunidas en densos racimos dispuestos sobre un escapo floral erguido, único (*A. barbadensis*) o ramificado (*A. ferox*).

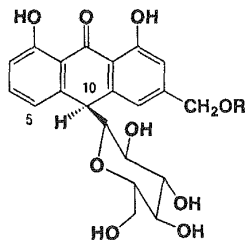
Aloe ferox es originario del Sur de África; se hibrida con facilidad y se cultiva. El *Aloe barbadensis*, originario de África del Norte e introducido desde el siglo XVII en las Antillas, se cultiva en la actualidad en los Estados Unidos (Florida).

Las drogas: zumo de álces y gel de álces. La sección transversal de la hoja muestra, bajo una epidermis con cutícula muy espesa, un parénquima clorofílico y amilífero, una región central con células con mucílago y, entre ambos, los haces conductores aislados con periciclo y endodermo marcados. El **zumo de álces** (el «acúcar») se encuentra en las células pericíclicas y fluye espontáneamente de la hoja cortada mientras que el **gel de álces** está constituido únicamente por el mucílago de las células poliédricas de la zona central.

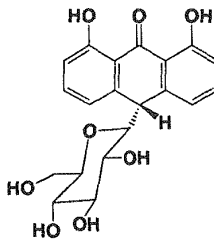
Tradicionalmente, se recoge el zumo que fluye espontáneamente de las hojas cortadas y se concentra por ebullición. El zumo concentrado se presenta en forma de masas marrón oscuro (acúcar de las Barbados) con reflejos verdosos (acúcar del Cabo). El gel se obtiene después de eliminar los tejidos más externos de la hoja.

Composición química

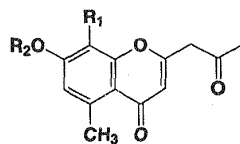
Composición de los acúbares. La droga contiene entre un 15 y un 40% de derivados hidroxiantracénicos, que son los C-glucósidos en C-10 del álce-emodol antrona: aloína (= barbaloína, ver nota*, página 429), hidroxialoínas y, en *A. ferox*, aloinósido. La aloína, ampliamente mayoritaria, es de hecho una mezcla de aloína A (10-*R*) y de aloína B (10-*S*) interconvertibles *vía* forma antranólica. Lo mismo ocurre para el aloinósido, derivado ramnosilado sobre el hidroximetilo en C-3 de la aloína. Las hidroxialoínas permiten diferenciar las dos especies: la 5-hidroxialoína A es característica de



R = H, aloína A
R = α-L-Ram, aloinósido A



R = H, aloína B
R = α-L-Ram, aloinósido B



aloesona,
aloesresinas A-C

A. ferox, las 7-hidroxi-alóinas A y B y sus homólogos 8-*O*-metilados sólo se encuentran en *A. barbadensis* (que contiene asimismo 10-*C*-glicósidos 10-hidroxilados).

El zumo contiene también una fracción resinosa a partir de la cual se han aislado los *C*-glucósidos en *C*-8 de 2-acetonil-7-hidroxi-5-metilcromonas: aloesina y aloerresina A. Estas cromonas mayoritarias (*A. ferox*) pueden ir acompañadas de pequeñas cantidades de derivados no *C*-glicosílicos, de nafto[2,3c]furanos y de 1-metiltetralinas. En *A. barbadensis*, se han caracterizado algunas 2-(2-hidroxipropil)-cromonas *C*-glucosiladas e *C*-8 (isoaloerresina D, derivadas del aloesol, aloediol, noreugenina, isorabaicromona, etc.). También se ha caracterizado, en *A. ferox* una tetralina libre y glicosilada, la feroxidina.

Composición del gel de áloe. Muy rico en agua, no parece que contenga compuestos muy específicos: aminoácidos, lípidos, esteroides, enzimas y principalmente polisacáridos (pectinas, hemicelulosas).

Ensayos. Los áloes se identifican por la fluorescencia de la infusión en presencia de borato sódico. Al añadir a la disolución extractiva acuosa agua de bromo, se obtiene un precipitado amarillo (áloe del Cabo) o un precipitado marrón-amarillo y un sobrenadante violeta (áloe de las Barbadas). La identificación se completa con la CCF de un extracto metanólico que muestra la presencia, junto a la «barbaloina» de aloesina aislada (áloe de las Barbadas) o acompañada de aloenósidos A y B (áloes del Cabo). Los ensayos comprenden principalmente una valoración de cenizas (< 2%), pérdida por desecación (<10% [áloes del Cabo]; <12% [áloes de las Barbadas]) y valoración colorimétrica (acetato de magnesio): extracción acuosa de la droga, posterior hidrólisis oxidativa de los heterósidos (FeCl₃, HCl) y extracción de las geninas (Et₂O). La droga debe contener como mínimo un 18% de derivados hidroxiantracénicos (áloes del Cabo) o 28% (áloes de las Barbadas) expresados en barbaloina (= aloína) en relación con la droga desecada. En el caso de los áloes del Cabo, se verifica además la ausencia de áloes de las Barbadas (CCF).

Acción farmacológica y empleos. Los dos áloes se utilizan para preparar el extracto seco valorado de áloes (Ph. eur., 3ª ed.), ajustado a 20 ± 1 % de derivados hidroxiantracénicos. Este extracto se prepara por extracción acuosa, lo que elimina la mayoría de las materias resinosas a las cuales se atribuye gran parte de los efectos secundarios del zumo.

La tradición atribuye al gel de áloes propiedades cicatrizantes confirmadas parcialmente por experimentación animal. El origen de esta actividad sigue siendo hipotética: ¿polisacáridos inmunoestimulantes? ¿lectinas? ¿glicoproteínas antibradikina? ¿manosa-6-fosfato cicatrizante? Las observaciones en el hombre son muy contradictorias, lo que podría explicarse por la variabilidad e inestabilidad de las preparaciones utilizadas. Se han enunciado varios mecanismos para explicar esta posible actividad: estimulación del complemento debida a los polisacáridos, o más simplemente gran riqueza en agua que confiere al gel propiedades hidratantes, aislantes y protectoras. Este gel es muy utilizado en cosmética como componente hidratante de preparados líquidos o cremas: productos solares y de afeitado, bálsamos para los labios, pomadas cicatrizantes, mascarillas, cre-

mas. Puede formar parte de la composición de fitomedicamentos tradicionalmente empleados como tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso de las afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos, en caso de eritema solar, quemaduras superficiales y poco extendidas, eritemas de nalgas [Note Expl., 1998].

● RUIBARBO, *Rheum* spp., Polygonaceae

El ruibarbo está constituido por los órganos subterráneos enteros o cortados, desecados de *R. palmatum* L. o de *R. officinale* Baillon o de los híbridos de las dos especies o de una mezcla. Los órganos subterráneos generalmente se dividen; se privan de elementos del tallo y casi de la totalidad de la parte cortical que contiene las pequeñas raíces (Ph. eur., 3ª ed.).

La planta, la droga. Los ruibarbos son plantas grandes herbáceas, vivaces por un rizoma voluminoso. Las hojas poseen un largo peciolo carnoso y un limbo ancho más o menos palmatilobulado recorrido, en su cara inferior, por nervios salientes, rojizos. Las flores, pequeñas, trímeras, están agrupadas en un ancho panículo. La droga es voluminosa, marrón rojiza; se corta en fragmentos para facilitar el desecado. El aspecto varía según la procedencia geográfica de la droga (Sichuan, Guangsi, Qinghai, Corea, etc.). Se presenta generalmente en trozos discoidales, de 1-5 cm de grosor y de un diámetro que alcanza 10 cm; trozos cilíndricos, ovales o planoconvexos, la superficie generalmente está recubierta por un polvo amarillo pardo; humedecida, presenta líneas oscuras que se entrecruzan. El olor es característico, aromático. Examinada al microscopio, la droga pulverizada muestra granos de almidón con hilo en estrella y, en hidrato de cloral, gruesas maclas de oxalato cálcico (100 μ m o más) así como vasos de gran tamaño reticulados y no lignificados.

Composición química. En las drogas comerciales se han aislado numerosos constituyentes: galoilglucosas, acilglucosas, fenilbutanonas (lindleyina y derivados), derivados flavánicos (mono- y biósidos de flavan-3-oles, proantocianidoles dímeros y trímeros, libres o esterificados por el ácido gálico). La especificidad de la droga se basa en la existencia de un gran número de fenoles producto de la ciclación de un polib-cetometileno: naftalenos, estilbenos (heterósidos del resveratrol), cromonas y cromanonas y, sobre todo, derivados hidroxiantracénicos cuyo contenido varía del 2 al 5%. En la droga desecada, los constituyentes mayoritarios (60-80%) son heterósidos de antraquinonas: glucósidos del emodol, fiscion, áloe-emodol, crisofanol. Van acompañados de di-*O*,*C*-glucósidos de formas reducidas monómeras (reinósidos A-B [antranoles] y C-D [antronas]) y dímeras: en particular senósidos A-D. El contenido en formas oxidadas es máximo en verano y casi nulo en invierno; la interconversión de las dos formas es muy rápida (tres semanas).

Ensayos. La Farmacopea prescribe realizar CCF para las geninas extraídas con éter después de someter la droga a reflujo en medio clorhídrico: examen de las placas al UV

y después pulverización con NaOH. La valoración de los antracenósidos es clásica: decocción (H_2O), oxidación ($FeCl_3$), hidrólisis (HCl), extracción de las geninas (Et_2O), coloración (acetato de Mg) y medida de la absorbancia. Una CCF de un extracto metanólico, revelada con ácido fosfomolibdico, permite asegurar la ausencia de raponticósido, un heterósido estilbénico característico del rapóntico, *Rheum «rhaponticum»* (de hecho, *R. × cultorum* Hort. = *R. rhabarbarum* L.). Contenido mínimo en antracenósidos: 2,2%, calculado en raíz; cenizas totales: < 12%; cenizas insolubles en HCl : < 2%. Hay que señalar, que al margen del ensayo oficial, la CLAR, al permitir un análisis simultáneo del conjunto de los compuestos fenólicos de pequeña masa molecular, proporciona información útil sobre el origen geográfico de las muestras comerciales.

Acción farmacológica. El ruibarbo continúa utilizándose como laxante, especialmente en forma pulverizada. Algunos autores señalan que la presencia de taninos hace ilógica su prescripción como laxante. A pequeñas dosis efectivamente es antidiarreico, puede incluso inducir estreñimientos «post-laxantes». Además del empleo como laxante, el ruibarbo se utiliza (en forma de extracto seco purificado y asociado al ácido salicílico) en tratamiento tópico suavizante de inflamaciones e infecciones de la mucosa de la cavidad bucal (irritaciones debidas a las prótesis, gingivitis, parodontopatías). Según la *Note Explicative* [1998] se utiliza tradicionalmente en denticiones dolorosas de niños.

Desde hace algunos años, esta importante droga de la farmacopea china ha sido objeto de trabajos experimentales debido a sus numerosas propiedades. Así, el extracto acuoso (administrado *per os*) mejora el funcionamiento renal en la rata urémica: disminuye la uremia y la creatininemia, corrige diversos parámetros séricos y urinarios. Los taninos del ruibarbo son inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; disminuyen la concentración plasmática en aminoácidos, aumentan la actividad de la glutamina transaminasa en rata.

● RAPÓNTICOS, *Rheum* spp., Polygonaceae

A menudo denominados rapónticos*, los otros ruibarbos (*R. rhabarbarum* L., *R. × hybridum* Murray [*R. × cultorum*]) se utilizan con fines ornamentales y por sus peciolos comestibles en compotas y mermeladas. Sucedáneos de los ruibarbos, no se utilizan apenas (aunque están clasificados oficialmente en la categoría de laxantes estimulantes [*Note Expl.*, 1998]). Químicamente, contienen derivados antracénicos y un heterósido estilbénico, el raponticósido. Este compuesto muy fluorescente no se encuentra en los ruibarbos verdaderos lo que permite la investigación de rapóntico en el ruibarbo oficial. El consumo excesivo de ruibarbo puede, debido a su importante contenido en ácido oxálico corrosivo, producir una intoxicación de gravedad variable: se han descrito casos fatales en niños pequeños (trastornos digestivos, hematemesis, alteraciones del tejido renal).

* Los *Rhaponticum* Hill. (= *Stemmacantha* Cass.) son Asteraceae. *Rheum rhaponticum* L. es una especie búlgara rara.

● **CAÑA FÍSTULA**, *Cassia fistula* L., Caesalpiniaceae

La caña fístula es un árbol de las regiones tropicales del cual se utiliza el fruto («caña fístula»). Es una vaina indehiscente cilíndrica, con una pulpa negruzca rica en pectinas y mucílagos y que contiene alrededor del 0,2% de antracénosidos. La pulpa es un laxante estimulante [Note Expl., 1998], utilizado a veces en pediatría contradiciendo las recomendaciones citadas anteriormente (pero su contenido en antracénosidos es bajo).

● **ESPINO CERVAL**, *Rhamnus catharticus* L., Rhamnaceae

Los frutos de este arbusto de ramas espinosas de Europa meridional se describían antiguamente en la Farmacopea (1965). Del grosor de un guisante, negras y brillantes, carnosas, que se arrugan por desecación, contienen flavonoides, taninos y trazas de glicósidos de 1,8-dihidroxiantraquinonas que no se han identificado totalmente. En Alemania, la Comisión E le atribuye propiedades laxantes. Se utilizan por tanto en casos de estreñimiento y cuando se desean heces blandas (hemorroides, post-operatorio ano-rectal). Las contraindicaciones y los efectos secundarios son iguales a los de otras drogas con antracénosidos. En Francia, la pulpa del fruto de espino cervical figura en la lista de drogas vegetales laxantes, susceptibles de formar parte de un expediente abreviado de demanda de autorización de comercialización con el título de «laxantes con efecto fibra». (Los antracénosidos se concentran en las semillas).

9. OTRAS DROGAS: DROGAS CON NAFTODIANTRONAS

● **HIPÉRICO** (Hierba de San Juan), *Hypericum perforatum* L., Clusiaceae*

La sumidad florida desecada de hipérico [Ph. fsa, 10ª ed.] goza de un auge creciente en Alemania donde se prescribe ampliamente, bajo forma de extracto estandarizado, en el tratamiento de depresiones moderadas. En Francia, se sigue utilizando en fitoterapia por sus propiedades antisépticas y cicatrizantes. Contiene quinonas policíclicas, fotodinamizantes y antivirales.

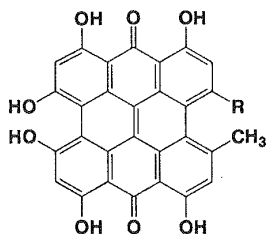
La planta, la droga. Es una planta herbácea vivaz, muy común en lugares sin cultivar y en los bordes de caminos en Europa y América del Norte, posee tallos erguidos y ramosos, que llevan pequeñas hojas opuestas y sésiles, no estipuladas (1-2,5 × 0,5-1,5 cm). El limbo, verde oscuro, presenta puntuaciones transparentes (glándulas secretoras esquizógenas) y está bordeado por pequeños puntos negros (grupos de células llenos de pigmentos). Las flores, agrupadas en racimos corimbiformes, se reconocen fácilmente por sus 5 pétalos amarillos ligeramente asimétricos, sus numerosos

* sensu Cronquist, i.e. Clusioideae + Hypericoideae.

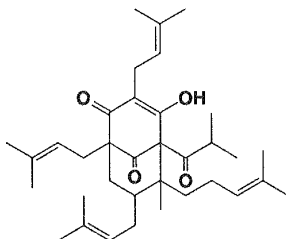
estambres soldados en 3 haces y sus 3 estilos rojo oscuro divergentes que rematan en tres carpelos. El fruto es una cápsula que se abre por 3 valvas.

Composición química. La droga contiene alrededor de 0,6 a 3 ml/kg de aceite esencial (hidrocarburos terpénicos, 2-metiloctano, *n*-alcoholes, etc.), triterpenos y esteroides. Es rica en compuestos fenólicos: ácidos cafeicos, clorogénico, proantocianidol (dímeros [B-2] y oligómeros del catecol y del epicatecol), derivados prenilados del floroglucinol (presentes en flores y frutos en donde se concentran cuando están maduros: hiperforina [2-4,5%], adhiperforina [0,2-1,8%]) y flavonoides. Estos últimos son abundantes (2-4 %): hiperósido, rutósido, quercitrósido e isoquercitrósido y, concentrados en las flores, bisflavonas (bis-apigeninas C-3'-C-8'' [*i.e.* amentoflavona, 0,01-0,05%] y C-3-C-8'' [0,1-0,5%]). Se señala la presencia de trazas de xantonas en los tallos floridos (1,3,6,7-tetrahidroxixantona).

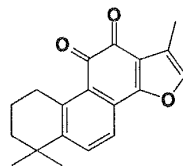
Los constituyentes responsables de la coloración del zumo contenido en las puntaciones negruzcas de las hojas y flores son naftodiantronas (0,06-0,15%): hipericina, biogenéticamente derivada de la emodol-antrona, va acompañada por pseudohipericina y, en la planta fresca, protohipericina y protopseudohipericina.



R = CH₃, hipericina
R = CH₂OH, pseudohipericina



hiperforina



tansinona IIA

Ensayos. La identificación de la droga puede llegar a ser difícil debido a la existencia de híbridos y de numerosos tipos morfológicos intermedios entre *H. perforatum* y especies cercanas. Se pueden diferenciar las principales especies (*barbatum* Jacq., *maculatum* Crantz, *tetrapterum* Fries, *hirsutum* L., *montanum* L.) gracias al análisis por CCF y a un estudio morfológico cuidadoso: tallos redondos glabros (*montanum*, *barbatum*) o cubiertos de pelos amarillentos (*hirsutum*), marcados por 2 líneas (*perforatum*), 4 líneas (*maculatum*), o 4 alas (*tetrapterum*); la forma de la hoja y de los sépalos constituye también un elemento de valor diagnóstico. La CLAR permite la evaluación cuantitativa específica de la hipericina pero, en la medida en que la (o las) sustancia(s) activa(s) no es (no son) conocida(s), esta estandarización solo tiene un valor relativo.

Por su parte la Farmacopea francesa prescribe únicamente un análisis por CCF de un extracto metanólico que caracteriza (difenilborato de aminoetanol y PEG 400) el

hiperósido y, debido a su fluorescencia, la hipericina, la pseudohipericina y los ácidos clorogénicos.

Acción farmacológica. El hipérico es un reputado cicatrizante. Las propiedades antibacterianas de los extractos se han demostrado *in vitro*. Lo mismo ocurre para la hiperforina estructuralmente muy semejante a los ceto-enoles bactericidas que se encuentran en los «conos» del lúpulo.

Los ensayos que se llevan a cabo habitualmente en animal para detectar una actividad «antidepresiva» muestran que el hipérico ejerce un efecto estimulante sobre el SNC. La actividad IMAO de la hipericina comprobada inicialmente *in vitro* no se ha podido confirmar en estudios posteriores. Esta actividad, tipo IMAO-A, parece concentrada en las fracciones ricas en flavonoides; podría deberse también a las xantonas pero su concentración es demasiado baja (0,0004%). Además, la actividad IMAO no ha podido ser demostrada *in vivo* (rata) por lo que las propiedades de los extractos pueden ser debidas a otros mecanismos y/o a otras moléculas: el extracto bruto muestra especialmente gran afinidad por los receptores GABAérgicos y, recientemente, se ha demostrado que la amentoflavona posee, *in vitro*, gran afinidad ($IC_{50} = 15 \text{ nM}$) por los receptores de benzodiacepinas*, pero no se ha podido observar inhibición de la fijación del flunitrazepam *in vivo* (ratón). El extracto de hipérico podría interferir igualmente con los mecanismos serotoninérgicos: inhibición de la captación de serotonina a nivel sináptico, actividad a largo plazo sobre la densidad de receptores 5-HT₂ (pero, en este caso, ¿actúa *in vivo*?). Los últimos trabajos publicados (1998) demuestran que la hiperforina, ignorada durante mucho tiempo, podría jugar un importante papel en la actividad de la droga. La hipericina posee propiedades antirretrovirales, *in vitro* e *in vivo*. Actúa directamente a nivel de la envoltura de los virus y a nivel de las proteínas virales. Su actividad se desarrolla tanto en presencia de luz (generación de oxígeno singlete) como en la oscuridad. Una actividad anti HIV-1 ha conducido a estudios de escasa relevancia en el hombre.

En 1996, ha sido publicado un meta-análisis de 23 ensayos clínicos randomizados (20 en doble ciego) que incluían a 1.757 pacientes con depresión *ligera o moderada*. El resultado de este análisis es que los estudios *vs.* placebo destacan la actividad del extracto de hipérico solo (14 ensayos) o asociado a otros extractos vegetales (1 ensayo) superior a la del placebo. Condiciones: 300-900 mg/día de un extracto estandarizado que contiene, según la especialidad prescrita, 0,45-2,7 mg/día de hipericina; tratamiento de 4-8 semanas en 22 de los 23 ensayos. Aunque los autores de este meta-análisis y otros autores han subrayado la heterogeneidad de los estudios publicados, la ausencia de ensayos a largo plazo y el hecho de que los criterios de inclusión corresponden a menudo a formas de depresión muy moderadas, todos los autores estiman que esta droga prometedora debe ser objeto de estudios complementarios antes de ser reconocida como verdadero antidepresivo**. Los estudios realizados *vs.* otro tratamiento (imipramina,

* La interacción de compuestos vegetales con los receptores benzodiacepínicos ya ha sido mencionada en la apigenina de la manzanilla y en la crisina de las pasifloras.

** Además de la profundización en ensayos clínicos, una estandarización racional de los extractos hace necesaria la identificación formal del o de los principios activos...

maprotilina, amitriptilina, etc.) no permiten establecer si los extractos son tan eficaces como estos otros tratamientos. Estudios clínicos recientes incluyendo grupos homogéneos de pacientes confirman que el extracto de hipérico es significativamente más activo que un placebo. Los extractos no inducen sedación. Aparentemente bien tolerados y, según parece desprovistos de toxicidad (a corto plazo, y en el estado actual de conocimientos*), son considerados por algunos autores como una interesante alternativa a los antidepresivos sintéticos (excluyendo los casos depresivos graves).

Empleos. 2,7 millones de prescripciones en 1993; 66 millones de unidades vendidas en 1994: los facultativos alemanes utilizan ampliamente las especialidades a base de extracto de hipérico en el tratamiento de las depresiones ligeras y moderadas. La droga misma –se encuentra disponible en bolsitas de infusión– se utiliza para las mismas indicaciones y para la preparación de aceite cicatrizante. La Comisión E llama la atención sobre el riesgo de fotosensibilización, sobre todo en sujetos de tez clara. De hecho, las manifestaciones fototóxicas debidas a la ingestión de la planta parece que se han observado únicamente en bovinos y ovinos.

En Francia, donde la medicina popular ha empleado mucho tiempo la digestión de flores en aceite para el tratamiento de quemaduras y donde la Facultad la admitía en la composición del alcohol vulnerario, los fitomedicamentos a base de sumidad florida de hipérico pueden reivindicar únicamente las indicaciones que conciernen estrictamente a la vía tópica [Note Expl., 1998]: tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso de las afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoりaciones, cortes y contra las picaduras de insectos; en caso de eritema solar, quemaduras superficiales y poco extendidas, eritemas de glúteos; como antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o de la faringe (colutorio, pastillas). Estos preparados no se deben utilizar previamente a una exposición solar.

La utilización del hipérico en los productos alimenticios y bebidas está autorizada en Europa, pero el contenido en hipericina de las mismas debe ser inferior a 0,1 mg/kg (1 mg/kg en el caso de confitería, 10 mg/kg en el de bebidas alcohólicas [directiva CEE88/388]).

* Se ha publicado recientemente un caso de fotosensibilización: Golsch, S., Vocks, E., Rakoski, J., Brockow, K. y Ring, J. (1997). Reversible Erhöhung der Photosensitivität im UV-B-Bereich durch Johanniskrautextrakt-Präparate, *Hautarzt*, **48**, 249-262.

10. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Hausen, B.M. (1986). Contact Allergy to Woods, *Clin. Dermatol.*, **4**, 65-76.
Van den Berg, A.J.J. et Labadie R.P. (1990). Quinones, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 1, Plant Phenolics », (Harborne J.B., éd.), p. 451-491, Academic Press, Londres.

Drogas con naftoquinonas

- Ali, B.H., Bashir, A.K. et Tanira, M.O.M. (1995). Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Effects of *Lawsonia inermis* L. (Henna) in Rats, *Pharmacology*, **51**, 356-363.
Clark, A.M., Jurgens, T.M. et Hufford, C.D. (1990). Antimicrobial Activity of Juglone, *Phytother. Res.*, **4**, 11-14.
Kandil, H.H., Al-Ghanem, M.M., Sarwat, M.A. et Al-Thallab, F.S. (1996). Henna (*Lawsonia inermis* L.) Inducing Haemolysis among G6PD-deficient Newborns. A New Clinical Observation, *Ann. Trop. Paediatr.*, **16**, 287-291.
Schilcher, H. et Elzer, M. (1993). Drosera - der Sonnentau : ein bewährtes Antitussivum, *Z. Phytother.*, **14**, 50-54.
Zinkham, W.H. et Oski, F.A. (1996). Henna : a Potential Cause of Oxidative Hemolysis and Neonatal Hyperbilirubinemia, *Pediatrics*, **97**, 707-709.

Drogas con derivados 1,8-dihidroxiantracénicos

- Brusick, D. et Mengs, U. (1997). Assessment of the Genotoxic Risk from Laxative Senna Products, *Environ. Mol. Mutagen.*, **29**, 1-9.
Lemli, J. (1996). Mécanisme d'action des sennosides, *Ann. Gastroentérol. Hépatol.*, **32**, 109-112.
Siegers, C.-P., Hertzberg-Lottin, E. von, Otte, M. et Schneider, B. (1993). Anthranoid Laxative Abuse - A Risk for Colorectal Cancer? *Gut*, **34**, 1099-1101.

Senes

- Kabelitz, L. et Reif, K. (1994). Anthranoide in Sennesdrogen - Ein analytischer Beitrag zur Risikobewertung, *Dtsch. Apoth. -Ztg.*, **134**, 5085-5088.
Kinjo, J., Ikeda, T., Watanabe, K. et Nohara, T. (1994). An Anthraquinone Glycoside from *Cassia angustifolia* Leaves, *Phytochemistry*, **37**, 1685-1687.
Mereto, E., Ghia, M. et Brambilla, G. (1996). Evaluation of the Potential Carcinogenic Activity of Senna and Cascara Glycosides for the Rat Colon, *Cancer Lett.*, **101**, 79-83.
Verma, R.K., Uniyal, G.C., Singh, S.P., Sharma, J.R. et Gupta, M.M. (1996). Reverse-phase High Performance Liquid Chromatography of Sennosides in *Cassia angustifolia*, *Phytochem. Analysis*, **7**, 73-75.

Áloes

- Okamura, N., Hine, N., Tateyama, K., Nakazawa, M., Fujioka, T., Mhashi, K. et Yagi, A. (1998). Five Chromones of *Aloe vera* Leaves, *Phytochemistry*, **49**, 219-223.
Park, M.K., Park, J.H., Kim, N.Y., Shin, Y.G., Choi, Y.S., Lee, J.G., Kim, K.H. et Lee, S.K. (1998). Analysis of 13 Phenolic Compounds in *Aloe* species by High Performance Liquid Chromatography, *Phytochem Anal.*, **9**, 186-191.
Rauwald, H.W. et Sigler, A. (1994). Simultaneous Determination of 18 Polyketides Typical of *Aloe* by High Performance Liquid Chromatography and Photodiode Array Detection, *Phytochem. Anal.*, **5**, 266-270.
Speranza, G., Fontana, G., Zanzola, S. et Di Meo, A. (1997). Studies on Aloe. 15. Two New 5-Methylchromones from Cape Aloe, *J. Nat. Prod.*, **60**, 692-694.

van Wyk, B.-E., van Rheede van Oudtshoorn, M.C.B. et Smith, G.F. (1995). Geographical Variation in the Major Compounds of *Aloe ferox* Leaf Exudate, *Planta Med.*, **61**, 250-253.

Ruibarbo

Foust, C.M. (1992). *Rhubarb : The Wondrous Drug*, University Press, Princeton.

Naftodiantronas: hipérico

Baureithel, K.H., Büter, K.B., Engesser, A., Burkard, W. et Schaffner, W. (1997). Inhibition of Benzodiazepine Binding *in vitro* by Amentoflavone, a Constituent of Various Species of *Hypericum*, *Pharm. Acta Helv.*, **72**, 153-157.

Bladt, S. et Wagner, H. (1994). Inhibition of MAO by Fractions and Constituents of *Hypericum* Extract, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, **7** (suppl. 1), S57-9559 ; *id.*, *ibid.*, Pharmaceutical Quality of *Hypericum* Extract, S65-S68.

Chatterjee, S.S., Bhattacharya, S.K., Wonnemann, M., Singer, A. et Müller, W.E. (1998). Hyperforin as a Possible Antidepressant Component of *Hypericum* Extracts, *Life Sciences*, **63**, 499-510.

De Smet, P.A.G.M. et Nolen, W.A. (1996). St John's Wort as an Antidepressant, *Br. Med. J.*, **313**, 241-242.

Harrer, G. et Sommer, H. (1994). Treatment of Mild/Moderate Depressions with *Hypericum*, *Phytomedicine*, **1**, 3-8.

Laakmann, G., Schüle, C., Baghai, T. et Kieser, M. (1998). St. John Wort in Mild to Moderate Depression : the Relevance of Hyperforin for the Clinical Efficacy, *Pharmacopsychiatry*, **31** (suppl.), 54-59 ; cet article fait partie d'un ensemble de textes rassemblés dans cette même livraison de la revue *Pharmacopsychiatry*, p. 1-59.

Lavie, G., Mazur, Y., Lavie, D. et Meruelo, D. (1995). The Chemical and Biological Properties of Hypericin - A Compound with a Broad Spectrum of Biological Activities, *Med. Res. Rev.*, **154**, 111-119.

Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C.D., Pauls, A., Weidenhammer, W. et Metchart, D. (1996). St John's Wort for Depression - An Overview and Meta-analysis of Randomised Clinical Trials, *Br. Med. J.*, **313**, 253-258.

Nahrstedt, A. et Butterweck, V. (1997). Biologically Active and Other Chemical Constituents of the Herb of *Hypericum perforatum*, *Pharmacopsychiatry.*, **30**, (suppl.), 129-134 ; cet article fait partie d'un ensemble de textes rassemblés dans cette même livraison de la revue *Pharmacopsychiatry*, p. 72-134.

Witte, B., Harrer, G., Kaptan, T., Podzuweit, H. et Schmidt, U. (1995). Behandlung depressiver Verstimmungen mit einem hochkonzentrierten Hypericumpräparat, *Fortschr. Med.*, **113**, 404-408.

Orcinoles y floroglucinoles

● CANNABIS (CÁÑAMO INDIANO), *Cannabis sativa* L., Cannabaceae

Droga utilizada desde la antigüedad por los médicos ayurvédicos y chinos (entre otros usos como analgésico y anestésico), el cáñamo se propagó rápidamente hacia el oeste: los Asirios lo utilizaban como incienso y los Escitas se embriagaban con los vapores desprendidos por la droga arrojada sobre piedras calientes. Su difusión posterior siguió la expansión del Islam. Los médicos británicos de la armada de las Indias y la expedición de Egipto de Bonaparte fueron los principales responsables de su introducción en Europa, en el siglo XIX. Se consumirá en los círculos intelectuales –frecuentemente se ingería en forma de mermelada espesa, el dawamesk– y empleada por la medicina que intentará utilizarla en el tratamiento de la epilepsia, migrañas, neuralgias, convulsiones, espasmos y diversas algias. La inconstancia de su actividad terapéutica, la mala conservación de sus preparados, la dificultad para fijar las dosis óptimas, la aparición de analgésicos y de hipnóticos sintéticos han conducido, en la primera mitad del siglo XX, al abandono progresivo de su utilización y a su desaparición de la mayoría de las farmacopeas occidentales. Su uso está prohibido en Francia desde hace cuarenta años, lo que no ha impedido la rápida expansión –lo mismo ocurre en la mayoría de los demás países de la Unión europea– de su empleo ilícito*, alimentado

* Las encuestas más recientes muestran que, en Francia, de 5 a 7 millones de personas han consumido cannabis al menos una vez y que el número de los que lo han consumido al menos una vez durante el año anterior a la encuesta es de dos millones. Dichas encuestas muestran también que el nivel de consumo, importante desde principios de los años 90, ha permanecido relativamente estable entre 1990 y 1997 (Observatoire français des drogues et des toxicomanies: la consommation de cannabis, niveau et tendances; <http://www.ofdt.fr>).

En los Estados Unidos –en 1990– 10 millones de personas lo utilizaban al menos una vez al mes. Fuente: Inaba, D.S. y Cohen, W.E. (1997). Excitants, calmants, hallucinogènes, Piccin, Padoue.



Cannabis sativa L.

por un tráfico internacional de gran amplitud. La importancia de este consumo, especialmente en Estados Unidos, ha hecho que se multipliquen los trabajos científicos con el fin de determinar el impacto real de su consumo, regular o episódico, sobre la salud: la gran cantidad de trabajos publicados (¡bibliografía estimada, en 1987, alrededor de 8.500 referencias!) da testimonio de las controversias suscitadas por este «estupefaciente» y la dificultad que padecen muchos autores para formular conclusiones contrastadas... Aunque se conocen bien los efectos inmediatos de la intoxicación por cáñamo indiano sobre el comportamiento, no ocurre lo mismo con los efectos a largo plazo: incluso su existencia está sujeta a polémica.

La planta. La morfología de las hojas de esta planta herbácea dioica de gran porte, varía en función de su punto de inserción: opuestas y 5-7 segmentadas en la base del tallo, alternas, simples o 3-segmentadas cuando se encuentran en la parte superior del mismo; los segmentos son lanceolados y dentados. Las flores masculinas se agrupan en panículos, las flores femeninas están apretadas en cimas compactas mezcladas con brácteas foliáceas. El fruto (cañamón) es un aquenio ovoide. Examinada al microscopio, la hoja muestra en sus dos caras, numerosos pelos tectores, unicelulares, con pared lisa y el extremo curvado. Algunos presentan la base hinchada, debido a la presencia de cristales de carbonato cálcico (cistolitos); se recubren unos a otros, como las escamas del pescado. Los pelos secretores, raros en las hojas, son más numerosos en las brácteas de la inflorescencia femenina: pelos con pie pluricelular pluriseriado a menudo separados de su cabeza globulosa con 8-16 células.

Cáñamo de fibras, cáñamo de resina

Aunque durante mucho tiempo se ha dicho que la especie *sativa* comprendía al menos dos variedades, se sabe que de hecho el cáñamo se adapta a casi todas las condiciones ecológicas: «presenta una plasticidad que se manifiesta a nivel botánico, químico y consecuentemente farmacológico» (G. FOURNIER). El genotipo de la planta es también determinante. Se distinguen tres tipos de cáñamo, sobre la base de su contenido en Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC –corrientemente se habla de THC–, psicoactivo) y en cannabidiol (CBD, no psicoactivo pero buen marcador de identidad):

- tipo «droga» con un alto contenido en THC (>1%) y desprovisto de CBD; este tipo de composición se observa en todos los cáñamos que crecen en zonas climáticas cálidas y producen mucha resina;
- tipo «fibra» con un contenido muy bajo en THC y elevado en CBD; (<0,3%, realmente <0,1% para la mayoría de las variedades «textiles» seleccionadas y cultivadas en las zonas templadas septentrionales);
- tipo «intermedio», con un alto contenido en THC y CBD, este tipo es característico del cáñamo originario de la cuenca mediterránea.

Cáñamo «de fibras», reglamentación del cultivo (en Francia)

La producción, comercialización, empleo y uso: 1º del cáñamo, de su planta y de su resina, de los preparados que lo contienen (o de aquellos que se obtienen a partir del cáñamo, de su planta o de su resina) 2º, de los THC y de sus derivados, están prohibidos, con excepción de aquellos para fines de investigación, control o fabricación de derivados autorizados (Art. R 5181, CSP). El mismo texto prevé que se puedan autorizar el cultivo, la importación y exportación de variedades de *Cannabis* desprovistas de propiedades estupefacientes. Por tanto se deben precisar estas variedades (decreto del 22-08-1990, *J. O. Rép. fr.*, 4-10-1990, p. 12041); en número de 12, no contienen más de 0,3% de THC (determinado según un método definido y publicado en el anexo del citado decreto, *i.e.* por CG de un extracto en éter de petróleo).

Esta autorización concierne a los cáñamos cultivados para la fabricación de papeles especiales, productos no tejidos, tableros compactos para mobiliario, lechos para animales, alimentos de fibras celulósicas, etc. Los productores deben disponer de un contrato de producción con un comprador y utilizar semillas certificadas de variedades autorizadas. La siembra y recolección son objeto de declaración obligatoria.

Cáñamo «de droga»

Existen numerosas formas clandestinas cuya denominación varía según los países de procedencia, los medios utilizados, etc. Esquemáticamente se distinguirán:

- formas con poca concentración de THC* (2-6%): marihuana (o también kif, hierba, shitt, teuch, etc.). Se trata de las sumidades floridas. A menudo van más o menos mezcladas con hojas, ocasionalmente con tallos y/o semillas, desecadas, en ocasiones aglomeradas a presión. Es la forma más clásica de la droga para fumar, mezclada con tabaco (porro, petardo, etc.);
- preparados concentrados en THC (5-20%): hachís. En este caso se trata de la resina utilizable, como la marihuana, por inhalación del humo (porro). Desde hace algunos años, se ha visto aparecer variedades obtenidas por cultivo hidropónico y seleccionadas por su elevado contenido en THC (variedades «Nederwiet»). Un trabajo reciente sobre muestras de origen holandés (Super Skunk[®]) ha mostrado que el contenido alcanzaba 13,4% (y 16,8% cuando la muestra está libre de restos de tallo y de hojas**).
- formas muy concentradas en THC: hachís líquido = aceite de cannabis (>50% de THC). Obtenido por extracción del hachís con ayuda de disolventes en aparatos artesanales que funcionan según el principio del extractor Soxhlet, esta forma se utiliza en gotas, sobre un cigarrillo y otros soportes diversos.

* Según Paris y Moysé, la resina pura es el *chara*, mientras que el *hashich* (Arabia, Egipto) o el *ganjah* (India) son las sumidades femeninas ligadas por la resina. En la práctica habitual, el término de hachís es sinónimo de resina.

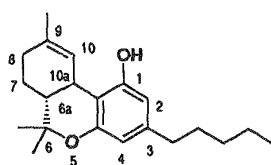
** Fournier, G., Fournier, C. y Walbilic, S. (1997). À propos du Nederwiet, *Psychotropes – RIT*, 3, 19-21.

Composición química. A partir del cáñamo se han aislado varios centenares de compuestos diferentes: aceite esencial con compuestos terpénicos, flavonoides, azúcares, ácidos grasos, espiro-indanos fenólicos, dihidroestilbenos, compuestos nitrogenados (aminas, amonios, alcaloides derivados de la espermidina, etc.). Los constituyentes más interesantes son los cannabinoides: teóricamente ausentes de las semillas y tallos, se encuentran en las hojas y se concentran en las brácteas y la resina.

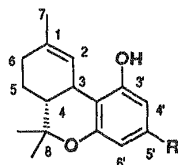
Estos cannabinoides –se conocen alrededor de setenta– son terpenofenoles clasificados en varios grupos en función de su estructura. Los principales representantes de este grupo son:

- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC o THC), benzotetrahidropiránico;
- cannabinol (CBN), dibenzopiránico (producto de degradación del precedente);
- cannabidiol (CBD), difenólico.

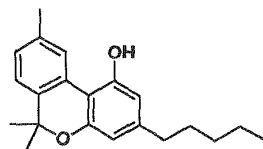
THC y CBD –se encuentran en parte, en la planta fresca, en forma de derivados carboxílicos (en C-2)– van acompañados de sus homólogos de cadena lateral más corta (propil- y metilcannabinoides), de sus precursores (ej.: cannabigerol, CBG), de derivados crománicos (cannabiciclol, cannabicromeno), etc.



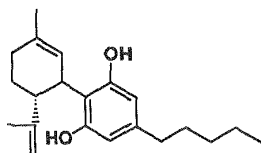
tetrahydrocannabinol



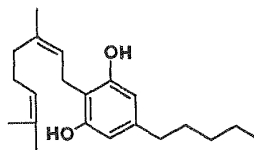
(numeración terpénica)



cannabinol

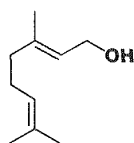


cannabidiol

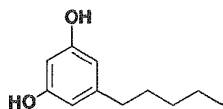


cannabigerol

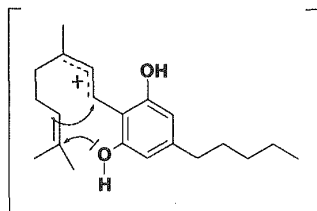
Biosíntesis de los cannabinoides. Muy probablemente, estos compuestos son producto de la condensación de una molécula de pirofosfato de geranilo con un fenol como el olivetol, lo que podría explicar la formación del cannabigerol; este puede dar lugar, por oxidación y reagrupamiento alílico, al CBD, posteriormente al THC. La existencia de formas de *Cannabis* que no elaboran CBD permite pensar que sin duda existen otros procesos de formación de THC a partir del cannabigerol.



GPP



olivetol



Propiedades farmacológicas. La actividad del cáñamo se debe únicamente al Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC); los demás cannabinoides parecen biológicamente inactivos (aunque muchos de ellos, que se encuentran como trazas, no se han estudiado nunca). El CBD inhibe la angustia provocada por elevadas dosis de THC.

El THC, especialmente lipófilo, se absorbe rápidamente (pico plasmático después de inhalación: 7-8 minutos). Se metaboliza a nivel hepático en derivados hidroxilados (ej.: 11-hidroxi-THC), neutros o ácidos (derivados 9-carboxi), inactivos o activos, que se eliminan por vía urinaria y fecal. La vida media del THC es de 8 días; su presencia o la de sus metabolitos en la orina puede continuar detectándose varias semanas después de la absorción: por lo que está constantemente presente en los tejidos de la mayoría de los fumadores «ocasionales».

El THC se une a receptores específicos localizados principalmente en el sistema límbico. Estos receptores, llamados CB1, se han caracterizado tanto en el hombre como en roedores. La estereoespecificidad es muy estrecha, únicamente el 6aR, 10aR(-)- Δ^9 -THC poseen actividad farmacológica. La existencia de un receptor de cannabinoides supone, indirectamente, la existencia de ligandos endógenos: en 1992, MECHOULAM *et al.* han aislado de cerebro de cerdo una molécula, la anandamida, que se fija específicamente al receptor de THC. La anandamida, cuyo nombre se ha formado a partir del sánscrito *ananda* (placidez), es la etanolamida del ácido araquidónico (de aquí la denominación, frecuentemente utilizada, de eicosanoide cannabinomimético). Esta molécula ha suscitado, después de su caracterización, numerosos trabajos de farmacología molecular. Como consecuencia de ello, en los macrófagos de la zona marginal de la rata se ha caracterizado un segundo tipo de receptores de cannabinoides (CB2). Podrían desempeñar un papel inmunomodulador. Los cannabinoides interaccionan con receptores GABAérgicos y con distintos tipos de transmisión central.

La toxicidad aguda del THC es muy baja —no se conoce su dosis letal— y, como señala R. MECHOULAM*, «no existe ningún caso, cuya autenticidad se haya probado, de muerte de seres humanos provocada por THC o por cannabis».

* Mechoulam, R. (1984). Cannabis: le point sur les recherches, *Impact: science et société*, (UNESCO), nº 133, 23-35; sin embargo, el autor precisa que se ha podido observar en animal una mortalidad retardada (¿acumulación de THC?).

Efectos del consumo de cáñamo indiano

Los efectos del cáñamo sobre el comportamiento son los que mejor se conocen: se han descrito en obras médicas desde mediados del siglo XIX (Moreau de Tours, J. [1845]. *Du haschich et de l'aliénation mentale* — Etudes psychologiques) y de textos literarios (T. GAUTHIER, C. BAUDELAIRE*) que describen bien la alteración de las percepciones como consecuencia de la absorción del cáñamo. Los efectos físicos son mucho menos importantes (excepto en niños muy pequeños que a veces se intoxican involuntariamente: ingestión de colillas de porros, de fragmentos de resina, de dulces con hachís incorporado).

Manifestaciones agudas. Una toma aislada de THC (o de cáñamo indiano) provoca, a veces, algunas alteraciones somáticas, menores en la inmensa mayoría de los casos: conjuntivas congestionadas, sequedad bucal, taquicardia, aumento del apetito y, solo con dosis elevadas, hipotensión ortostática. De hecho, la intoxicación se manifiesta por alteraciones psíquicas. Extraordinariamente polimorfa esta intoxicación se caracteriza por comportamientos de inadaptación. El uso de cáñamo se traduce habitualmente por una sensación de bienestar embriagador, euforia o, por el contrario, sedación. Los consumidores atestiguan cambios en la percepción sensorial (distancia, forma, sonidos, colores, etc.) y temporal*. Se puede observar también una alteración de la memoria a corto plazo, lo que perturba la comunicación oral (frases cortas, palabra lenta, palabras e ideas fuera de lugar). La dosis, los antecedentes del sujeto y el contexto que lo rodea inciden directamente en la sintomatología observable. Al perturbar el THC la coordinación motora, la ingestión de cáñamo puede presentar ciertos peligros en la conducción de automóviles, en el pilotaje de aviones y en la utilización de máquinas.

Las alucinaciones inducidas por el cáñamo son poco frecuentes (dosis masivas, individuos psicóticos, etc.). Los síndromes de delirio con ansiedad, sentimiento de pánico y despersonalización son los más frecuentes, al menos en ciertos individuos y con dosis elevadas o con preparados con elevado contenido en THC. Las alucinacio-

* «Los objetos exteriores adquieren lentamente, de forma sucesiva, apariencias singulares; se deforman y se transforman. [...] Los sonidos se revisten de colores, y los colores de música. [...] En ocasiones llega un momento en que la personalidad desaparece, [...] la contemplación de los objetos exteriores os hace olvidar vuestra propia existencia, y os confundís con ellos. [...] Vuestra atención se detendrá durante mucho tiempo sobre las nubes azuladas que exhalan de vuestra pipa [...] Por un equívoco singular, por una especie de transposición o de equivocación intelectual, os sentiréis evaporar, y atribuiréis a vuestra pipa [...] la extraña facultad de fumarse. [...] Afortunadamente, esta interminable imaginación no ha durado más que un minuto [...] Pero otra corriente de ideas os transporta; os envolverá aún un minuto en su torbellino vital, y este otro minuto será otra eternidad. Porque las proporciones del tiempo y del ser están completamente perturbadas por la multitud e intensidad de las sensaciones y las ideas. Se diría que se viven varias vidas humanas en el espacio de una hora.» Y, más adelante: «Pero es necesario ver los resultados [...] el hachís aniquila [la voluntad], el hachís es un arma para el suicida [...] aísla [...] pertenece a la clase de placeres solitarios; está hecho para los miserables desocupados. [...] El hachís es inútil y peligroso.» Baudelaire, C. *Les paradis artificiels*, Garnier-Flammarion (1966), París. (Le poème du haschish, cap. III, pág. 47-48; ver también en: «Du vin et du hachish comparés comme moyens de multiplication de l'individualité», *ibid.*, IV, pág. 177 *sqq.*).

nes pueden revivirse, mucho después de la toma del producto: es el *flash back*, bien conocido en el caso de la LSD.

Manifestaciones crónicas. La utilización crónica del cáñamo induce alteraciones funcionales a nivel bronquial (el THC es broncodilatador). Se puede apreciar también, igual que en el caso del tabaco con el que se asocia a menudo, que la combustión de cáñamo produce sustancias cancerígenas. Los datos sobre la posibilidad de que el uso de cáñamo vaya unido a una disminución de las defensas inmunitarias son muy contradictorios y de interpretación delicada y no parece que se hayan confirmado por observación clínica. Parece comprobado que la utilización habitual induce trastornos de memoria que pueden persistir después de algunas semanas de abstinencia. No es infrecuente el desarrollo de un síndrome de «desmotivación», sobre todo en la adolescencia (apatía, retraimiento social, dificultades de concentración, etc.), pero la responsabilidad de este síndrome es controvertida: ¿el cáñamo es el origen de la «desmotivación»? o la utilización del cáñamo ¿es uno de los elementos del comportamiento de ciertos individuos desmotivados? En sujetos que consumen dosis muy elevadas y durante mucho tiempo se pueden observar manifestaciones psicóticas (síndrome de confusión).

Por otra parte se sabe que el THC disminuye la presión intraocular y aumenta la frecuencia cardiaca, pero este efecto se atenúa rápidamente cuando la utilización es crónica (tolerancia). La significación de las modificaciones de la secreción hormonal, estudiadas en animales y observadas en el hombre después del consumo de dosis altas, es discutida, sobre todo en el adulto.

Ensayos. Bajo este epígrafe se citarán brevemente los problemas ligados a la identificación del cáñamo. Aunque éstos se plantean frecuentemente al farmacéutico de oficina, es necesario subrayar que si bien la identificación morfológica es bastante sencilla, la realización y la interpretación de las CCF* de identificación del tipo químico no son tan fáciles y sin duda es conveniente aconsejar el envío de las muestras dudosas a un laboratorio especializado.

La muestra sospechosa puede estar constituida por fragmentos vegetales** más o menos troceados; generalmente cigarrillos que contienen diversos productos. Se buscarán fragmentos de hojas de color verde amarillento, tallos acanalados y ramificados, cañamones verdes o parduzcos según su grado de maduración: tallos y cañamones son totalmente anodinos pues carecen de THC. Se buscarán también fragmentos resinosos aglomerados marrones o verdosos, fragmentos de resina, etc. Después de una ligera contusión y montados en agua o potasa diluida, los fragmentos sospechosos se examinan al microscopio: se buscan los elementos característicos descritos anteriormente (cistolitos). Si bien este examen permite identificar el cáñamo indiano, no autoriza en ningún caso a pronunciarse sobre la toxicidad de la muestra. Es necesario un análisis químico.

* Que necesita una autorización para disponer de patrones. En el comercio se encuentran disponibles los kits de tests de identificación.

** Las planchas enteras (u otras formas compactadas) o el hachís líquido son muy característicos.

Algunos autores aconsejan completar el examen morfológico y microscópico de la muestra con una reacción coloreada: las reacciones conocidas son características de los cannabinoides no del THC lo que lleva a otros autores a pensar que dichas reacciones son inútiles (y peligrosas: algunas son positivas incluso con la nuez moscada o el café molido...).

Análisis por CCF. La CCF –sobre sílice– se efectúa después de extraer los cannabinoides con éter de petróleo. Se realiza en presencia de patrones (THC, CBD) y se revela, generalmente, con azul sólido B (di-*o*-anisidina tetrazolium); los diferentes cannabinoides se identifican por su R_f y por el color de las manchas: THC púrpura, CBD rojo anaranjado, CBN violeta, etc.

Valoración de los cannabinoides. Debe ser realizada en laboratorios especializados. Se recurre a las técnicas clásicas de CG, método capaz de precisar los contenidos respectivos de los diferentes cannabinoides, y por tanto de determinar la potencia tóxica real de la muestra: tipo «droga» con alto contenido en THC y desprovisto de CBD, tipo «fibra» pobre en THC y rico en CBD o tipo «intermedio». La CG puede ser efectuada directamente o después de la formación de derivados, lo que a veces es necesario cuando se investiga en medios biológicos (se ha recurrido también a métodos inmunológicos, a CLAR, CG/EM; (ver publicaciones y obras especializadas).

Empleos del cáñamo indiano. No existen –en Francia– empleos legales del cáñamo «droga». Por el contrario su uso ilícito está muy extendido. Es, y con mucho, el tóxico ilícito más consumido. Los principales productores de marihuana son Colombia, México, Estados Unidos, Islas Caribes, así como África central o el sudeste de Asia. Marruecos*, Líbano y los países del oeste de Asia (Afganistán, Pakistán) son los principales productores de hachís.

La intoxicación crónica por cáñamo ocasiona una débil dependencia física; la inducción de tolerancia, real, no parece ocasionar problemas en los consumidores «pequeños» o en los intermitentes (no se ha podido demostrar la existencia de tolerancia invertida, evocada durante cierto tiempo). La dependencia psicológica está muy unida a los antecedentes del consumidor. Las sobredosis (que pueden ser causadas por la calidad muy irregular de los productos disponibles) están marcadas esencialmente por un estado psicótico que evoluciona favorablemente de manera espontánea. La interrupción del consumo provoca a veces, sobre todo si éste es elevado y regular, un síndrome de abstinencia (ansiedad, irritabilidad, agitación y somnolencia alternativas, etc.) que cede rápidamente (3-4 días) y no necesita más que tratamiento sintomático. Estos síntomas tienen a veces origen psicosomático y producen en este caso una gran dependencia psíquica.

* La mayoría de los alijos decomisados en Francia se relacionan con hachís de origen marroquí. Este hachís con frecuencia se corta con alheña.

Cáñamo y terapéutica: potencialidades. Entre las numerosas posibilidades terapéuticas que presentan los cannabinoides, al menos una debe ser señalada: su actividad antiemética. Se basa en la constatación de la disminución de la emesis en cancerosos fumadores de «porros» tratados por quimioterapia; esto ha llevado a estudiar y explotar estas propiedades del THC así como la de los análogos sintéticos.

Los ensayos clínicos han confirmado la actividad significativa del THC por vía oral sobre los vómitos inducidos por la mayoría de los quimioterápicos (pero no con el cisplatino). Se comercializa como antiemético en Estados Unidos en cápsulas de 2,5, 5 y 10 mg en disolución en aceite de sésamo (Marinol®). El inconveniente del THC, reside en los efectos psíquicos inducidos, efectos que no existen con los antieméticos clásicos (ondansetrón, metoclopramida, domperidona, etc.). Se han desarrollado análogos estructurales, especialmente la nabilona y el levonantradol; se han ensayado con éxito en clínica pero a pesar de todo conservan efectos secundarios no despreciables.

Entre las demás posibilidades de los cannabinoides y de sus análogos estructurales, se señalarán sus propiedades antiglaucomatosas, antiasmáticas, anticonvulsivantes, espasmolíticas, analgésicas y orexígenas. La dificultad en esta serie de compuestos estriba en disociar estas actividades beneficiosas de la actividad psíquica central.

Utilización de las semillas. La riqueza en ácidos grasos esenciales del aceite contenido en las semillas ha conducido a algunos autores a proponer su empleo en alimentación (aceite para aliños), así como para la formulación de cosméticos.

La ingestión de aceite puede provocar trastornos digestivos y psicológicos. Experimentos de ingestión controlada han demostrado que se pueden detectar cannabinoides –en muy pequeñas cantidades– en la orina de consumidores de aceite o de semillas.

● LÚPULO, *Humulus lupulus*, Cannabaceae

La inflorescencia femenina desecada del lúpulo está inscrita en la 3ª edición de la Farmacopea europea (add. 1998). Es una droga utilizada en fitoterapia por sus virtudes «calmantes». Sus inflorescencias se utilizan sobre todo en cervecería, directamente pero también en forma de oleoresina extraída con dióxido de carbono supercrítico.

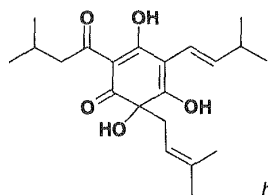
La planta, la droga. El lúpulo es una planta herbácea grande dioica, vivaz, con hojas tri-pentalobuladas, con flores femeninas agrupadas en racimos comúnmente llamados «conos» o «estróbilos». Espontánea en los setos y lindes de los bosques de Europa y de América del norte, es una especie ampliamente cultivada.

El «cono», amarillo verdoso, ovoide, está formado por numerosas brácteas y bracteolas ovales, sesiles, membranosas, que se recubren unas a otras. La base de las brácteas y el repliegue induvial está recubierto por pequeñas glándulas con oleoresina amarillo anaranjado que aparecen en forma de pequeños granitos rojo anaranjado, el lupulino.

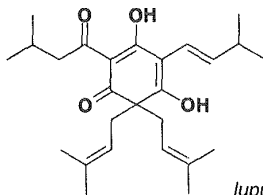
Composición química. La droga contiene flavonoides: rutósido, quercitrósido, astragalósido y además una chalcona y una flavanona isopreniladas, xantohumol e isoxantohumol. Su hidrodestilación proporciona de 3 a 10 ml/kg de aceite esencial.

Dicho aceite está constituido principalmente por hidrocarburos mono- y sesquiterpénicos (β -mirceno, humuleno, cariofileno). Contiene también compuestos oxigenados y 2-metil-but-3-en-2-ol, su contenido es tanto mayor cuanto más prolongado sea su almacenamiento.

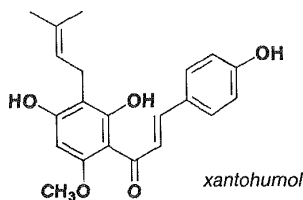
Los compuestos responsables del sabor amargo característico del lúpulo son los derivados prenilados de un 1-acil-floroglucinol: lupulona, humulona y derivados relacionados. Su contenido, superior al 15%, puede llegar a alcanzar un 30%.



humulona



lupulona



xanthohumol



metilbutenol

Ensayos. La droga, identificada por su morfología y, después de pulverizada, por un análisis microscópico: presencia de pelos glandulosos amarillo anaranjado cuya base bicelular y biseriada, está coronada por una copa de 150-250 μm de diámetro; su cutícula está despegada y distendida por la secreción de oleoresina acumulada. La identidad se confirma por la CCF de un extracto metanólico al 70% que revela la presencia de chalcona y floroglucinoles (revelando con fosfotungstomolibdato). El cono de lúpulo debe contener como mínimo un 25% de materias extraíbles por alcohol al 70%.

Acción farmacológica y empleos. Aunque se admite por numerosos autores la actividad sedante de los preparados de lúpulo, todavía continúa siendo un misterio la naturaleza de las sustancias activas; se sabe únicamente que el metilbutenol induce en el animal narcosis (ratón) y disminución de la motilidad (rata). Se conoce mejor el origen de la actividad bactericida: ésta se debe a los ceto-enoles floroglucínicos. En cuanto a las propiedades estrogénicas que la tradición atribuye a los conos, la experimentación animal no ha permitido ponerlas de manifiesto.

Aunque tradicionalmente se vienen utilizando los fitomedicamentos a base de inflorescencias femeninas de lúpulo para estimular el apetito, reivindican sobre todo la siguiente indicación: tradicionalmente empleados en el tratamiento sintomático de los estados neurotóxicos de adultos y niños, principalmente en caso de trastornos menores del sueño [Note Expl., 1998]. La droga es muy poco utilizada en Francia.

En Alemania, es un sedante que, según la Comisión E, se utiliza en casos de insomnio, de estados de ansiedad, de nerviosismo.

● **KÁMALA,**

Mallotus philippinensis (Lamk.) Muell.Arg., Euphorbiaceae

Esta especie es un árbol pequeño que se extiende desde la India y Sri Lanka al sur de China y Malasia. Sus frutos están recubiertos por glándulas globulosas con resina roja y pelos unicelulares que en otros tiempos eran recogidos por vareo o agitándolos en agua; se utilizaban para teñir la seda; las semillas proporcionan un aceite inestable que se polimeriza rápidamente. El principio colorante –la rotlerina– es un derivado del floroglucinol dotado de propiedades tenífugas. Se observará que la estructura de esta molécula está estrechamente relacionada con la de otros floroglucinoles que se encuentran en las inflorescencias del couso, Rosaceae etíope antihelmíntica (*Hagenia abyssinica* Gmelin) o en el rizoma de helecho macho (*Dryopteris filix-mas* (L.) Schott str. s., otras formas e híbridos), droga que en la actualidad ha caído en desuso pero que durante mucho tiempo ha sido utilizada como nematocida y tenicida. La eficacia de esta droga que se ha utilizado durante mucho tiempo en la medicina veterinaria occidental y que todavía se utiliza en la India y Pakistán ha sido comprobada experimentalmente hace poco tiempo en cabras infestadas por cestodos. Su actividad (375 mg/kg de polvo de fruto desecado) es comparable al de las moléculas de síntesis que se prescriben habitualmente.

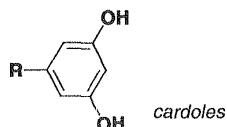
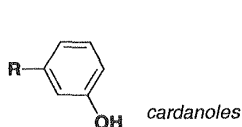
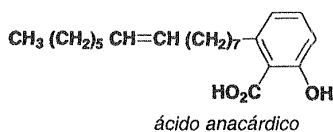
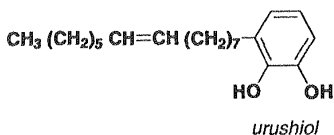
Otros compuestos fenólicos

Anacardiaceae alergizantes: ZUMAQUES

Plantas típicamente norteamericanas del género *Toxicodendron* Miller (= *Rhus* L.) los zumasques son árboles o arbustos, a menudo trepadores. El «*poison ivy*» o «hiedra envenenada» (= *T. radicans* [L.] Kuntze), el «*poison sumac*» (= *T. vernix* [L.] Kuntze) o también los «*poison oak*» (= *T. diversilobum* [Torr. & Gray] Greene y *T. quercifolium* [Michx.] Greene) son especies comunes en Estados Unidos. Plantean auténticos problemas, más del 50 % de la población es sensible a la acción de los compuestos fenólicos que contiene el zumo que exudan estas plantas cuando se lesionan.

Estos fenoles –generalmente se habla de urushiol– son difenoles sustituidos por una cadena alifática de 15 o 17 átomos de carbono más o menos insaturada (1-3 dobles enlaces). Oxidados a quinonas, se fijan de forma covalente a las proteínas para formar un complejo antigénico. El contacto con la planta fresca produce dermatitis severas y extendidas con formación de vesículas. Manos y ropas, objetos y animales domésticos diseminan los fenoles que quedan intactos (y activos) varios meses.

Especímenes de zumasques se han introducido en Europa donde pueden causar los mismos problemas (felizmente, poco frecuentes). Otra especie introducida en nuestras regiones por su valor decorativo –zumaque de Virginia, *R. typhina* L.– parece inofen-



siva; igual ocurre con el falso pimentero (*Schinus molle* L.) y el árbol de la peluca (*Cotinus coggygria* Scop.).

Especies cercanas constituyen los «árboles de laca» (ej.: *T. vernicifluum* [Stokes] Barkley). Una oxidasa, la lacasa, transforma el zumo obtenido por incisión en una laca negruzca, utilizada tradicionalmente en Oriente en la manufactura de diversos objetos. El zumo de estas especies, *kiurushi* (de ahí «urushiol»), contiene compuestos del mismo tipo que los demás *Toxicodendron* lo que explica las dermatitis descritas en ciertas personas después de manipular o estar en contacto con la laca u objetos de madera lacada.

Señalemos que las dermatitis provocadas por el aceite cáustico del pericarpio de la nuez de caoba (*Anacardium occidentale* L., Anacardiaceae) o por el de los mangos (*Mangifera indica* L., Anacardiaceae) se deben a alquenilfenoles de estructura semejante.

BIBLIOGRAFÍA

Cannabis

Musty, R.E., Reggio, P. et Consroe, P. (1995). A Review of Recent Advances in Cannabinoid Research and the 1994 International Symposium on Cannabis and the Cannabinoids, *Life Sciences*, **23-24**, 1933-1940 (et l'ensemble des articles des n° 23/24).

Richard, D. et Senon, J.-L. (1995). Le cannabis. Revue bibliographique générale, *Toxibase*, (1), 1-25.

Pour des mises au point récentes sur les récepteurs aux cannabinoïdes et l'anandamide, voir

Axelrod, J. et Felder, C.C. (1998). Cannabinoid Receptors and their Endogenous Agonist, Anandamide, *Neurochem. Res.*, **23**, 575-581.

Felder, C.C. et Glass, M. (1998). Cannabinoid Receptors and their Endogenous Agonists, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **38**, 179-200.

Cáñamo indiano y terapéutica

BMA (1997) Therapeutic Uses of Cannabis, Harwood Academic Publishers, Amsterdam.

Grinspoon, L. et Bakalar, J.B. (1995). Marihuana as Medicine - A Plea for Reconsideration, *JAMA*, **273**, 1875-1876.

Petit, F. et Imperato, A. (1998). The Therapeutic Applications of Cannabinoid Agonists and Antagonists, *Emerging Drugs*, **3**, 39-53.

Voth, E.A. et Schwartz, R.H. (1997). Medicinal Applications of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Marijuana, *Ann. Intern. Med.*, **126**, 791-798.

100

100

Introducción: generalidades biogenéticas

Elaborados a partir de los mismos precursores, terpenoides y esteroides constituyen sin duda, el más amplio conjunto conocido de metabolitos secundarios de los vegetales. La inmensa mayoría de los terpenos son específicos del reino vegetal, pero se pueden encontrar en los animales: feromonas y hormonas juveniles sesquiterpénicas de los Insectos, diterpenos de organismos marinos (Celentéreos, Espongiarios). Igualmente, los triterpenos son específicos del reino vegetal. Los esteroides *vegetales*, como los triterpenos, proceden –*vía* escualeno– del mevalonato: el mecanismo de su formación es ligeramente diferente de aquel que da lugar a los triterpenos y, casi siempre, su estructura «demuestra» su especificidad vegetal: cardiotónicos cardenólidos, alcalinas esteroidicas, saponósidos, fitosteroles.

Todos los terpenos y los esteroides tienen en común que se pueden considerar formados por la unión de un número entero de unidades pentacarbonadas ramificadas derivadas del 2-metilbutadieno: ya, en 1887, O. Wallach consideraba que los terpenos debían estar constituidos a partir de unidades isoprenicas y, algunas decenas de años más tarde (1953), Ruzicka, después de más de treinta años consagrado al estudio de los terpenos, transformaba esta hipótesis en una regla general cuyo principio ha sido, después, confirmado experimentalmente.

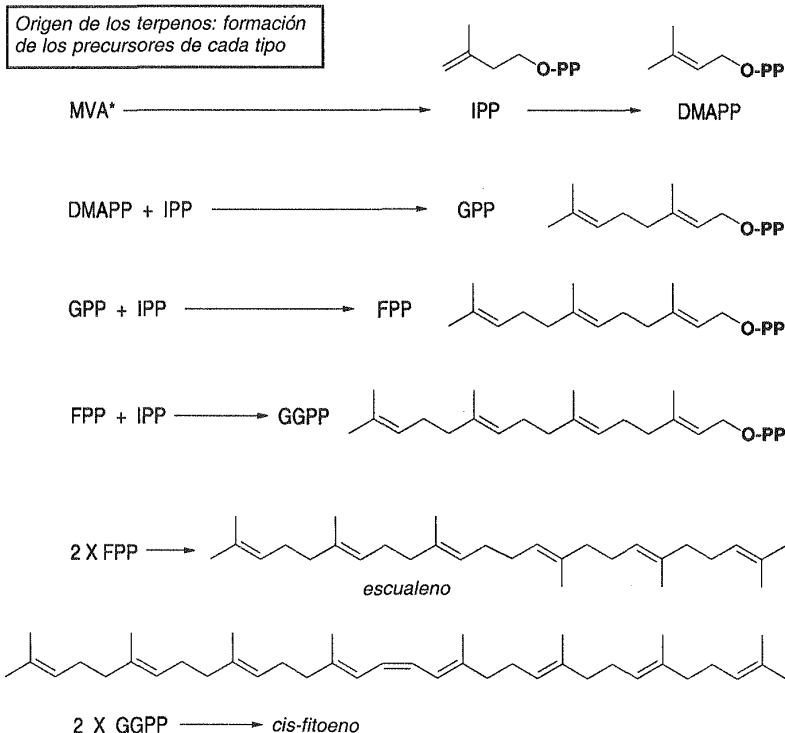
Cada grupo de terpenos es el resultado de la condensación «cabeza-cola» de un número variable de unidades isoprenicas.

Esta regla formal (el propio isopreno no interviene en la biogénesis), postula que la diversidad estructural no es más que aparente: *en cada grupo de terpenos, un único*

precursor conduce a los diferentes constituyentes conocidos por una sucesión de reacciones clásicas (ciclaciones, funcionalizaciones, reagrupamientos).

Los precursores de los principales tipos de terpenos, formados mediante reacciones catalizadas por enzimas, son los *ésteres pirofosfóricos de alcoholes en $(C_5)_n$* , formados por la adición secuencial de una unidad en C_5 , el pirofosfato de isopentenilo (IPP) sobre una molécula éster, un pirofosfato de prenol alílico, siendo el primer término de la serie el pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP):

- geranilpirofosfato (GPP), precursor de los monoterpenos en C_{10} ;
- farnesilpirofosfato (FPP), precursor de los sesquiterpenos en C_{15} ;
- geranilgeranilpirofosfato (GGPP), precursor de los diterpenos en C_{20} ;
- geranilfarnesilpirofosfato (GFPP), precursor de los sesterterpenos en C_{25} ;
- la formación de triterpenos en C_{30} (e indirectamente de los esteroides) y de los carotenos en C_{40} no escapa totalmente a la regla: provienen del escualeno y del fitoeno,



*MVA = ácido mevalónico; IPP = isopentenilpirofosfato; DMAPP = dimetilalilpirofosfato; FPP = farnesilpirofosfato; GPP = geranilpirofosfato; GGPP = geranilgeranilpirofosfato.

dos hidrocarburos resultantes del acoplamiento reductor de dos unidades de FPP ($2 \times C_{15} = C_{30}$) y de dos unidades de GGPP ($2 \times C_{20} = C_{40}$), respectivamente;

- en el caso de los poliprenos (caucho y compuestos semejantes) la adición de unidades en C_5 se repite un gran número de veces.

En un número reducido de casos, la regla isoprénica no parece ser respetada: los monoterpenos «irregulares» (ácido pirétrico, santolinatrieno) son producto del acoplamiento de dos DMAPP según un mecanismo análogo al que da lugar a triterpenos y carotenos.

Aunque a primera vista las estructuras esteroídicas no parecen obedecer a esta regla isoprénica, un examen detallado de su estructura y de su biogénesis, muestra que no es así y que una serie de degradaciones y de reagrupamientos del esqueleto triterpénico es el origen de estas aparentes anomalías. Lo mismo ocurre para compuestos muy degradados como los limonoides o los cuasinoides.

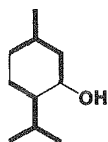
Si bien las estructuras «hemiterpénicas» (en C_5) son casi excepcionales en la naturaleza (hidrocarburos volátiles, alcoholes libres y glicosilados), el elemento isoprénico, por el contrario, interviene frecuentemente en la elaboración de la estructura de gran número de metabolitos secundarios llamados de origen mixto: esto es consecuencia de la reactividad del DMAPP, eficaz agente alquilante. Lo mismo se observa en los polifenoles: cumarinas como el bergapteno, isoflavonoides como la rotenona, naftoquinonas como la sikonina. Igualmente ocurre con determinados alcaloides: la unidad en C_5 se observa en algunos alcaloides de las Cactaceae (ej.: lofocereína), se encuentra también en el ciclo furánico o piránico que caracteriza diversas quinoleínas de las Rutaceae y, aunque a primera vista es poco aparente, está presente en el núcleo de la ergolina (alcaloides del cornezuelo de centeno). A continuación se presentarán ejemplos de estructuras que permiten «visualizar» el encadenamiento pentacarbonado.

La diversidad de los metabolitos terpénicos naturales nos llevará a considerar la presentación de las reacciones y mecanismos que justifican la existencia de los principales esqueletos, a medida que la estructura y la distribución de éstos vaya siendo descrita en los diferentes capítulos que constituyen esta parte de la obra:

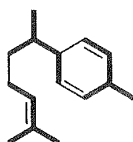
- monoterpenos regulares (aceites esenciales, oleorresinas, iridoides);
- monoterpenos irregulares (piretrinas);
- sesquiterpenos (aceites esenciales, lactonas sesquiterpénicas);
- diterpenos;
- triterpenos y esteroides (saponósidos, heterósidos cardiotónicos, fitosteroles, triterpenos modificados);
- carotenos;
- poliisoprenos.

Por el contrario, insistiremos en este punto, en las tres secuencias de reacciones fundamentales que justifican la existencia de todos los terpenos y esteroides:

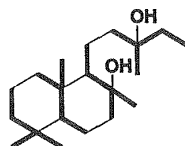
- formación de las unidades reactivas en C_5 a partir del acetato, *vía* mevalonato;
- acoplamiento *cabeza-cola* de las unidades isoprénicas implicadas en la formación de los mono-, sesqui-, di-, sester-, y politerpenos;



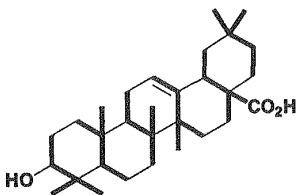
mentol



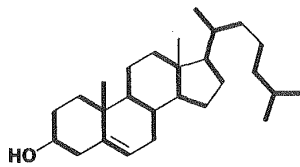
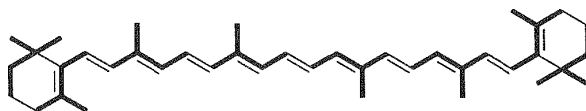
zingibereno



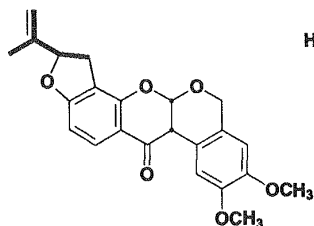
esclareol



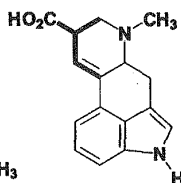
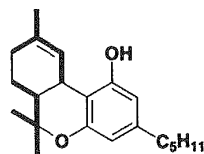
ácido oleanólico

colesterol
(eliminación y migración de metilos)

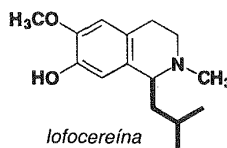
β-caroteno



rotenona

ácido
lisérgico

tetrahidrocannabinol



lofocereína

Evidencia de las unidades «isoprenicas»
en los terpenos y metabolitos mixtos

– acoplamiento *cola-cola* de las unidades en C_{15} y en C_{20} que permiten la formación de los precursores de los triterpenos (escualeno) y carotenos (fitoeno).

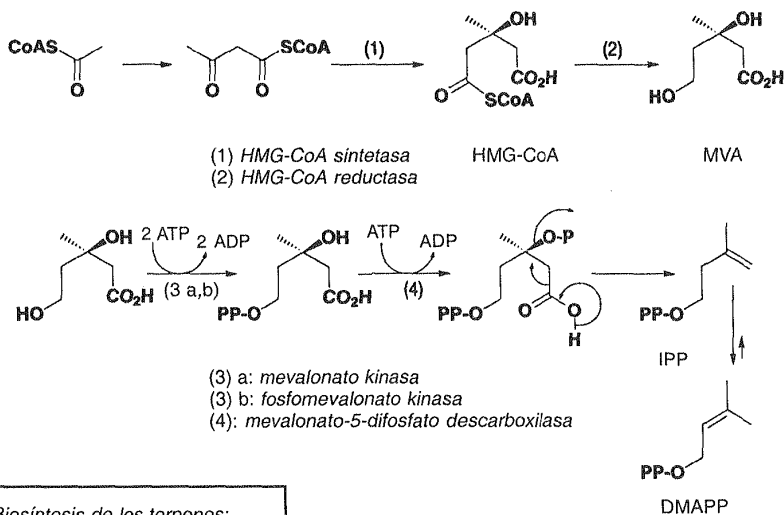
Excepto estas tres secuencias de capital importancia, el resto de la biosíntesis se interpretará fácilmente como una continuación de reacciones muy clásicas: formación de iones carbonio por solvolisis de pirofosfatos alílicos, aperturas de epóxidos, protonación de dobles enlaces, ciclaciones electrófilas, reagrupamientos de tipo Wagner-Meerwein, etc.

1. ORIGEN DE LAS UNIDADES EN C₅

A. Vía del mevalonato

Inicialmente, el marcado con isótopos permitió demostrar que el esqueleto carbonado de los terpenos provenía del acetato. Posteriormente, se demostró que el ácido mevalónico era el precursor universal de estos compuestos. La etapa inicial del proceso implica la condensación de los tioéteres del ácido acético: formación del aceto-acetato (Claisen) y condensación (aldólica) de éste con una molécula de acetilcoenzima A; la reacción está catalizada por un enzima, hidroximetilglutarilcoenzima A sintetasa. Otro enzima, hidroximetilglutarilcoenzima A reductasa, efectúa la reducción NADPH dependiente del 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA), a ácido 3*R*-mevalónico (MVA) (se ha comprobado que el otro isómero de este ácido no se incorpora).

La conversión del ácido mevalónico en estructuras hemiterpénicas comienza con una doble fosforilación. Una nueva fosforilación permite introducir un importante grupo de partida —el grupo pirofosfato— cuya eliminación permitirá la descarboxilación: la mevalonato-5-difosfato descarboxilasa induce la formación del pirofosfato de isopentenilo (IPP).



Biosíntesis de los terpenos:
1— origen de las unidades en C₅

El isopentenilpirofosfato se isomeriza mediante la isopentenildifosfato Δ -isomerasa en dimetilalilpirofosfato (DMAPP). El reagrupamiento alílico 1,3 implica la adición de un protón del medio, eliminación del protón *pro*-2*R*. Este DMAPP es altamente



Rosmarinus officinalis L.

reactivo: puede sufrir un ataque nucleófilo en C-1 con salida concomitante del grupo pirofosfato; el ataque puede ser debido a una molécula de IPP (*vide infra*) o de cualquier molécula reactiva (de ahí la existencia de metabolitos «mixtos» C- u O-alquilados mencionados anteriormente).

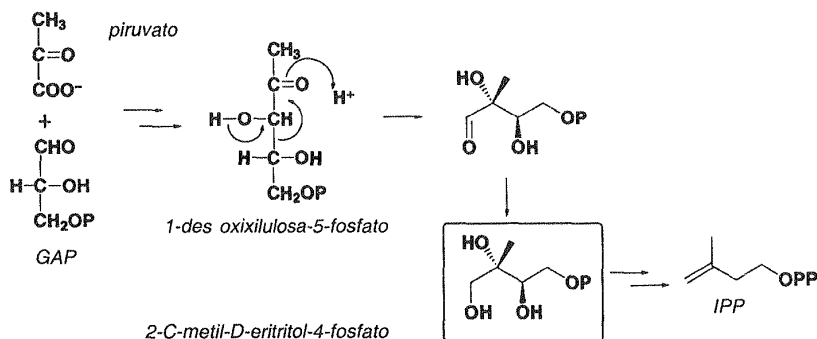
B. Otra vía de formación de IPP (GAP/piruvato)

La demostración, a finales de los años ochenta, de que bacterias (*Rhodospseudomonas* spp., *Methylobacterium* spp.) elaboraban a partir de precursores marcados hopanoides (*i.e.* triterpenos) cuyo marcaje no correspondía al marcaje teórico esperado, ha llevado a la elucidación, en diversas bacterias y en un alga verde (*Scenedesmus obliquus*), de las principales etapas de una nueva vía de biosíntesis del isopentenilpirofosfato (IPP). Se ha demostrado asimismo que esta vía conduce, en los plástidos de los vegetales superiores (*Daucus*, *Lemna*, *Hordeum*), a los poliprenoles (plastoquinona, carotenoides, fitoles).

Esta nueva vía (GAP/piruvato) comprende la siguiente secuencia de reacciones:

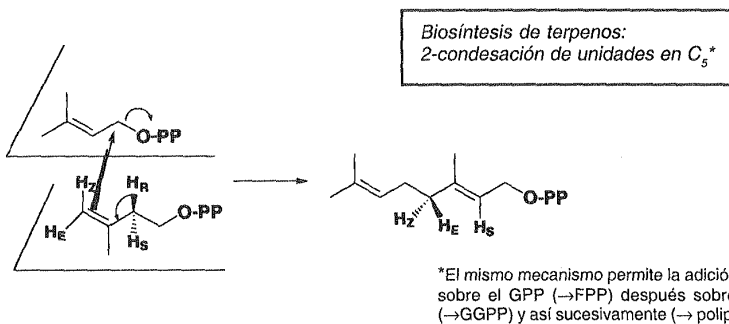
- condensación de una unidad dicarbonada procedente de la descarboxilación de una molécula de piruvato sobre el carbono del grupo carbonilo del fosfato de gliceraldehído (GAP);
- transposición y reducción del primer intermediario en C₅, el 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato, para formar el 2-C-metil-D-eritritol-4-fosfato, probable precursor del IPP.

Muy recientemente, otros estudios (RMN ¹³C) de incorporación de elementos marcados de diferente forma al ¹³C han demostrado que el mevalonato no era el precursor del ginkgólido A del *Ginkgo biloba* y de la taxayunanina C del *Taxus chinensis*, de los monoterpénos de la *Mentha piperita* o también de la marrubiína del *Marrubium vulgare*. Aunque no se haya establecido formalmente en la totalidad de estos ejemplos, la vía del 1-desoxi-D-xilulosa podría no ser excepcional en la naturaleza.



2. ACOPLAMIENTO CABEZA-COLA DE LAS UNIDADES ISOPRÉNICAS

La adición del DMAPP sobre el doble enlace del IPP se cataliza por una preniltransferasa, la GPP-sintetasa; la reacción implica la ionización del pirofosfato de alilo y la salida del grupo pirofosfato que permite el ataque electrofílico simultáneo y estereoselectivo del carbocatión alílico formado sobre el doble enlace del pirofosfato de isopentenilo (en la cara *si-si*). La condensación va acompañada de la eliminación de un protón H *pro-2R* del IPP.

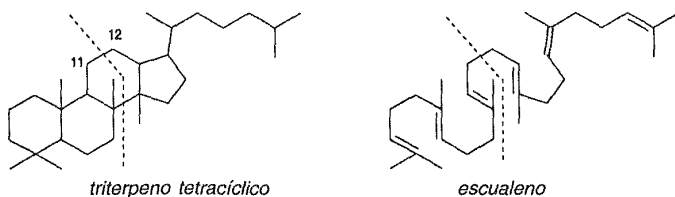


La misma reacción de prenilación puede continuar: la adición del GPP sobre un IPP lleva al farnesilpirofosfato (FPP) y así sucesivamente para formar la serie de pirofosfatos de prenoles alílicos homólogos. La elongación está catalizada por preniltransferasas, algunas de las cuales son específicas para una longitud de cadena determinada.

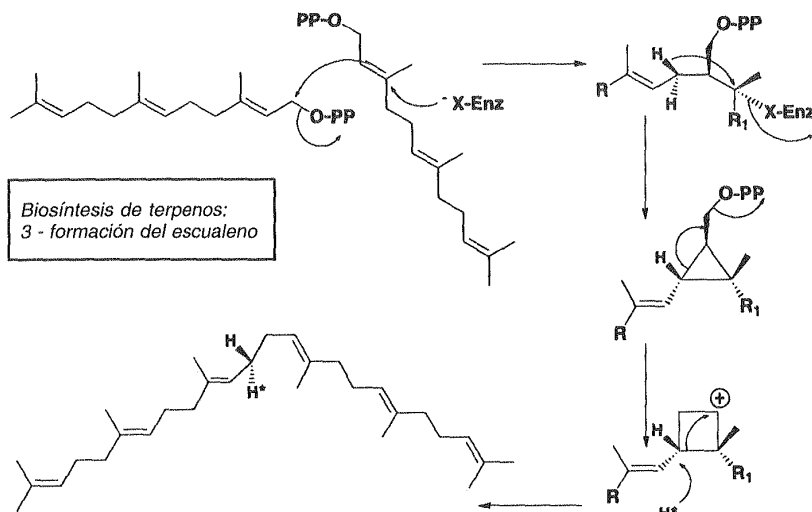
3. ACOPLAMIENTO COLA-COLA DE LAS UNIDADES EN C₁₅ Y EN C₂₀

Si se considera la estructura de los triterpenos, parece que existe una simetría alrededor del enlace C-11-C-12 y se ve que estas moléculas pueden ser producto de precursores como el escualeno, hidrocarburo en C₃₀ aislado inicialmente a partir de hígado de escualo y que, como en el caso de los triterpenos, parece corresponder a una «duplicación» del pirofosfato de farnesilo.

El mecanismo de este acoplamiento «cola-cola» se ha elucidado tardíamente con el aislamiento de otro intermediario, el pirofosfato de prescualeno. La estructura



ciclopropánica de este último, permite pensar que el enlace C-2-C-3 de un FPP es alquilado por otra molécula de FPP y que la eliminación de un protón conduce a la formación del ciclopropano (ver a continuación). Si el medio es deficiente en NADPH, se acumula pirofosfato de escualeno; en caso contrario se reagrupa en escualeno, sin duda por intermedio de un carbocatión ciclopropánico. Un mecanismo idéntico explica la formación de fitoeno, precursor de los carotenos (duplicación del GGPP).



3. BIBLIOGRAFÍA

- Duvold, T., Bravo, J.-M., Pale-Grosdemange, C. et Rohmer, M. (1997). Biosynthesis of 2-C-Methyl-D-erythritol, a Putative C_5 Intermediate in the Mevalonate Independent Pathway for Isoprenoid Biosynthesis, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4769-4772.
- Eisenreich, W., Sagner, S., Zenk, M.H. et Bacher, A. (1997). Monoterpenoid Essential Oils are not of Mevalonoid Origin, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3889-3892.
- Knöss, W., Reuter, B. et Zapp, J. (1997). Biosynthesis of the Labdane Diterpene Marrubiin in *Marrubium vulgare* via a Non-mevalonate Pathway, *Biochem. J.*, **326**, 449-454.
- Rohmer, M., Knani, M., Simonin, P., Sutter, B. et Sahn, H. (1993). Isoprenoid Biosynthesis in Bacteria : a Novel Pathway for the Early Steps Leading to Isopentenyl Diphosphate, *Biochem. J.*, **295**, 517-524.
- Schwender, J., Seemann, M., Lichtenthaler, H.K. et Rohmer, M. (1996). Biosynthesis of Isoprenoids (Carotenoids, Sterols, Prenyl Side-chains of Chlorophylls and Plastoquinone) via a Novel Pyruvate/Glyceraldehyde-3-phosphate Non-mevalonate Pathway in the Green Alga *Scenedesmus obliquus*, *Biochem. J.*, **316**, 73-80.
- Schwender, J., Zeidler, J., Gröner, R., Müller, C., Focke, M., Braun, S., Lichtenthaler, F.W. et Lichtenthaler, H.K. (1997). Incorporation of 1-deoxy-D-xylulose into Isoprene and Phytol by Higher Plants and Algae, *FEBS Letters*, **414**, 129-134.

Monoterpenos

1. Introducción	467
2. Estructura	468
3. Origen biosintético	469
A. Monoterpenos regulares	469
B. Monoterpenos irregulares	471
C. Iridoides	472
D. Drogas que contienen monoterpenos, peonía	472
4. Bibliografía (ver al final de sesquiterpenos)	472

1. INTRODUCCIÓN

Los monoterpenos son los constituyentes más sencillos de la serie de los terpenos (con excepción de los hemiterpenos, poco frecuentes), son el resultado del acoplamiento de dos unidades «isoprénicas». Se conocen más de mil: con estructura «regular», son los constituyentes más frecuentes de los aceites esenciales; con estructura «irregular», participan en la formación de las piretrinas y en la composición de algunos aceites esenciales de las Asteraceae; ciclados en metilciclopentanos constituyen los iridoides. La mayoría de los monoterpenoides se encuentran en forma libre (*cf.* aceites esenciales) pero, desde hace algunos años, se caracterizan con bastante frecuencia estructuras heterosídicas (se conocen en la melisa, el hisopo^{*(pág. 468)}). Por el contrario, en el caso particular de los iridoides, las formas heterosídicas son las habituales.

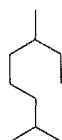
Excepcionales en el reino animal (salvo en algunos insectos), raros en los hongos, se encuentran en forma halogenada en las algas y están ampliamente distribuidos en los vegetales superiores, sobre todo en determinados órdenes o familias: aceites esenciales de las Lamiales, Asterales, Laurales, etc., iridoides de las Gentianales, Scrophulariales, Cornales, etc.

Se presentan en este apartado únicamente algunas generalidades estructurales y biosintéticas, para intentar delimitar la noción de monoterpeno en su globalidad. Por el contrario, los métodos de obtención, las propiedades físico-químicas, biológicas y farmacológicas, los procesos de control así como las implicaciones terapéuticas o económicas se diferencian enormemente. Consideraremos por tanto, sucesivamente:

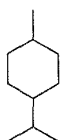
- aceites esenciales y oleoresinas;
- monoterpenos irregulares (piretrinas insecticidas);
- iridoides.

2. ESTRUCTURA

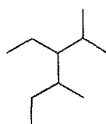
Aunque se conocen unos cuarenta esqueletos monoterpénicos, la mayor parte de las estructuras descritas se relacionan con un pequeño número de encadenamientos básicos procedentes del acoplamiento *cabeza-cola* de dos unidades C_5 dando GPP (pirofosfato de geranilo, ver introducción general) y que pueden ser:



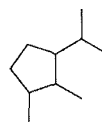
mircano



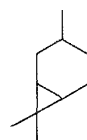
p-mentano



seco-iridano



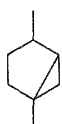
iridano



carano



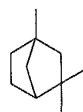
pinano



tuyano



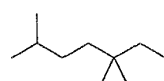
bornano



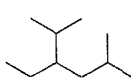
fenchano



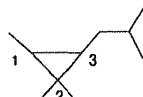
isocanfano



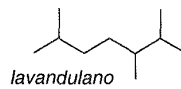
artemisano



santolinano



crisantemano



lavandulano

Principales esqueletos
monoterpénicos

* Los de los frutos son también objeto de investigaciones: desempeñan un importante papel como precursores del aroma (melocotón, uvas, cereza, frambuesa) ver, *inter alia*, Krammer, G., Winterhalter, P., Schwab, M. y Schreier, P. (1991). Glycosidically Bound Aroma Compounds in the Fruits of *Prunus* Species: Apricot (*P. armeniaca*, L.), Peach (*P. persica*, L.), Yellow Plum (*P. domestica*, L. ssp. *syriaca*), *J. Agric. Food. Chem.*, **39**, 778-781 y ref. citadas.

- acíclicos (mircano o 2,6-dimetiloctano, secoiridano);
- monocíclicos (*p*-mentano, iridano, etc.);
- bi- y tricíclicos (carano, pinano, bornano, tuyano, etc.).

Junto a estos monoterpenos «regulares» se conoce un número no despreciable de estructuras irregulares que provienen:

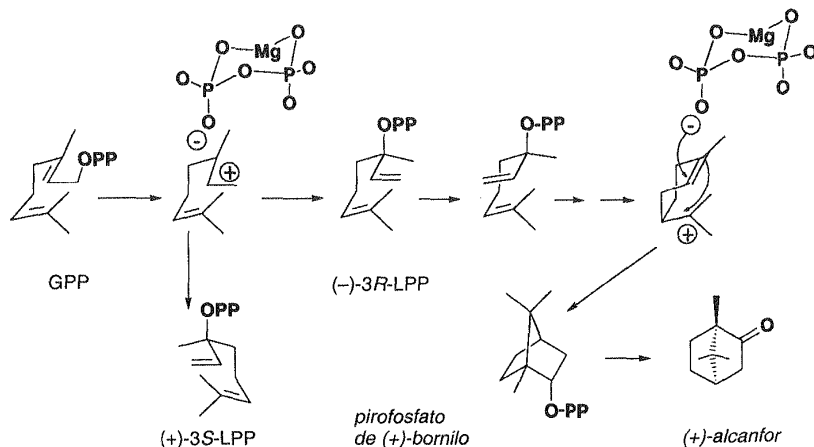
- bien de un reagrupamiento de precursores «regulares»: caso del isocanfano o del fenchano, productos del reagrupamiento del pinano y del bornano;
- bien de una biogénesis no convencional: caso de los derivados que proceden directamente del pirofosfato de crisantemilo (crisantemano) o de su reagrupamiento (artemisano, santolinano, lavandulano, rostockano).

3. ORIGEN BIOSINTÉTICO

A. Monoterpenos regulares

La formación del GPP se ha expuesto en el capítulo precedente. Es el punto de partida para la formación de los monoterpenos regulares. Aunque es evidente la formación de alcoholes y de hidrocarburos acíclicos a partir del GPP, la de los monoterpenos cíclicos implica formalmente el ataque nucleofílico intramolecular del C-1 del catión nerilo por el doble enlace distal, ataque que conduce a la formación del catión intermediario α -terpinilo.

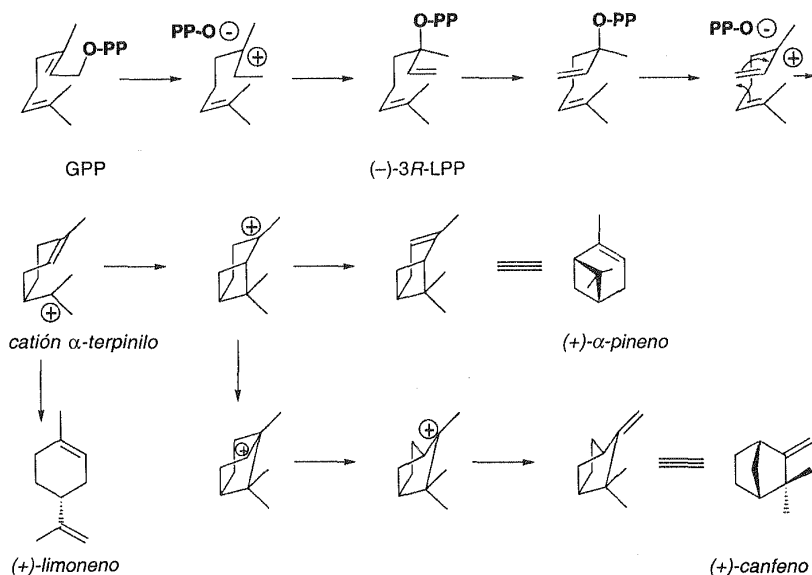
De hecho, la experiencia demuestra que la reacción se desarrolla sin que aparezca en el medio el intermediario nerilo o linalilo libres: actualmente se ha demostrado que en la formación de los compuestos mono- y bicíclicos a partir del GPP, intervienen monoterpeno ciclasas que actúan según un mecanismo de isomerización-ciclación. Durante este mecanismo en primer lugar el pirofosfato de geranilo se ioniza en un par



de iones, siendo catalizada probablemente la reacción por un catión metálico divalente (Mn^{2+} o Mg^{2+}). El catión alílico se isomeriza a continuación en (3*R*)- o (3*S*)-pirofosfato de linalilo (LPP) que queda ligado y que, tras rotación alrededor del enlace C-2 - C-3 (*i.e.* paso a la forma *cisoide*), se ioniza de nuevo y se cicla para dar el catión (4*R*)- o (4*S*)- α -terpinilo. La mayor parte de las ciclasas conocidas también son capaces de catalizar la formación de los hidrocarburos y de forma estereoespecífica (*ej.*: (4*S*)-(-)limoneno en *Mentha spicata*, (4*R*)-(+)-limoneno en *Citrus sinensis*).

El esquema que se presenta a continuación, ilustra la capacidad del catión α -terpinilo para conducir por *vía* de ciclaciones adicionales sobre el doble enlace ciclohexenílico residual, los desplazamientos del protón y otros reagrupamientos clásicos (tipo Wagner-Meerwein) a los principales esqueletos monoterpénicos. El estudio de un caso particular, como el de la biosíntesis del (+)-alcanfor (en salvia oficial) o del (-)-alcanfor (en tanacet o romero) muestra que el GPP se convierte en LPP, después en pirofosfato de bornilo *vía* el catión α -terpinilo; posteriormente, el borneol formado por hidrólisis del éster pirofosfórico se oxida (deshidrogenasa del NAD).

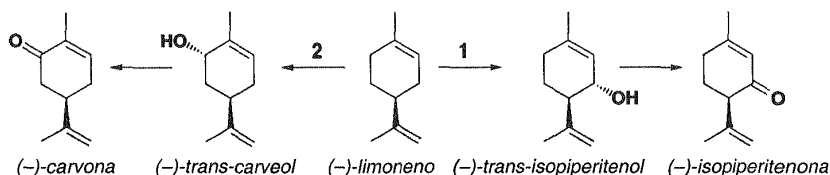
Las reacciones (ciclaciones-reagrupamientos) terminan bien con la pérdida de un protón y por tanto formación de hidrocarburos, o bien por adición de un nucleófilo como puede ser el agua y por tanto formación de un alcohol.



Conversión del GPP en LPP
Formación del catión α -terpinilo y de los principales esqueletos monoterpénicos.

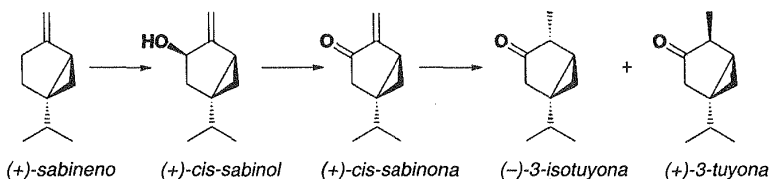
Únicamente se representa aquí la serie formada a partir del (-)-3*R*-LPP (pinenoclasa I). De igual forma, la pinenoclasa II induce, a partir del (+)-3*S*-LPP, la formación de (-)- α -pineno, (-)- β -pineno, (-)-limoneno, (-)-canfeno...

Aparte del caso de los alcoholes formados por captura de carbocationes por el agua, la introducción del oxígeno, raramente es coincidente con la ciclación: los numerosos derivados oxigenados descritos se forman generalmente a partir de hidrocarburos por reacciones de oxidación, catalizadas por oxidasas clásicas, según un esquema que parece bastante general: hidroxilación alílica, oxidación del alcohol a la cetona α,β -insaturada correspondiente y posible reducción del doble enlace conjugado. Parece ser que los enzimas implicados en estos esquemas de reacciones son, frecuentemente, específicos. Así, en *Mentha piperita*, el (-)-limoneno se hidroxila a (-)-*trans*-isopiperitenol, éste se oxida a (-)-isopiperitenona y una primera reducción conduce a la (+)-*cis*-pulegona. Posteriormente, isomerización y reducciones conducirán a la (-)-mentona y a los mentoles. En *Mentha spicata* la reacción es del mismo tipo, pero la regioespecificidad es diferente: la hidroxilación conduce al (-)-*trans*-carveol, que se oxida a continuación a (-)-carvona (que puede reducirse más tarde en una pequeña proporción). Un mecanismo idéntico explica la formación de (+)-*cis*-sabinol y de (+)-sabinona a partir del (+)-sabineno; la reducción estereoselectiva de la (+)-sabinona da lugar a continuación a la (+)-3-tuyona o a la (-)-3-isotuyona.



Oxidación de los monoterpenos:
hidroxilación alílica y oxidación
en cetona α,β -insaturada

Caso de las mentas: ejemplo de regioselectividad
1 = *Mentha piperita*
2 = *Mentha spicata*



Otro ejemplo: formación de las tuyonas

B. Monoterpenos irregulares

Proceden del pirofosfato de crisantemilo, el cual proviene, probablemente, del acoplamiento de dos moléculas de DMAPP según un mecanismo análogo al que da lugar, a partir del FPP, al pirofosfato de pre-escualeno (ver capítulo precedente). La existencia de otros terpenos irregulares se explicaría por un mecanismo que implica la ruptura de los enlaces del ciclo ciclopropánico del crisantemano: formación de los santolinanos (ruptura C-1-C-2) o formación de los artemisanos (ruptura C-1-C-3). Los lavandulanos, teóricamente formados por ruptura del enlace C-2-C-3, proceden sin duda del acoplamiento directo de dos DMAPP.

El ácido crisantémico y sus derivados son frecuentes especialmente en Asteraceae-Anthemideae (e.g. *Tanacetum*, *Artemisia*, *Chrysanthemum*, *Santolina*, etc.)

C. Iridoides

La formación del núcleo ciclopentapiránico característico de los iridanos, se produce por una hidroxilación en C-10 del geraniol (o del nerol) y la oxidación en aldehído (10-oxogeranial) que se cicla (iridodial, epiiridodial) antes de que se forme el ciclo piránico, estabilizado por glucosilación. En determinados casos el precursor puede ser el citronelol (ver capítulo: iridoides, pág. 581).

D. Drogas que contienen monoterpenos

Las drogas con aceites esenciales, iridoides y monoterpenos irregulares serán objeto de los próximos tres capítulos. Se citará seguidamente una droga oriental con heterósidos monoterpénicos: la peonía.

● PEONÍA, *Paeonia* spp., Paeoniaceae

El género *Paeonia* se encuentra poco representado en Europa (*P. officinalis* L., *P. mascula* [L.] Miller); aunque es muy conocido por el interés ornamental de alguna de sus especies y de sus híbridos, que se caracterizan por sus flores majestuosas de color rosas, blancas o rojas cuyo diámetro puede sobrepasar 20 cm. La raíz de peonía es uno de los ingredientes más frecuentes de las prescripciones de la medicina tradicional china y japonesa (*kampo*). Según la Farmacopea china la droga está constituida por las raíces desecadas de *P. lactiflora* Pallas y de *P. veitchii* Lynch (= *chishao*, peonía roja). Cuando esta raíz se cuece con agua y se pela se habla de peonía blanca (= *baishao*). La medicina tradicional utiliza también el *mudanpi* (= *moutan cortex*), o corteza de la raíz de *P. suffruticosa* Andrews.

El constituyente mayoritario (0,5-0,6% de la raíz de *P. lactiflora*, es la peoniflorina, un glucósido monoterpénico con esqueleto «en jaula» de tipo pinano. Los constituyentes minoritarios son también de origen monoterpénico (oxipeoniflorina, paeiflorigenona, peonilactonas, etc.). Los compuestos más interesantes de la corteza de la raíz de *P. suffruticosa* son el peonol (2'-hidroxi-4'-metoxi-acetofenona) y sus heterósidos. La droga contiene también heterósidos monoterpénicos que, como en el caso de las acetofenonas, se encuentran también al estado de galatos (suftruticósidos). Farmacológicamente, la peoniflorina es antiespasmódica y sedante y, como el peonol, antiinflamatoria e inhibidora de la agregación plaquetaria. El peonol es, *in vivo*, antibacteriano. La droga, aparentemente atóxica, tradicionalmente se utiliza como antiespasmódica y analgésica (posee actividad miorelajante). Forma parte también de la formulación de prescripciones que se preconizan en el tratamiento del eczema atópico y en la de champús.

4. BIBLIOGRAFÍA

Ver después al final de generalidades de sesquiterpenos (pág. 476).

Sesquiterpenos

El número de moléculas de sesquiterpenos conocidas no ha cesado de aumentar desde el aislamiento del cadineno y del cariofileno por WALLACH a finales del siglo XIX y las primeras descripciones estructurales de sesquiterpenos (farnesol, 1913): los compuestos descritos actualmente se relacionan con más de 100 esqueletos diferentes. A continuación se podrá ver que esta diversidad encuentra su origen en la capacidad de reacción de su precursor común, el pirofosfato de farnesilo (FPP).

El 2*E*,6*E*-FPP, precursor de toda la serie, resulta de la adición de una molécula de pirofosfato de isopentenilo (IPP) sobre el pirofosfato de geranilo (GPP). La ciclación de este FPP o de su isómero geométrico en 2 (2*Z*,6*E*-FPP) –o del pirofosfato de nerolidilo– por ataque electrofílico sobre el doble enlace distal, da lugar a los hidrocarburos sesquiterpénicos más repartidos, humuleno y cariofileno. También puede conducir al catión germacradienilo, susceptible de originar numerosos compuestos con esqueleto bicíclico que se encontrarán también en los aceites esenciales (ej.: germacreno D) y que en forma de lactonas presentan actividades biológicas variadas. Se observará también que el ataque electrofílico puede actuar sobre el doble enlace central del FPP e inducir la formación de compuestos con ciclo hexagonal (bisabolano y derivados) o, menos frecuentemente, heptagonal (ej.: carotanos).

Como ocurre en el caso de los monoterpenos, ciclaciones intramoleculares adicionales, reagrupamientos y oxidaciones dan lugar a un gran número de estructuras. Las fórmulas de las páginas siguientes dan una idea de estas posibilidades, de las cuales, en ausencia de pruebas experimentales y a pesar de sus grandes probabilidades, muchas quedan como hipótesis.

En un número pequeño de casos la ciclación inicial se efectúa sin intervención del grupo pirofosfato. Se inicia entonces como en los diterpenos y en algunos triterpenos, por una protonación del doble enlace distal.

El ácido crisantémico y sus derivados son frecuentes especialmente en Asteraceae-Anthemideae (e.g. *Tanacetum*, *Artemisia*, *Chrysanthemum*, *Santolina*, etc.)

C. Iridoides

La formación del núcleo ciclopentapiránico característico de los iridanos, se produce por una hidroxilación en C-10 del geraniol (o del nerol) y la oxidación en aldehído (10-oxogeranial) que se cicla (iridodial, epiiridodial) antes de que se forme el ciclo piránico, estabilizado por glucosilación. En determinados casos el precursor puede ser el citronelol (ver capítulo: iridoides, pág. 581).

D. Drogas que contienen monoterpenos

Las drogas con aceites esenciales, iridoides y monoterpenos irregulares serán objeto de los próximos tres capítulos. Se citará seguidamente una droga oriental con heterósidos monoterpénicos: la peonía.

● PEONÍA, *Paeonia* spp., Paeoniaceae

El género *Paeonia* se encuentra poco representado en Europa (*P. officinalis* L., *P. mascula* [L.] Miller); aunque es muy conocido por el interés ornamental de alguna de sus especies y de sus híbridos, que se caracterizan por sus flores majestuosas de color rosas, blancas o rojas cuyo diámetro puede sobrepasar 20 cm. La raíz de peonía es uno de los ingredientes más frecuentes de las prescripciones de la medicina tradicional china y japonesa (*kampo*). Según la Farmacopea china la droga está constituida por las raíces desecadas de *P. lactiflora* Pallas y de *P. veitchii* Lynch (= *chishao*, peonía roja). Cuando esta raíz se cuece con agua y se pela se habla de peonía blanca (= *baishao*). La medicina tradicional utiliza también el *mudanpi* (= *moutan cortex*), o corteza de la raíz de *P. suffruticosa* Andrews.

El constituyente mayoritario (0,5-0,6% de la raíz de *P. lactiflora*, es la peoniflorina, un glucósido monoterpénico con esqueleto «en jaula» de tipo pinano. Los constituyentes minoritarios son también de origen monoterpénico (oxipeoniflorina, paeiflorigenona, peonilactonas, etc.). Los compuestos más interesantes de la corteza de la raíz de *P. suffruticosa* son el peonol (2'-hidroxi-4'-metoxi-acetofenona) y sus heterósidos. La droga contiene también heterósidos monoterpénicos que, como en el caso de las acetofenonas, se encuentran también al estado de galatos (suftruticósidos). Farmacológicamente, la peoniflorina es antiespasmódica y sedante y, como el peonol, antiinflamatoria e inhibidora de la agregación plaquetaria. El peonol es, *in vivo*, antibacteriano. La droga, aparentemente atóxica, tradicionalmente se utiliza como antiespasmódica y analgésica (posee actividad miorelajante). Forma parte también de la formulación de prescripciones que se preconizan en el tratamiento del eczema atópico y en la de champús.

4. BIBLIOGRAFÍA

Ver después al final de generalidades de sesquiterpenos (pág. 476).

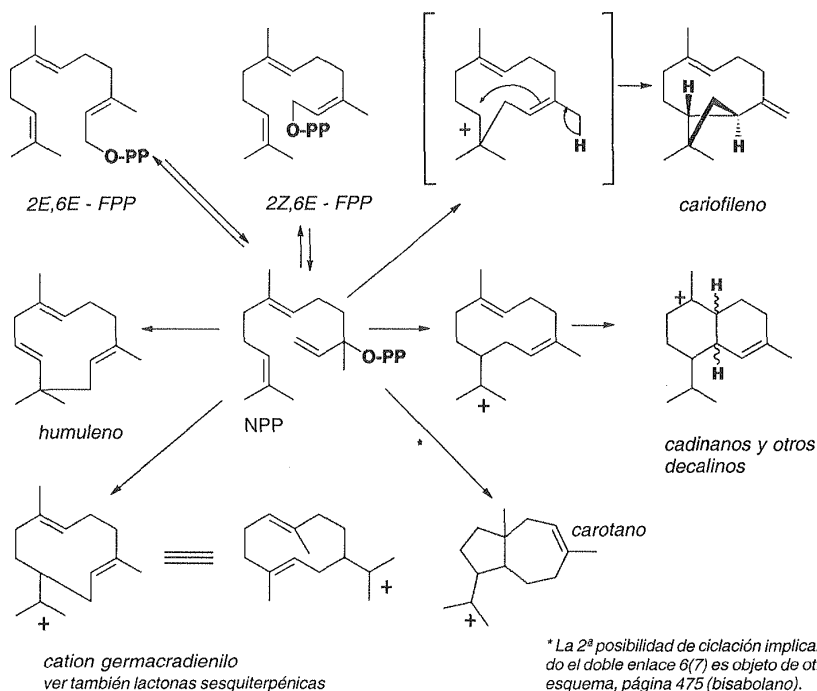
Sesquiterpenos

El número de moléculas de sesquiterpenos conocidas no ha cesado de aumentar desde el aislamiento del cadineno y del cariofileno por WALLACH a finales del siglo XIX y las primeras descripciones estructurales de sesquiterpenos (farnesol, 1913): los compuestos descritos actualmente se relacionan con más de 100 esqueletos diferentes. A continuación se podrá ver que esta diversidad encuentra su origen en la capacidad de reacción de su precursor común, el pirofosfato de farnesilo (FPP).

El 2*E*,6*E*-FPP, precursor de toda la serie, resulta de la adición de una molécula de pirofosfato de isopentenilo (IPP) sobre el pirofosfato de geranilo (GPP). La ciclación de este FPP o de su isómero geométrico en 2 (2*Z*,6*E*-FPP) –o del pirofosfato de nerolidilo– por ataque electrofílico sobre el doble enlace distal, da lugar a los hidrocarburos sesquiterpénicos más repartidos, humuleno y cariofileno. También puede conducir al catión germacradienilo, susceptible de originar numerosos compuestos con esqueleto bicíclico que se encontrarán también en los aceites esenciales (ej.: germacreno D) y que en forma de lactonas presentan actividades biológicas variadas. Se observará también que el ataque electrofílico puede actuar sobre el doble enlace central del FPP e inducir la formación de compuestos con ciclo hexagonal (bisabolano y derivados) o, menos frecuentemente, heptagonal (ej.: carotanos).

Como ocurre en el caso de los monoterpenos, ciclaciones intramoleculares adicionales, reagrupamientos y oxidaciones dan lugar a un gran número de estructuras. Las fórmulas de las páginas siguientes dan una idea de estas posibilidades, de las cuales, en ausencia de pruebas experimentales y a pesar de sus grandes probabilidades, muchas quedan como hipótesis.

En un número pequeño de casos la ciclación inicial se efectúa sin intervención del grupo pirofosfato. Se inicia entonces como en los diterpenos y en algunos triterpenos, por una protonación del doble enlace distal.



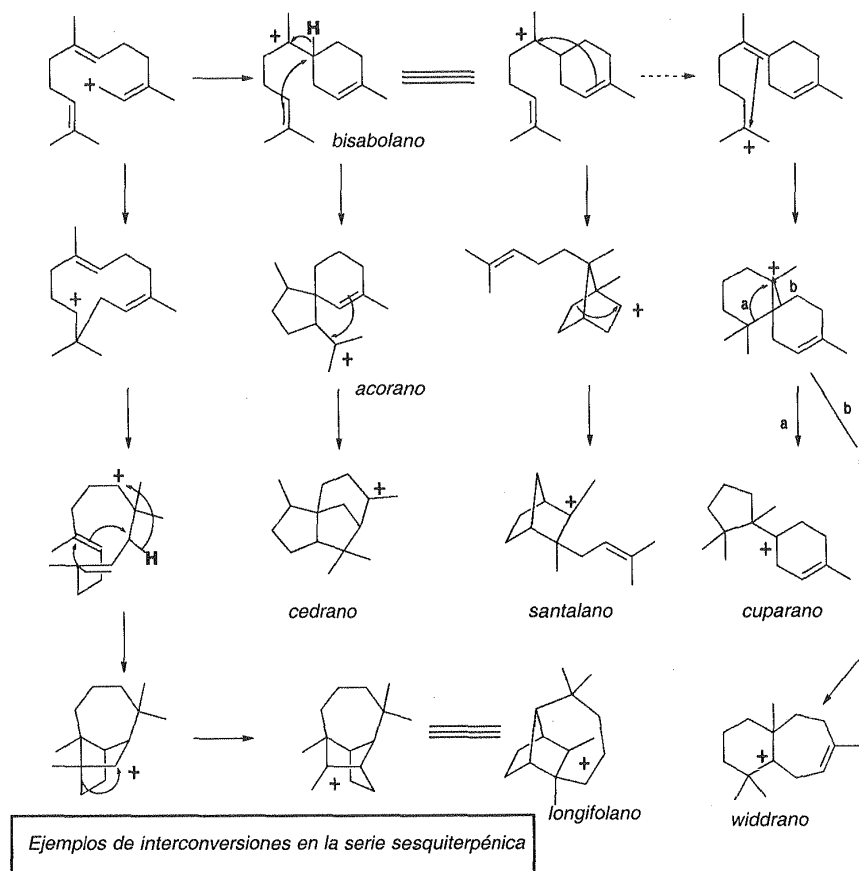
Es el caso de los drimanos como el poligodial de *P. hydropiper* L. (Polygonaceae), o como el warburganal (*Warburgia salutaris* [Bertol. f.] Chiov., Canellaceae); este tipo de compuestos se ha descrito también en diversos organismos animales.

INTERÉS DE LOS SESQUITERPENOS

Gran número de sesquiterpenos son constituyentes habituales de los aceites esenciales de vegetales superiores y, en calidad de tales, pueden intervenir en las propiedades farmacológicas atribuidas a estas fracciones volátiles (ver capítulo siguiente). Es por ejemplo el caso del bisabolol y sus derivados que se encuentran en el aceite esencial de manzanilla.

Otro grupo de sesquiterpenos se caracteriza por la presencia de una γ -lactona: la diversidad estructural y la actividad farmacológica de estas lactonas sesquiterpénicas se expondrá en un capítulo posterior pág. 611).

Biológicamente, numerosas estructuras sesquiterpénicas son fitoalexinas (esto es cierto especialmente en las Solanaceae); otras, aparte del ácido abscísico que biogenéticamente no es un sesquiterpeno, parece que actúan como reguladores del crecimiento; por último, otras, atraen a los insectos (germacreno D, (+)- α -copaeno) o actúan en contra de éstos



como factores antinutritivos (warburganal): por otra parte su posible interés ha suscitado la síntesis de análogos estructurales. Se señalará por último que un número no despreciable de sesquiterpenos aislados de organismos marinos presentan interesantes posibilidades farmacológicas y que varias micotoxinas son de naturaleza sesquiterpénica (ipomeamarona, tricotecenos).

sesquiterpenos potencialmente activos (aparte de las lactonas sesquiterpénicas y los constituyentes de los aceites esenciales):

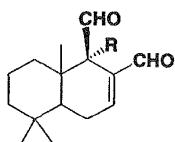
● GOSIPOL

Las semillas de los algodones (*Gossypium* spp., Malvaceae) llevan diseminadas glándulas ovoides o esféricas que contienen diversos pigmentos de los cuales el gosipol

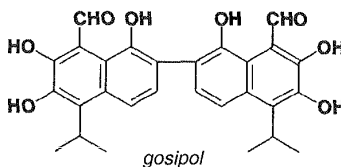
es claramente mayoritario. Este pigmento se encuentra en todas las variedades de algodoneros y su contenido varía de 0,3 a 2% de la masa de la semilla.

El (±)-gospol es un compuesto bisnaftalénico y polifuncionalizado muy reactivo: se combina con las aminas distales de las lisinas proteicas lo que disminuye marcadamente el valor nutricional de las tortas de algodón. Relativamente tóxico, se elimina de la torta aprovechando su termolabilidad.

Administrado a diversas especies animales, el (±)-gospol induce, en el macho, una significativa oligospermia. En las hembras se observa un efecto antianidatorio: la actividad se debe al isómero (-). En China, se ha administrado a hombres, voluntarios. Después de dos meses de tratamiento, aparece oligospermia, así como numerosas formas anormales de espermatozoides. La eficacia, unida a la destrucción de túbulos seminíferos, va acompañada de efectos secundarios no despreciables: hipokaliemia, trastornos gastrointestinales, trastornos de la libido, fatiga, esterilidad prolongada. Las manifestaciones tóxicas se deben principalmente al isómero (+). Estos efectos se podrían limitar con una disminución de la posología diaria. Estudios realizados en rata intentan demostrar el interés de la asociación del gospol con los heterósidos totales antiinflamatorios e inmunosupresores de la raíz decorticada de *Trypterygium wilfordii* Hook. (Celastraceae).



R = H: poligodial
R = OH: warburganal



gospol

BIBLIOGRAFÍA

- Charlwood, B.V. et Charlwood, K.A. (1991). Monoterpenoids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 7, Terpenoids », (Charlwood, B.V. et Banthorpe, D.V., eds.), p. 43-98, Academic Press, Londres.
- Chuang, W.-C., Lin, W.C., Sheu, S.-J., Chiou, S.-H., Chang, H.-C. et Chen, Y.-P. (1996). A Comparative Study on Commercial Samples of the Roots of *Paeonia vitchii* and *P. lactiflora*, *Planta Med.*, **62**, 347-351.
- Dewick, P.M. (1997). The Biosynthesis of C₅-C₂₅ Terpenoid Compounds, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 111-144 ; *id.*, *ibid.*, **12**, 507-534 ; *id.*, *ibid.*, années antérieures [et réf. citées]. Dans la même série on peut voir les revues périodiques consacrées aux monoterpènes [Grayson, D.H. (1997), **14**, p. 477-522 et années antérieures] et aux sesquiterpènes [Fraga B.M. (1998), **15**, p. 73-92 et années antérieures] ou à des sujets plus spécifiques, par ex.: Pfander, H. et Stoll, H. (1991). Terpenoid Glycosides, **8**, 69-95.
- Fraga, B.M. (1991). Sesquiterpenoids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 7, Terpenoids », (Charlwood, B.V. et Banthorpe, D.V., eds.), p. 145-185, Academic Press, Londres.
- McCaskill, D. et Croteau, R. (1997). Prospects for the Bioengineering of Isoprenoid Biosynthesis, in « Advances in Biochemical Engineering, vol. 55 », (Scheper, T., éd.), p. 107-146, Springer-Verlag, Berlin.

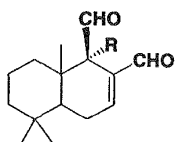
Aceites esenciales

1. Definiciones	478
2. Distribución, localización, función	481
3. Propiedades físicas	482
4. Composición química	482
A. Terpenoides	484
B. Compuestos aromáticos	485
C. Compuestos de orígenes diversos	486
5. Factores de variabilidad de los aceites esenciales	488
6. Procedimientos de obtención	491
A. De los aceites esenciales	491
B. De las concretas y resinoides	493
7. Control de drogas con aceites esenciales, control de los aceites esenciales	497
8. Propiedades farmacológicas de los aceites esenciales	500
9. Toxicidad de los aceites esenciales	501
10. Empleos de las drogas con aceites esenciales	504
11. Principales drogas con aceites esenciales	506
A. Apiaceae con aceites esenciales	507
anís (507), hinojo (510), eneldo (512), alcaravea (512), cilantro	512
apio (513), perejil	513
B. Asteraceae con aceites esenciales	514
manzanilla (514), artemisas (518), estragón	520
C. Lamiaceae con aceites esenciales	520
albahaca (520), calaminta (521), hisopo (521), lavandas	522
mejorana (524), melisa (524), menta (526), orégano	533
romero (533), ajedrea (534), salvias (534), serpol (538), tomillo	539
otras Lamiaceae: <i>Pennyroyal</i> (541), pachulí	541
D. Lauraceae con aceites esenciales	542
caneleno de Ceilán (542), de China (543), alcanforero	545
sasafrás (545), laurel (546), otras Lauraceae	546

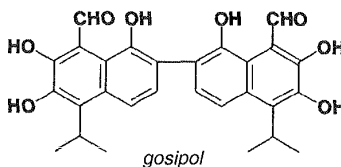
es claramente mayoritario. Este pigmento se encuentra en todas las variedades de algodoneros y su contenido varía de 0,3 a 2% de la masa de la semilla.

El (\pm)-gospol es un compuesto bisnaftalénico y polifuncionalizado muy reactivo: se combina con las aminas distales de las lisinas proteicas lo que disminuye marcadamente el valor nutricional de las tortas de algodón. Relativamente tóxico, se elimina de la torta aprovechando su termolabilidad.

Administrado a diversas especies animales, el (\pm)-gospol induce, en el macho, una significativa oligospermia. En las hembras se observa un efecto antianidatorio: la actividad se debe al isómero (-). En China, se ha administrado a hombres, voluntarios. Después de dos meses de tratamiento, aparece oligospermia, así como numerosas formas anormales de espermatozoides. La eficacia, unida a la destrucción de túbulos seminíferos, va acompañada de efectos secundarios no despreciables: hipokaliemia, trastornos gastrointestinales, trastornos de la libido, fatiga, esterilidad prolongada. Las manifestaciones tóxicas se deben principalmente al isómero (+). Estos efectos se podrían limitar con una disminución de la posología diaria. Estudios realizados en rata intentan demostrar el interés de la asociación del gospol con los heterósidos totales antiinflamatorios e inmunosupresores de la raíz decorticada de *Trypterygium wilfordii* Hook. (Celastraceae).



R = H: poligodial
R = OH: warburganal



gospol

BIBLIOGRAFÍA

- Charlwood, B.V. et Charlwood, K.A. (1991). Monoterpenoids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 7, Terpenoids », (Charlwood, B.V. et Banthorpe, D.V., eds.), p. 43-98, Academic Press, Londres.
- Chuang, W.-C., Lin, W.C., Sheu, S.-J., Chiou, S.-H., Chang, H.-C. et Chen, Y.-P. (1996). A Comparative Study on Commercial Samples of the Roots of *Paeonia vitchii* and *P. lactiflora*, *Planta Med.*, **62**, 347-351.
- Dewick, P.M. (1997). The Biosynthesis of C_5 - C_{25} Terpenoid Compounds, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 111-144 ; *id.*, *ibid.*, **12**, 507-534 ; *id.*, *ibid.*, années antérieures [et réf. citées]. Dans la même série on peut voir les revues périodiques consacrées aux monoterpènes [Grayson, D.H. (1997), **14**, p. 477-522 et années antérieures] et aux sesquiterpènes [Fraga B.M. (1998), **15**, p. 73-92 et années antérieures] ou à des sujets plus spécifiques, par ex.: Pfander, H. et Stoll, H. (1991). Terpenoid Glycosides, **8**, 69-95.
- Fraga, B.M. (1991). Sesquiterpenoids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 7, Terpenoids », (Charlwood, B.V. et Banthorpe, D.V., eds.), p. 145-185, Academic Press, Londres.
- McCaskill, D. et Croteau, R. (1997). Prospects for the Bioengineering of Isoprenoid Biosynthesis, in « Advances in Biochemical Engineering, vol. 55 », (Scheper, T., éd.), p. 107-146, Springer-Verlag, Berlin.

Aceites esenciales

1. Definiciones	478
2. Distribución, localización, función	481
3. Propiedades físicas	482
4. Composición química	482
A. Terpenoides	484
B. Compuestos aromáticos	485
C. Compuestos de orígenes diversos	486
5. Factores de variabilidad de los aceites esenciales	488
6. Procedimientos de obtención	491
A. De los aceites esenciales	491
B. De las concretas y resinoides	493
7. Control de drogas con aceites esenciales, control de los aceites esenciales	497
8. Propiedades farmacológicas de los aceites esenciales	500
9. Toxicidad de los aceites esenciales	501
10. Empleos de las drogas con aceites esenciales	504
11. Principales drogas con aceites esenciales	506
A. Apiaceae con aceites esenciales	507
anís (507), hinojo (510), eneldo (512), alcaravea (512), cilantro	512
apio (513), perejil	513
B. Asteraceae con aceites esenciales	514
manzanilla (514), artemisas (518), estragón	520
C. Lamiaceae con aceites esenciales	520
albahaca (520), calaminta (521), hisopo (521), lavandas	522
mejorana (524), melisa (524), menta (526), orégano	533
romero (533), ajedrea (534), salvias (534), serpol (538), tomillo	539
otras Lamiaceae: <i>Pennyroyal</i> (541), pachulí	541
D. Lauraceae con aceites esenciales	542
caneleno de Ceilán (542), de China (543), alcanforero	545
sasafrás (545), laurel (546), otras Lauraceae	546

E.	Myrtaceae con aceites esenciales	547
	clavero (547), eucalipto (550), tea tree	552
	niaulí (553), cayepu (553), otras Myrtaceae	554
F.	Rutaceae con aceites esenciales	554
	naranja amarga (554), buchú	555
	aceites esenciales de <i>Citrus</i>	557
G.	Otras drogas con aceites esenciales	561
	nuez moscada (561), hierba Luisa	563
	badianas (563), ácoro	565
12.	Bibliografía	567

1. DEFINICIONES

Según la 8ª edición de la Farmacopea francesa (1965), los aceites esenciales (= esencias = aceites volátiles) son: «productos de composición generalmente muy compleja que contienen los principios volátiles que se encuentran en los vegetales más o menos modificados durante su preparación. Para extraer estos principios volátiles, existen diversos procedimientos. Únicamente se utilizan dos en la preparación de esencias oficiales: destilación con vapor de agua de las plantas con esencia o de algunos de sus órganos, y por expresión». La Farmacopea precisa además que el segundo procedimiento se recomienda para obtener las esencias de los frutos del género *Citrus*. A partir de la 9ª edición (1972), la Farmacopea únicamente utiliza el término *aceite esencial*.

Más recientemente, la norma AFNOR NF T 75-006 (febrero 1998) ha dado la siguiente definición de *aceite esencial*: «Producto obtenido a partir de una materia prima vegetal, bien por arrastre de vapor, o bien por procedimientos mecánicos a partir del epicarpio de los *Citrus*, o por destilación en seco. Posteriormente el aceite esencial se separa de la fase acuosa por procedimientos físicos en los dos primeros métodos de obtención; puede sufrir tratamientos físicos que no originen cambios significativos de su composición [por ejemplo, redestilación, aireación, ...]».

Esta definición *según procedimiento* es restrictiva: excluye tanto los productos obtenidos por extracción con ayuda de disolventes como los obtenidos por cualquier otro procedimiento (gas a presión, «enfleurage»)*. Sin embargo, éstos ocupan un lugar importante en los mercados farmacéuticos, productos higiénicos y de industria cosmética, perfumería, así como en numerosos sectores de la industria agroalimentaria: parece por tanto útil definir a continuación los términos más frecuentemente utilizados en este campo.

– **concreta:** extracto de olor característico, obtenido a partir de materias primas frescas de origen vegetal, por extracción con un disolvente no acuoso, seguida de eli-

* Sin embargo pueden denominarse aceites esenciales los productos obtenidos a partir de zumos de frutas durante su concentración o durante el tratamiento rápido a temperatura elevada («flash pasteurisation»). Su denominación exacta en ese caso es: *aceite esencial de zumos de frutas*.

minación de dicho disolvente por un procedimiento físico. En la práctica habitual se habla preferentemente de esencia concreta o, más sencillamente, de esencia*.

– **pomada floral:** materia grasa perfumada obtenida a partir de flores, bien por «*enfleurage* en frío» (es la difusión de los constituyentes olorosos de las flores en la materia grasa), o bien por «*enfleurage* en caliente» (es la digestión o inmersión de las flores en la materia grasa fundida).

– **resinoide:** extracto con olor característico, obtenido a partir de materia prima desecada de origen vegetal, por extracción con ayuda de un disolvente no acuoso, seguida de la eliminación de dicho disolvente por un procedimiento físico. El término resinoide se emplea sobre todo en perfumería mientras que el de oleoresina de extracción se utiliza en aromatización alimentaria y en perfumería.

– **absoluta:** producto de olor característico, obtenido a partir de una concreta, de una pomada floral o de un resinoide por extracción con etanol a temperatura ambiente. La disolución etanólica obtenida, generalmente se enfría y filtra con el fin de suprimir las ceras; a continuación el etanol se elimina por destilación.

Los aceites esenciales pueden sufrir un tratamiento posterior destinado a eliminar parcial o totalmente un constituyente o un grupo de constituyentes: se habla entonces de aceite esencial «*deterpenado*», «*desesquiterpenado*», «*rectificado*», «*privado de x...*», etc. En la pág. 571 veremos la definición de materias primas vegetales que asocian compuestos volátiles y otros constituyentes (ej.: oleoresinas naturales).

Aunque numerosas drogas con aceites esenciales se utilizan por sus virtudes medicinales, muchas –en razón de sus características organolépticas– se emplean en alimentación. En este caso generalmente se trata de especias o de aromas.

– **especias:** productos vegetales naturales o mezclas de los mismos, libres de materias extrañas, que se emplean para dar sabor y aroma y para condimentar los alimentos; el término se aplica tanto al producto entero como pulverizado (norma V 00-001, 1990). En la práctica y en Francia, el término «especias» se aplica a las especias tradicionales y a los aromatizantes** (pág. 481).

– **aroma:** la noción de aroma es a la vez diferente y más amplia que la de aceite esencial puesto que se aplica a todo principio oloroso que emana de sustancias naturales o que es engendrada por un proceso físico, químico o enzimático (café torrefacto, carne asada, pescado, queso, etc.).

* Observación: en la práctica habitual se emplea igualmente el término de esencia (incluso de aceite esencial) para designar productos olorosos que no se encuentran preformados en el vegetal pero que son resultado de la degradación enzimática de un sustrato, tras la alteración de los tejidos. Este es en concreto el caso –en las mostazas– de los isotiocianatos liberados por hidrólisis de los glucosinolatos o, en los ajos, de los productos azufrados volátiles que provienen de la descomposición de la alifina. En el caso de los frutos se habla más bien de aromas.



Laurus nobilis L.

En sentido farmacéutico, los aromas son productos o sustancias destinadas a ser introducidas en ciertos medicamentos para enmascarar o mejorar el sabor o el olor, con excepción de las sustancias que tienen exclusivamente un sabor azucarado, ácido o salado. Para el legislador, se entiende por aroma: 1º las sustancias aromatizantes naturales (ej.: (-)-mentol de extracción); 2º las sustancias aromatizantes idénticas (ej.: vainillina de síntesis); 3º las sustancias aromatizantes artificiales (ej.: etil-vainillina); 4º las preparaciones aromatizantes; 5º los aromas de transformación; 6º el aroma de humo. Las cuatro primeras categorías están definidas en la Farmacopea francesa (10.^a ed.) que recoge la legislación en vigor (Directiva 88/388/CEE → Decreto 91-366 de 17 de abril 1991 [modificado por el decreto 92-814 de 17 agosto 1992]); precisa que los aromas introducidos en los medicamentos son como mínimo de calidad alimentaria.

2. DISTRIBUCIÓN, LOCALIZACIÓN, FUNCIÓN

Distribución. Los aceites esenciales no se encuentran prácticamente más que en vegetales superiores: existirían, según Lawrence, 17.500 especies aromáticas. Los géneros capaces de elaborar los constituyentes que componen los aceites esenciales están repartidos en un número limitado de familias, ej.: Myrtaceae, Lauraceae, Rutaceae, Lamiaceae, Asteraceae, Apiaceae, Cupressaceae, Poaceae, Zingiberaceae, Piperaceae, etc.

Los aceites esenciales pueden almacenarse en todos los órganos vegetales: por supuesto en las flores (bergamota, nardo), igualmente en hojas (melisa, eucalipto, laurel) y, aunque sea menos habitual, en cortezas (canela), leños (leño de rosa, sándalo), raíces (vetiver), rizomas (cúrcuma, jengibre), frutos (arañuela, anís verde, anís estrella-do), semillas (nuez moscada).

Aunque todos los órganos de una misma especie pueden contener aceite esencial, la composición de éste puede variar según su localización. Así por ejemplo, en el caso del naranjo amargo (*C. aurantium* L. ssp. *aurantium*, Rutaceae) la «cáscara», es decir el pericarpio fresco del fruto, proporciona el aceite esencial de naranja amarga o «esencia de Curaçao», la flor produce «esencia de Neroli» y la hidrodestilación de la hoja, rami-

** Los diccionarios habituales de francés diferencian especia y condimento precisando su origen. Así, según la obra de Robert, una especia es una «sustancia de *origen vegetal*, aromática o picante, que sirve para condimentar los platos», un condimento es «una sustancia de sabor fuerte destinada a resaltar el gusto de los alimentos». El mismo diccionario parece indicar que el concepto de aroma es más amplio: es una «sustancia vegetal odorífera» (se pueden por tanto suponer otros usos además del condimentario). La definición del término «aroma» admitido en las industrias agroalimentarias es también amplio: «vegetal o parte del vegetal, que contiene naturalmente principios sápidos y olorosos»; y además «se asimilan a los aromas las especias y plantas condimentarias aromáticas...». El lector gastrónomo preferirá sin duda la definición de Pierre DELAVEAU: las especias son «de choque» y los aromas «de encanto». [Delaveau, P. (1987). *Les épices – Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments*, Albin Michel, Paris].

tas y pequeños frutos da lugar a la «esencia de petit grain». La composición de estos tres aceites esenciales es diferente.

Cuantitativamente, los contenidos en aceite esencial son más bien bajos, frecuentemente inferiores a 10 ml/kg. Contenidos elevados como en los botones florales del clavero (150 ml/kg o más en la droga seca) son excepcionales.

Localización. Generalmente, la síntesis y acumulación de los aceites esenciales se asocia a la presencia de estructuras histológicas especializadas, a menudo localizadas sobre o en la proximidad de la superficie de la planta: células con aceites esenciales de las Lauraceae o las Zingiberaceae, pelos secretores de las Lamiaceae, glándulas secretoras de las Myrtaceae o las Rutaceae, canales secretores de las Apiaceae o las Asteraceae.

Función. En general, la función biológica de los terpenoides de los aceites esenciales sigue estando poco clara. No obstante, es probable que tengan un papel ecológico. Apoya esta hipótesis el haber establecido experimentalmente el papel de algunos de ellos tanto, en el campo de las interacciones vegetales (agentes alelopáticos, especialmente inhibidores de la germinación) como en el de las interacciones vegetal-animal: protección contra los depredadores (insectos, hongos) y atracción de polinizadores. Para algunos autores, podrían constituir el soporte de una «comunicación» y tanto más en cuanto que su variedad estructural permite la transmisión de «mensajes biológicos» selectivos.

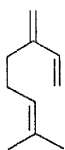
3. PROPIEDADES FÍSICAS

Los aceites esenciales son líquidos a temperatura ambiente, volátiles, lo que les diferencia de los aceites «fijos», muy raramente son coloreados. En general, su densidad es inferior a la del agua (los aceites esenciales de safrán, clavo o canela constituyen excepciones). Poseen un índice de refracción elevado y la mayoría desvían la luz polarizada. Son liposolubles y solubles en los disolventes orgánicos habituales.

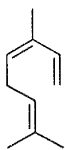
Arrastrables en vapor de agua, son muy poco solubles en ella; no obstante, son lo suficientemente solubles como para comunicarle un olor neto. Este agua es «agua destilada floral». Una preparación semejante se obtiene poniendo una disolución de aromas en agua purificada: se habla entonces «de agua aromatizada floral» (Ph. fsa, 10ª ed.).

4. COMPOSICIÓN QUÍMICA

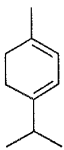
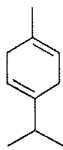
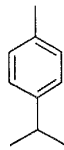
Los aceites esenciales son mezclas complejas y muy variables de constituyentes que pertenecen, de manera casi exclusiva, a dos grupos caracterizados por orígenes biogenéticos distintos: el grupo de los terpenoides por una parte y el grupo de los compuestos aromáticos derivados del fenilpropano, mucho menos frecuentes, por otra. Pueden también contener diversos productos procedentes de procesos de degradación que afectan a constituyentes no volátiles.



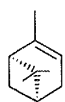
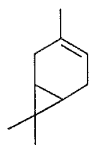
mirceno



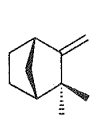
ocimeno

 α -terpineno γ -terpineno

p-cimeno

(-)- α -pineno(+) - β -pineno

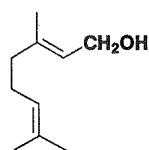
3-careno



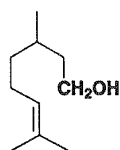
(+) -canfeno



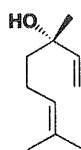
(+) -sabineno



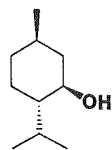
geraniol



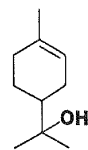
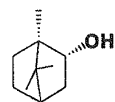
citronelol



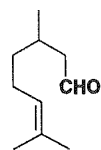
(+) -linalol



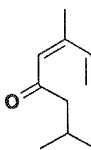
(-)-mentol

 α -terpineol

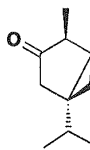
(-)-borneol



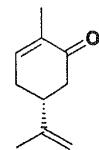
citronelal



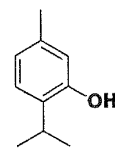
tagetona



(+) -3-tuyona



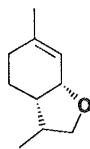
(-)-carvona



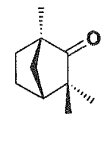
timol



ascaridol



dill-éter



(+) -fenchona



1,8-cineol

Ejemplos de estructuras de monoterpenos acíclicos y cíclicos encontrados en los aceites esenciales.

A. Terpenoides

En los aceites esenciales se encontraran únicamente los terpenos más volátiles, es decir, aquellos cuya masa molecular no es demasiado elevada: mono- y sesquiterpenos. Como se ha visto anteriormente, la alta reactividad de las especies catiónicas intermedias explica la variedad estructural: se han descrito varios millares de compuestos en estas dos series.

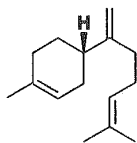
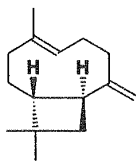
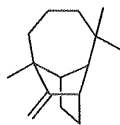
Monoterpenos. Casi siempre se encuentran hidrocarburos. Éstos pueden ser acíclicos (mirceno, ocimenos), monocíclicos (α - y γ -terpineno, *p*-cimeno) o bicíclicos (pinenos, Δ^3 -careno, canfeno, sabineno). A veces constituyen más del 90% del aceite esencial: (*Citrus*, trementinas).

La reactividad de los cationes intermediarios (ver anteriormente, pág. 469) justifica la existencia de numerosas moléculas funcionalizadas:

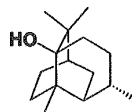
- alcoholes: acíclicos (geraniol, linalol, citronelol), monocíclicos (mentol, α -terpineol, 1-terpinen-4-ol), bicíclicos (borneol, fenchol);
- aldehídos: generalmente acíclicos (geranial, neral, citronelal);
- cetonas: acíclicas (tagetona), monocíclicas (mentona, isomentona, carvona, pulegona), bicíclicas (alcanfor, fenchona, tuyonas);
- ésteres: acíclicos (acetato o propionato de linalilo, acetato de citronelilo), monocíclicos (acetato de mentilo, acetato de α -terpinilo), bicíclicos (acetato de isobornilo);
- éteres: 1,8-cineol (llamado también eucaliptol), *dill*-éter; igualmente éteres cíclicos, tetrahidrofuranicos o di- y tetrahidropiránicos que, para algunos, juegan un papel principal en el aroma de los frutos (óxidos de linalol, óxidos de rosa);
- peróxidos: ascaridol;
- fenoles: timol, carvacrol.

Cuando la molécula es ópticamente activa, lo que ocurre casi siempre, la proporción de los dos enantiómeros varía considerablemente según la especie vegetal considerada. Uno de los dos puede ser ampliamente mayoritario, incluso prácticamente único (*i.e.* >99%): (–)- Δ^3 -careno de la fracción volátil de la oleoresina de pimienta negra, (+)- Δ^3 -careno del aceite esencial de trementina, (+)-(*S*)-linalol mayoritario del cilantro, (–)-(*R*)-linalol casi puro de la albahaca y la lavanda, linalol casi racémico del fruto de la pasión; (+)-(*S*)-terpin-1-en-4-ol casi puro de lavanda, (–)-(*R*)-terpin-1-en-4-ol preponderante del *Eucalyptus globulus*, etc.

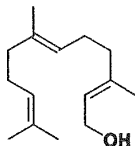
Sesquiterpenos. Las variaciones estructurales en esta serie son de la misma naturaleza que en el caso precedente: siendo las más frecuentes hidrocarburos, alcoholes y cetonas. Conviene señalar que el alargamiento de la cadena (FPP) aumenta el número de ciclaciones posibles, de ahí la gran variedad de estructuras conocidas (se han descrito más de una centena de esqueletos diferentes). A continuación se citarán algunos ejemplos de sesquiterpenos característicos de aceites esenciales: hidrocarburos mono- o policíclicos (β -bisaboleno, β -cariofileno, longifoleno), alcoholes (farnesol, carotol, β -santalol, patchulol), cetonas (nootkatona, *cis*-longipinano-2,7-diona, β -vetivona), aldehídos (sinensales), ésteres (acetato de cedrilo).


 β -bisaboleno

 β -cariofileno


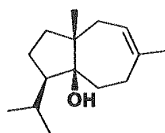
longifoleno



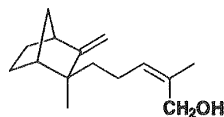
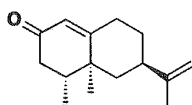
patchulol



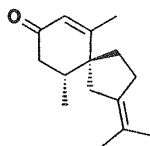
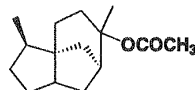
trans, trans-farnesol



carotol


 β -santalol


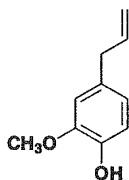
(+)-nootkatona


 β -vetivona


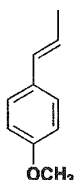
acetato de cedrilo

B. Compuestos aromáticos

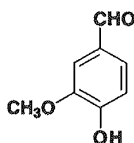
Los derivados del fenilpropano (C_6-C_3) son mucho menos frecuentes que los precedentes. Se trata generalmente de alil- y propenilfenoles, a veces de aldehídos, característicos de determinados aceites esenciales de Apiaceae (anís, hinojo, perejil, etc.: anetol, anisaldehído, apiol, metil-chavicol [= estragol], etc.), pero también de los de clavo, nuez moscada, estragón, albahaca, ácoro (cálamo aromático), canelas (eugenol, safrol, asaronas, cinamaldehído, etc.). Igualmente se pueden encontrar en los aceites esenciales compuestos en C_6-C_1 como la vainillina (bastante frecuente) o como el antranilato de metilo. Las lactonas derivadas de los ácidos cinámicos (i.e. las cumarinas) al ser, al menos las más sencillas de ellas, arrastables por corriente de vapor de agua, se encontrarán en algunos aceites esenciales.



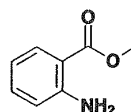
eugenol



E-anetol



vainillina



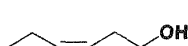
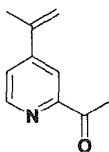
antranilato de metilo

C. Compuestos de orígenes diversos

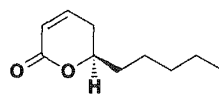
Se trata de compuestos que resultan de la transformación de moléculas no volátiles. Estos compuestos suelen contribuir a los aromas de los frutos. Teniendo en cuenta su modo de preparación, las concretas y las absolutas los pueden contener. Igual ocurre con los aceites esenciales cuando son arrastrados por vapor de agua.

Compuestos procedentes de la degradación de ácidos grasos

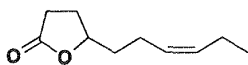
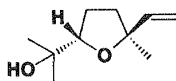
• La peroxidación de los ácidos linoleico y α -linolénico induce su ruptura, la formación de ácidos en C_9 o C_{12} y, posteriormente la de alcoholes, aldehídos y ésteres de pequeña masa molecular, ej.: (3-*Z*)-hexen-1-ol, (2*E*)-hexenales y sus isómeros responsables del olor «verde» de las hojas, octanal, decanal, acetato de hexenilo, etc. Este tipo de derivado, al igual que las metil-cetonas, puede originarse a través de un mecanismo clásico de β -oxidación. La hidroxilación de la insaturación de un ácido graso es necesaria para justificar la existencia de γ - y de δ -lactonas, ej.: masoialactonas de la corteza de *Cryptocarya massoi* (Oken) Kosterm. de Irian Jaya (Lauraceae), tuberolactona, etc.

(3*Z*)-hexen-1-ol

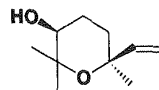
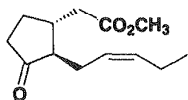
2-acetil-4-isoprenil piridina



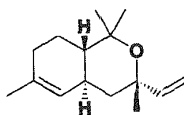
masoialactona

 γ -jazminlactona

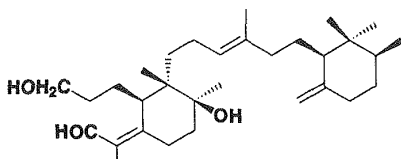
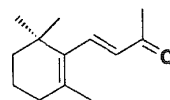
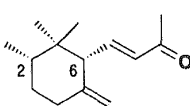
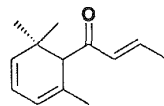
óxido(s) de linalol

 β -ionona

(-)-jazmonato de metilo



óxido de cabreuva «A»

(+) γ -irigermanal(-)-(2*S*,6*R*)-cis- γ -irona β -damascenona

- A partir de los ácidos grasos se forman también compuestos como los ácidos jazmónicos y sus ésteres o las δ -jazmín-lactonas: $(-)$ -(*R*)-jazmín-lactona del jazmín (*Jasminum grandiflorum* L.) o $(+)$ -(*S*)-jazmín-lactona del nardo (*Polianthes tuberosa* L.). Uno de los mecanismos propuestos para explicar la formación de estos productos es análogo al que conduce a la formación de las prostaglandinas en los animales.

Compuestos procedentes de la degradación de terpenos

- C_{13} -norisoprenoides. Los principales constituyentes de este grupo –las iononas– provienen de la auto-oxidación de los carotenos. Ampliamente distribuidos (ej.: violeta), se encuentran con frecuencia en los aromas de los frutos. Las damascenonas (rosa, geranio) y las damasconas poseen un origen semejante (carotenoides alénicos).

- Ironas. Estas cetonas en C_{14} son igualmente productos de degradación. Características de la absoluta del lirio (*Iris florentina* L., *Iris pallida* Lamk., *Iris germanica* L.), no se encuentran preformadas, sino que aparecen durante el envejecimiento del rizoma. Proviene de la oxidación de triterpenos bicíclicos, los iridales (iripalidal, iriflorentinal, irigermanal libres o esterificados por ácidos grasos).

Otros compuestos. Los compuestos nitrogenados o azufrados, característicos de los productos torrefactados, tostados o asados, son más bien raros en los aceites esenciales: pirazinas y butenetiato del gálbano (*Ferula* spp.), 2-acetil-4-isopropenil-piridina y otras piridinas del aceite esencial de *Mentha spicata*. [Ver también los productos azufrados neoformados de los ajos o de la esencia de mostaza].

Señalemos por último que, en las concretas, no es raro encontrar productos de masa molecular más elevada, no arrastrables en vapor de agua, pero que se pueden extraer con disolventes: homólogos de los fenilpropanos, diterpenos, etc.

Nota

Heterósidos de sustancias volátiles

En 1993, veinte años después del aislamiento de un glucósido del linalol a partir de pétalos de rosa, se habían aislado y descrito más de 200 heterósidos de sustancias volátiles. En general, sus geninas son idénticas a las que se encuentran en los aceites esenciales: monoterpenos (linalol, α -terpineol, mentol, timol, etc.), sesquiterpenos (α -cadinol, viridiflorol, α -bisabolol, etc.), fenilpropanos y derivados (eugenol, vainillina, 2-feniletanol, etc.), alcoholes alifáticos (hexenoles, octenoles, etc.), ftalidos, y además numerosos C_{13} -norisoprenoides.

Estos compuestos parecen tener una distribución muy amplia: se encuentran presentes tanto en plantas con aceites esenciales (menta, romero, *Pinus* spp., canela, apio, etc.) como en las especies que no los elaboran. El estudio de los aromas de los frutos y de su origen ha llevado a constatar la presencia de numerosos heterósidos de este tipo en la mayoría de los mismos (*Prunus* spp. [melocotón, albaricoque, etc.], mango, piña, fresa, uva, etc.).

5. FACTORES DE VARIABILIDAD DE LOS ACEITES ESENCIALES

Antes de enumerar brevemente los principales factores susceptibles de influir sobre la composición de los aceites esenciales, parece conveniente, a juzgar por la confusión que con frecuencia existe en la denominación de los productos comercializados, subrayar la importancia de acordar una nomenclatura.

Efectivamente no es raro encontrar, en el mercado de aceites esenciales y de concretas, productos para los cuales el órgano productor (hoja, corteza), el origen geográfico –incluso el origen botánico– no se especifican con todo el rigor deseable. La misma imprecisión se puede encontrar, en alguna ocasión, en la documentación contenida en los artículos publicados en revistas llamadas «científicas». A modo de disculpa, es preciso reconocer que ciertas abreviaturas son fuente de ambigüedad y que las denominaciones tradicionales no siempre son unívocas:

– ejemplo: frecuentemente se habla de orégano y de aceite esencial de orégano. ¿Se trata del orégano de Grecia (*Origanum vulgare* L. ssp. *viride* [Boiss.] Hayak), del orégano de España (*Corydanthus capitatus* [L.] Hoff. y Link.), del orégano de México (*Lippia graveolens* HBK) o del orégano de Turquía (*Origanum onites* L.)?

– otro ejemplo: el leño de sándalo, *Santalum album* L. (Sapindaceae) no tiene nada que ver con el leño de sándalo de las Indias Occidentales, *Amyris balsamifera* L., (Rutaceae) y no es lo mismo que el leño de sándalo de Australia, *Santalum spicatum* (R. Br.) DC. ni del de África (*Colpoos compressum* Berg., *Osyris tenuifolia* Engl.).

Se podrían citar muchos más ejemplos (tomillos, cedro, toronjil) que, como en el caso del orégano o el sándalo, demostrarían que es preciso respetar las reglas de designación de estos productos* y que la denominación binomial latina (¡con descriptor!) es la única que carece (¡en principio!) de ambigüedad.

Existencia de quimiotipos

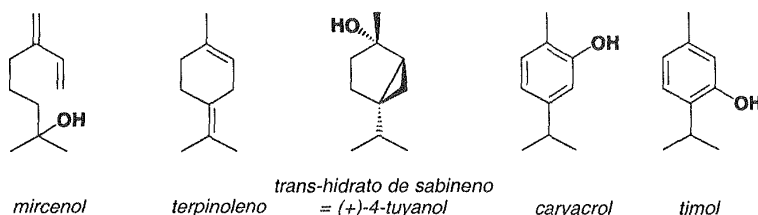
Los quimiotipos –llamados también razas químicas– son muy frecuentes en plantas con aceites esenciales. Uno de los ejemplos más demostrativos es el del tomillo (*Thymus vulgaris* L.) del Mediterráneo occidental. Se cuentan para esta especie, morfológica-

* De dichas reglas existen: la norma NF T 75-002 precisa que el etiquetado debe incluir (entre otras cosas): «la designación comercial del aceite esencial, el nombre (en latín) de la planta y la parte de la planta de la cual se extrae, la técnica de producción o el tratamiento específico que ha sufrido: destilación o presión».

La norma NF T 75-004, [1976], equiv. a la norma ISO 3218 fija por su parte las reglas de denominación a respetar en los diferentes casos que pueden presentarse (quimiotipos, clones, híbridos interespecíficos, origen geográfico variado, lugar de producción, etc.). La nomenclatura botánica también está normalizada (norma T 75-005, [1988]); consultar también el fascículo de documentación sobre la nomenclatura de las especias, ISO 676 [1996].

Ejemplos de denominaciones: aceite esencial de *Eucalyptus dives* Aiton –rico en cineol; aceite esencial de hojas de clavel; aceite esencial de limón de Italia –obtenido por expresión, etc.

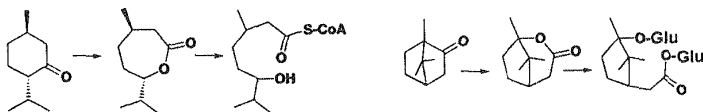
mente homogénea y cariológicamente estable, siete quimiotipos diferentes: seis en los carrascales del sur de Francia (con timol, carvacrol, geraniol, linalol, α -terpineol, *trans*-4-tuyanol y *cis*-8-mircenol) y uno, en España, con cineol. El mismo fenómeno se observa en otras especies del género *Thymus* y también en otras Lamiaceae: quimiotipos timol y carvacrol se han detectado en ciertas especies de *Thymbra*, *Satureja*, *Majorana*, *Origanum* y *Corydorthymus*. Por citar otro ejemplo, existen en Guadalupe tres quimiotipos del «leño de India», i.e. *Pimenta racemosa* (Miller) J. Moore var. *racemosa*: un tipo de clavo rico (56%) en eugenol y chavicol, un tipo «limón» con geranial y neral (40 + 30%) mayoritarios y un tipo «anisado» cuyo aceite esencial contiene 48% de metileugenol y 32% de estragol.



Influencia del ciclo vegetativo

Para una especie determinada la proporción de los diferentes constituyentes de un aceite esencial puede variar a lo largo de su desarrollo. Así, en menta piperita (*Mentha × piperita*), la disminución del contenido en (–)-mentona, observada a lo largo del ciclo vegetativo, corresponde a una reducción en (–)-mentol y (+)-neomentol: el contenido en (–)-mentol (libre y esterificado) aumenta, el de (+)-neomentol no aumenta –al contrario– debido a su conversión en un derivado hidrosoluble, el glucósido de (+)-neomentilo*. Habitualmente se observan en otras especies variaciones, a veces

* Es interesante señalar que este glucósido transportado a nivel del rizoma se hidroliza y reoxida en (–)-mentona. Esta cetona se oxida dando lugar a una lactona, lo que permite la apertura del ciclo y la iniciación de un proceso de tipo β -oxidación. La utilización de lactona ^3H marcada muestra que el carbono es reutilizado (formación de ácidos grasos y de fitosteroles marcados). La existencia de este catabolismo y de este *turn-over* modifica radicalmente la concepción clásica del monoterpene que se acumula, producto final (*end product*) de un proceso pasivo.



En la salvia (*Salvia officinalis*) se conoce un fenómeno de la misma naturaleza: la disminución del contenido en (+)-alcanfor que se observa cuando las hojas alcanzan su tamaño máximo, corresponde a la formación de una lactona y a la solubilización de ésta por glucosilación.

muy importantes: hinojo, zanahoria, cilantro (en esta última el contenido en linalol es un 50% más elevado en el fruto maduro que en el fruto verde), etc.

Influencia de los factores extrínsecos

Influyen los factores del entorno y las prácticas de cultivo. La temperatura, la humedad relativa, la duración total de la insolación y el régimen de los vientos ejercen una influencia directa, sobre todo en especies que poseen estructuras histológicas de almacenamiento superficiales (ej.: pelos secretores de las Lamiaceae). Cuando la localización es más profunda la calidad es mucho más constante.

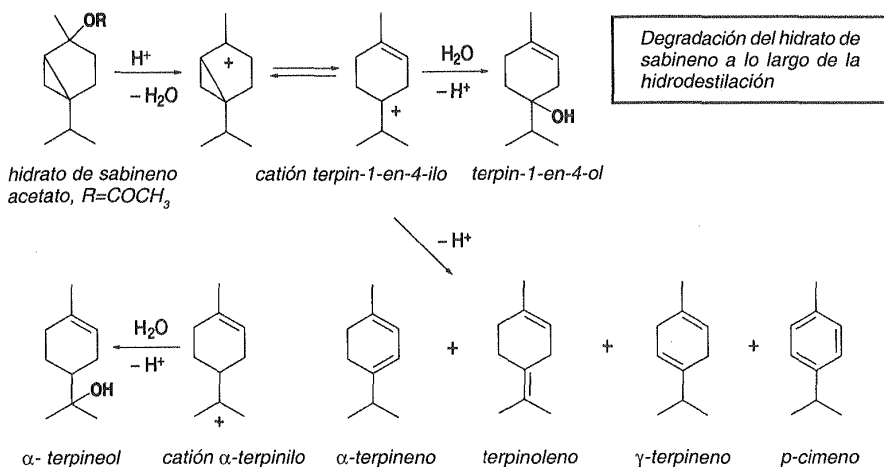
Algunos ejemplos muestran la influencia de los factores extrínsecos:

- en menta piperita, los días largos y las noches templadas dan lugar a rendimientos más elevados en aceite esencial y a un aumento del contenido en mentofurano. A *contrario*, las noches frías favorecen la formación de mentol;
- en *Laurus nobilis* L., el contenido en aceite esencial de las hojas expuestas al sur es superior al de las hojas expuestas al norte;
- en ciertos *Citrus*, el contenido es tanto más importante cuanto más elevada es la temperatura. Se podrían citar numerosos ejemplos.

Las prácticas de cultivo son también determinantes en el rendimiento y la calidad del producto final. El aporte de abonos y la influencia de las variaciones N, P, K se ha estudiado en diversas especies. La experiencia demuestra que no hay reglas generales aplicables en todos los casos. Otro elemento fundamental es el régimen hídrico. Una vez más, cualquier generalización puede ser aventurada.

Influencia del proceso de obtención

La labilidad de los constituyentes de los aceites esenciales explica que la composición del producto obtenido por hidrodestilación, sea generalmente diferente de la mezcla de constituyentes inicialmente presente en los órganos secretores del vegetal. Durante la hidrodestilación, el agua, la acidez y la temperatura pueden inducir la hidrólisis de los ésteres pero también reagrupamientos, isomerizaciones, racemizaciones, oxidaciones, etc. El comportamiento del *cis*-hidrato de sabineno demuestra esta inestabilidad. Este compuesto y su derivado acetilado son los constituyentes ampliamente mayoritarios de la esencia obtenida por extracción con pentano después de triturar, en nitrógeno líquido, las sumidades floridas de la mejorana (*Origanum majorana* L.). La hidrodestilación de estas ramas origina un producto que contiene entre otros elementos, gran proporción de terpin-1-en-4-ol, acompañado de γ - y de α -terpinenos; paralelamente, el contenido en acetato de *cis*-hidrato de sabineno es despreciable. Los experimentos realizados con el *cis*-hidrato de sabineno y su acetato (sintéticos) demuestra que un simple reflujo con agua los descompone: en 30 minutos, no queda más que un 10% del acetato y 85% del alcohol mientras que aparecen el terpin-1-en-4-ol (mayoritario), γ - y α -terpinenos, *p*-cimeno, limoneno, terpinoleno y α -terpineol. Se comprenden mejor las importantes variaciones de composición que se desprenden del análisis bibliográfico realizado sobre este aceite esencial (prácticamente de 0 a 40% para el hidrato de sabineno y/o el terpin-1-en-4-ol).



El ejemplo del aceite esencial de *tea tree* (cf. pág. 552) confirma la inestabilidad de los derivados hidroxilados del sabineno y completa el de la mejorana. Muestra efectivamente, en el caso de esta Myrtaceae, que el contenido inicial en *cis*-hidrato de sabineno es dependiente de la edad de las hojas; lo mismo ocurre, aunque en proporciones inversas, con el terpin-1-en-4-ol. Muestra también la incidencia determinante del pH del medio sobre la composición del producto final. La utilización de H_2^{18}O demuestra que la formación de los derivados con esqueleto *p*-mentano implica al catión terpin-1-en-4-ilo y, marginalmente, la intervención del catión α -terpinilo.

Es necesario señalar también, entre los factores que influyen sobre la composición, la influencia del estado de la materia prima: en algunas Lamiaceae, es suficiente el almacenamiento durante 24 horas para inducir cambios sensibles en su composición (los cuales pueden, por otra parte, ser deseables). Hay que señalar finalmente que la cinética de destilación no es idéntica para todos los constituyentes de un aceite esencial (hidrocarburos, alcoholes, cetonas, etc.): la composición del destilado varía en función del tiempo. De ello deriva la importancia que tiene, para asegurar la calidad del producto y su constancia, el estudiar, definir y controlar el conjunto de parámetros y del cultivo en la elaboración del producto final.

6. PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN

A. de los aceites esenciales

Por arrastre en vapor de agua

- La hidrodestilación simple consiste en sumergir directamente el material vegetal a tratar (intacto u ocasionalmente triturado [turbodestilación]) en un alambique lleno de

agua que a continuación se somete a ebullición. Los vapores heterogéneos se condensan sobre una superficie fría y el aceite esencial se separa por diferencia de densidad. En una variante del proceso el material vegetal se tritura *in situ* (turbo-extractor).

- En la destilación con vapor saturado, el vegetal no está en contacto con el agua: el vapor de agua se inyecta a través de la masa vegetal dispuesta sobre placas perforadas. Para acortar el tiempo de tratamiento, limitar la alteración de los constituyentes del aceite esencial y economizar energía, se puede trabajar a sobrepresión moderada (1 a 3 bar). Como consecuencia de la sobrepresión existe un aumento de la temperatura y puede sufrir la calidad del producto.

La destilación con vapor saturado puede también realizarse de forma continua, en instalaciones automatizadas. En algunas producciones (lavanda y menta), se utilizan alambiques móviles que son de hecho cestos de recolección concebidos para ser intercambiados por el agricultor mismo, después de su llenado, en un montaje de destilación.

- La hidrodifusión consiste en impulsar el vapor de agua a muy baja presión (0,02-0,15 bar) a través de la masa vegetal, de arriba a abajo. La composición de los productos obtenidos es desde un punto de vista cualitativo, sensiblemente diferente de la de los productos obtenidos por los métodos clásicos. El procedimiento permite ganar tiempo y energía.

Por expresión de los epicarpios de Citrus

El principio del método es muy simple: las «cáscaras» se dilaceran y el contenido de las glándulas secretoras que se han roto se recupera por un procedimiento físico. El procedimiento clásico consiste en ejercer, bajo una corriente de agua, una acción abrasiva sobre la superficie del fruto. Después de eliminar los desechos sólidos, el aceite esencial se separa de la fase acuosa por centrifugación. Otros procedimientos rompen las glándulas por depresión y recogen directamente el aceite esencial, lo que evita las degradaciones debidas a la acción del agua. La mayor parte de las instalaciones permiten, de hecho, la recuperación simultánea o secuencial de zumos de frutos y de aceite esencial, siendo éste recogido mediante un chorro de agua después de la abrasión (ralladuras, punzones) antes o durante la expresión del zumo del fruto. Un tratamiento enzimático de las aguas residuales puede permitir reciclarlas y aumentar sensiblemente el rendimiento final en aceite esencial. Los aceites esenciales de *Citrus* se obtienen también directamente a partir de los zumos de frutos (ej.: obtención por vacío).

Otros procedimientos

Desde hace algunos años, se asiste a un desarrollo de nuevas tecnologías. Este es el caso particular de la hidrodestilación por microondas a vacío. En este procedimiento, la planta se calienta selectivamente por una radiación microondas en un recinto cuya presión se reduce de forma secuencial: el aceite esencial es arrastrado en la mezcla azeotrópica formada con el vapor de agua propio de la planta tratada (sin añadir agua para los productos tratados en fresco). Es un proceso muy rápido y consume poca

energía, proporciona un producto que, generalmente, es de calidad superior a la del producto de hidrodestilación tradicional (el tiempo de trabajo se reduce entre 5 y 10 veces y temperatura más baja).

B. de las concretas y resinoides

Extracción con disolventes

La extracción propiamente dicha va precedida, generalmente, de la división de la droga: contusión de los órganos frescos, marchitos o semi-desechados, cortado o segado de las drogas herbáceas, triturado de raíces y rizomas, reducción a virutas de los leños. La operación se lleva a cabo en instalaciones cuya descripción queda fuera del marco fijado en la presente obra (extractores estáticos, móviles, con filtro flotante, de tipo Soxhlet, extractores continuos, *cf.* obras de ingeniería química).

La elección del disolvente depende de parámetros técnicos y económicos: selectividad (poder disolvente respecto a los constituyentes olorosos); estabilidad, inercia química; temperatura de ebullición no demasiado elevada para permitir su eliminación total, no demasiado baja para evitar las pérdidas y por tanto una elevación de los costes; seguridad de manipulación (si es posible no tóxico e inflamable).

Los disolventes más utilizados, con la salvedad de legislaciones restrictivas especiales, son los hidrocarburos alifáticos: éter de petróleo, hexano, y también propano o butano líquidos (a presión). Aunque el benceno es un buen disolvente, su toxicidad limita cada vez más su utilización. Igualmente, se ha recurrido a disolventes halogenados (derivados clorados y fluorados del metano y el etano) y al etanol, este último se utiliza sobre todo para la obtención de absolutas y de resinoides lavados. Después de la extracción, el disolvente se destila. Al final de la operación, el disolvente que embebe la masa vegetal se recupera por inyección de vapor de agua en la misma.

Aunque la utilización de disolventes de bajo punto de ebullición evita las degradaciones inducidas por la presencia de agua y por los pH ácidos, se pueden efectuar no obstante diversas modificaciones con disolventes como acetona o como los alcoholes aunque, en este último caso, las trazas de éteres etílicos no son siempre perjudiciales para las calidades olfativas del producto final. El principal inconveniente de la extracción con disolventes es su falta de selectividad: por este motivo, se pueden encontrar en las concretas numerosas sustancias lipófilas (aceites fijos, fosfolípidos, carotenoides, ceras, algunas cumarinas) lo que exige una purificación posterior. Otro inconveniente reside en la toxicidad de los disolventes: normas estrictas de utilización, problemas de residuos en el producto final (ver por ejemplo, para los disolventes utilizados en la fabricación de productos alimenticios y de sus ingredientes: directiva 88/344/CEE del 13-06-1988; decreto del 19-11-1990 y modificaciones aplicables al 1-01-1994 en aplicación de la directiva 92/115/CEE del 17-12-1992).

Procedimientos que utilizan aceites y grasas

Estos procedimientos aprovechan la liposolubilidad de los compuestos olorosos de los vegetales en las materias grasas. En la técnica llamada «enfleurage», la extracción



Melissa officinalis L.

se hace por *difusión* en frío *hacia* la materia grasa, mientras que en la llamada «digestión» se practica en caliente, por *inmersión* de los órganos vegetales *en* la materia grasa fundida (se habla corrientemente de «enfleurage» en caliente). El producto obtenido es una *pomada floral*.

El procedimiento clásico, muy antiguo y casi abandonado, consistía en disponer las flores sobre placas de vidrio recubiertas de una capa fina de grasa. El perfume exhalado por las flores se disolvía en la materia grasa. Periódicamente, las flores eran eliminadas y reemplazadas por flores frescas hasta saturación de la materia grasa. El lavado de esta última conducía directamente a una absoluta.

La extracción con una materia grasa fundida —que se sigue practicando— no es más que un caso particular de la extracción con un disolvente.

Extracción con gases supercríticos

Más allá del punto crítico, un fluido puede tener la densidad de un líquido y la viscosidad de un gas, por tanto una buena capacidad de difusión en los sólidos y un buen poder disolvente. Aunque en teoría se pueden utilizar varios gases, el interés se centra casi exclusivamente en el dióxido de carbono lo que se explica si se consideran sus ventajas: producto natural, químicamente inerte, ininflamable, estrictamente atóxico, fácil de eliminar totalmente, fácilmente disponible, selectivo, poco reactivo químicamente y poco costoso. Aunque los inconvenientes tecnológicos no sean despreciables (el punto crítico se sitúa a $P = 73,8$ bares y $T = 31,1^{\circ}\text{C}$) las ventajas son numerosas: capacidad de proporcionar extractos de composición muy próxima a la de los productos naturales, posibilidad de hacer variar la selectividad, la viscosidad, etc. variando la temperatura y la presión (extracción y fraccionamiento simultáneos), ausencia de hidrólisis y de reagrupamientos. Estas ventajas explican el desarrollo actual de este procedimiento, a pesar de la lentitud de las investigaciones. Inicialmente desarrollado para descafeinar los cafés, preparar los extractos de lúpulo (para la cervecera) o desnicotinar los tabacos, el método se puede emplear en la actualidad para preparar extractos de especias (jengibre, «páprika», apio), aromas (té negro, leño de roble ahumado, etc.) y esencias vegetales puras, deterpenadas desprovistas de interés olfativo y oxidables, o privadas de ciertos constituyentes, por ejemplo la esencia de ajeno sin tujona. La extensión del empleo de los fluidos supercríticos a la extracción líquido-líquido y a la cromatografía aumenta las posibilidades, ya importantes, de estos procedimientos. A plazo medio, un gas como el propano podría utilizarse en condiciones similares.

Tratamientos posteriores de las esencias

En ocasiones es necesario decolorar, neutralizar, rectificar las esencias obtenidas. La rectificación, en seco o por corriente de vapor de agua a presión reducida, permite eliminar los productos malolientes o irritantes, obtener un producto final de «perfil» determinado. El motivo de la deterpenación es eliminar los hidrocarburos terpénicos. No es más que un caso particular de la rectificación, pero puede realizarse también por otros procedimientos: por ejemplo extracción selectiva de los compuestos oxigenados

de la esencia con alcoholes diluidos seguida de destilación. La utilización de técnicas cromatográficas, en especial la cromatografía de exclusión sobre gel, permite una buena separación de las esencias y de los cuerpos lipófilos no volátiles, incluso un prefraccionamiento de los mono- y sesquiterpenos.

7. CONTROL DE DROGAS CON ACEITES ESENCIALES, CONTROL DE LOS ACEITES ESENCIALES

El control de las drogas con aceites esenciales está codificado por las farmacopeas. El examen morfológico y microscópico no aporta nada especial excepto que siempre es posible poner de manifiesto los aceites esenciales *in situ* por medio de colorantes lipófilos apropiados. El ensayo de la droga incluye generalmente un breve estudio por CCF del aceite esencial (obtenido durante la valoración).

Valoración del aceite esencial. La principal determinación cuantitativa, además de la valoración de la humedad residual, es la valoración del aceite esencial. Esta valoración se efectúa por arrastre en vapor de agua en un aparato especial, descrito en la última edición de la Farmacopea europea (§ 2.8.12) y cuyo esquema se reproduce en la página anterior. El procedimiento es el siguiente: destilación de la droga en suspensión acuosa, recuperación del destilado en el tubo graduado que contiene una cantidad determinada de xileno para fijar el aceite esencial, separación de las fases por decantación, lectura del volumen total de la fase orgánica, cálculo del contenido en aceite esencial después de deducir el volumen de xileno que ha sido arrastrado por el vapor de agua, previamente a la introducción de la muestra a valorar en el matraz. Las condiciones de trabajo —masa de la muestra de ensayo (5-50 g), velocidad de destilación (2-4 ml/min), duración de la ebullición (1 h 30 a 4 h)— se precisan para cada monografía: dependen de la naturaleza, textura y riqueza en aceite esencial de la droga. Los laboratorios especializados en el estudio de este tipo de drogas podrán igualmente recurrir a aparatos que permitan tomas de muestras más pequeñas y tiempos de análisis más cortos (ej.: extracción simultánea por disolvente y arrastre de vapor, aparato de Likens-Nickerson).

Control de los aceites esenciales y esencias. Las farmacopeas prevén diferentes ensayos: evaluación de la miscibilidad en etanol, medidas físicas (índice de refracción, poder rotatorio, densidad relativa, a veces punto de solidificación), determinación de los índices de acidez, éster, carbonilo, en ocasiones búsqueda de aceites grasos y de aceites esenciales resinificados, determinación del residuo de evaporación, etc. Exigen también un análisis del aceite esencial, por una técnica cromatográfica. Aunque mucho menos resolutive que la CG, la CCF de los aceites esenciales se puede utilizar de forma rutinaria para el control de calidad (placas de sílice, sistemas de disolventes a base de tolueno o benceno, cloroformo y/o acetato de etilo; detección en UV y por pulverización con diversos reactivos: ácido sulfúrico después vainillina y calentamiento, cloruro de antimonio, etc. Sean cual sean las mejoras aportadas a la técnica de CCF (capas modificadas, etc.), es notoriamente insuficiente.

Cromatografía en fase gaseosa. El método más adecuado, habida cuenta de la volatilidad de los constituyentes, es la CG. Su facilidad de ejecución, tiempo de análisis bastante corto, fiabilidad de resultados y posibilidad de automatización del proceso, hacen que sea un método particularmente bien adaptado tanto para el análisis cualitativo como para el cuantitativo. Inicialmente realizado sobre columnas rellenas, actualmente el análisis de aceites esenciales se realiza únicamente con columnas capilares, más eficaces en menor tiempo y proporcionando tiempos de retención más precisos. Por otra parte farmacopeas y normas tienden a generalizar la referencia a perfiles cromatográficos tipo obtenidos en CG. Estos tratados hacen referencia a menudo a un cromatograma tipo, pero este es puramente informativo mientras que el perfil cromatográfico es normativo. Los métodos están también normalizados (cf. Ph. eur., 3ª ed., 2.2.28., normas NF T 75-400 y 401, eqv. ISO 7359 y 7609).

Perfil cromatográfico. El perfil cromatográfico es el listado de constituyentes seleccionados entre los que son *representativos* y *característicos* de un aceite esencial, acompañado, en cada caso, de límites de concentración y, en algunos casos, de las relaciones entre estas concentraciones. Un constituyente es *representativo* cuando se encuentra en todas las muestras a una concentración cuya dispersión estadística es gaussiana. Un constituyente *característico* es un constituyente representativo cuya concentración—que puede ser nula—constituye una característica (ej.: ausencia de 10-epi-γ-eudesmol en el geranio Bourbon, y su presencia en el geranio de África). Las directivas para la elaboración de un perfil son objeto de un fascículo de documentación (NF T 75-500, [1990]); igual ocurre con las directivas de empleo (NF T 75-501, [1990]).

Otras técnicas de CG. En determinadas condiciones, la CG permite un análisis quiroespecífico de gran interés ya que es conocida la importante incidencia que posee la quiralidad sobre el olor y que el origen botánico frecuentemente condiciona la relación de los posibles enantiómeros. Esta técnica, muy útil para el estudio de la autenticidad del producto, recurre sistemáticamente en la actualidad a fases estacionarias compuestas por derivados de ciclodextrinas alquiladas o aciladas enantioselectivas.

El estudio de los constituyentes volátiles de un vegetal puede realizarse asimismo por un método desarrollado inicialmente para el estudio de aromas: el análisis por CG en el espacio de cabeza de columna, es decir el análisis de la fase gaseosa en equilibrio con la muestra situada en atmósfera confinada. El principio del método consiste en captar las sustancias volátiles ya sea a una temperatura muy baja, o bien por adsorción sobre un polímero hidrófobo, y posteriormente liberarlas por calentamiento o desorción y estudiarlas por CG. Esta técnica permite entre otras cosas apreciar las modificaciones estructurales inducidas durante el procedimiento de obtención. De todas formas se impone la prudencia al establecer las conclusiones (captación a partir de los órganos troceados *in situ*, naturaleza del gas de arrastre, etc.).

La posibilidad de acoplar los cromatógrafos a diversos espectroscopios (infrarrojo con transformada de Fourier, EM) aumenta considerablemente la cantidad y la calidad de las informaciones obtenidas. En CG-EM, la comparación informática del espectro de un pico desconocido con una o varias publicaciones de referencia, permite su identificación (a condición de que el nivel de similitud de los espectros, desconocido y de

referencia, sea suficiente y que los índices de retención sean idénticos, en condiciones operatorias comparables). La aparente facilidad del método no debe hacer olvidar que para establecer la estructura de un constituyente desconocido, lo ideal es aislarlo para realizar un análisis espectral (RMN).

Para un estudio más preciso de los aceites esenciales, puede ser útil proceder a un fraccionamiento previo, que puede ser químico (ej.: separación de los componentes insaturados en forma de compuestos de adición) o cromatográfico: en columna o por CCF preparativa no olvidando que pueden producirse reagrupamientos, incluso sobre soportes desactivados. Muy recientemente se han desarrollado distintas técnicas multidimensionales: acoplamiento de dos CG, sobre todo en los análisis de los compuestos quirales (la primera CG realiza un prefraccionamiento –en función de la polaridad o de la volatilidad– y la segunda separa los enantiómeros sobre una columna quiroespecífica); acoplamiento de un CG a un espectrómetro EMRI (espectrometría de masas de relación isotópica), capaz de medir la relación isotópica $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$. Se trata sin duda del método más elaborado* para estudiar la autenticidad de un aceite esencial, aunque, como subraya JOULAIN [1994], no permite distinguir la (R)-(-)-carvona de la esencia de *Mentha spicata* y la (R)-(-)-carvona sintetizada a partir del (R)-(+)-limoneno.

Cromatografía líquida de alta resolución. Poco interesante para las fracciones volátiles, esta técnica es eficaz para asegurar la autenticidad de los aceites esenciales de *Citrus* por análisis de los constituyentes no volátiles o para valorar la herniarina (una cumarina) en los aceites esenciales de lavandas o de estragón. Es un buen método para estudiar los constituyentes no volátiles de las concretas y de las absolutas o para operar en prefraccionamientos. Como en el caso anterior, puede acoplarse, sobre todo con un analizador de masas (CLAR-EM).

Olfatómetros electrónicos. Esta técnica reciente tiende a extenderse. Es especialmente un método para obtener un análisis «objetivo» de perfumes complejos en pocos minutos. La atmósfera se analiza con una red de captadores que funcionan según el principio de los semi-conductores y cuya información se trata mediante un sistema informático de tipo red de neuronas. Una vez que se integra la huella numérica de un olor y se almacena en memoria, el aparato la utiliza como referencia para análisis posteriores. Más rentable que los paneles sensoriales, y funcionando de forma continua sin disminuir su sensibilidad «olfativa», este tipo de equipamiento permite la validación de materias primas y el control de producción «en línea» (agroalimentaria, perfumería, etc.). Por el momento esta técnica se encuentra limitada debido al rápido envejecimiento de los captadores y a la dificultad de estandarizarlos.

* Ver también el interesante problema de la diferenciación del aceite esencial de melisa/aceite esencial de *Cymbopogon* sp./compuestos sintéticos: Hener, U., Faulhaber, S., Kreis, P. y Mosandl, A. (1995). On the Authenticity Evaluation of Balm Oil (*Melissa officinalis* L.), *Pharmazie*, **50**, 60-62. Ver también: Schultze, W., Köning, W.A., Hilkert, A. y Richter, R. (1995). Melissenöle-Untersuchungen zur Echtheit mittels enantioselektiver Gas-Chromatographie und Isotopenverhältnis Massenspektrometrie, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **135**, 557-575.

Señalemos finalmente que a veces es necesario proceder a la valoración de un componente especial (o de un grupo de componentes). Se recurre en este caso a técnicas clásicas (ej.: valoración de cineol por determinación de la temperatura de cristalización de una mezcla del aceite esencial y de *o*-cresol [NFT 75-118, eqv. ISO 1202]) o a métodos cromatográficos (ej.: valoración del safrol y de isosafroles en el aceite esencial de nuez moscada, etc.).

8. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS ACEITES ESENCIALES

Debemos de indicar en primer lugar, que a veces se confunde la actividad de un aceite esencial con la de la planta de la cual procede. Es preciso saber que tal superposición sólo es posible en raras ocasiones: así el aceite esencial de romero es antibacteriano mientras que la infusión de dicha especie se utiliza tradicionalmente en el tratamiento sintomático de diversos trastornos digestivos, en base a las propiedades antiespasmódicas y coleréticas probablemente debidas a la presencia de compuestos fenólicos.

Observemos también que aunque se pueden estudiar y describir los efectos biológicos y/o farmacológicos de un monoterpeno, sesquiterpeno o alquilbenceno puros —y la bibliografía en este sentido es amplia—, es difícil (¿imposible?) hablar de farmacología, farmacocinética o metabolismo de un aceite esencial, es decir de una *mezcla*. En tercer lugar, conviene subrayar que el abanico de propiedades atribuidas (y a veces demostradas experimentalmente) a las drogas con aceites esenciales y a ellos mismos, es demasiado amplio para permitir generalizaciones que simplificarían pero que forzosamente serían restrictivas.

Algunas propiedades fundamentales destacan sin embargo en esta amplia relación.

- **Poder antiséptico.** El poder antiséptico se manifiesta frente a diversas bacterias patógenas, incluso cepas habitualmente resistentes a los antibióticos. Algunos aceites esenciales también son activos sobre hongos responsables de micosis y sobre levaduras (*Candida*). Generalmente las dosis activas son bajas y las que se determinan por experimentación *in vitro* se pueden transponer directamente para su uso por vía externa o, *a fortiori*, como conservador. Entre los aceites esenciales más antisépticos se encuentran el de ajedrea, canela, tomillo, clavo, lavanda o eucalipto. Compuestos como el linalol, citral, geraniol o timol son respectivamente 5; 5,2; 7,1 y 20 veces más antisépticos que el fenol.

- **Propiedades espasmolíticas y sedantes.** Numerosas drogas con aceites esenciales (menta, verbena...) son reputadas como eficaces para disminuir o suprimir los espasmos gastrointestinales. Es frecuente que estimulen la secreción gástrica por lo que se han calificado como «digestivas» y «estomáquicas», con todas las consecuencias que puedan resultar de esta «eupepsia»: mejora de determinados insomnios y trastornos psicósomáticos diversos, disminución del «nerviosismo», etc. Estos diversos efectos beneficiosos explican sin duda que las medicinas populares y las terapéuticas «suaves» y «domésticas» utilicen ampliamente estas drogas.

In vitro, gran cantidad de aceites esenciales (angélica, albahaca, manzanilla, clavo, melisa, menta, tomillo) ejercen una actividad espasmolítica marcada sobre el fleon

aislado de cobaya (y, en menor medida, sobre la tráquea del mismo animal). Rara vez (anís, hinojo) se observa por el contrario un aumento de las contracciones fásicas de este órgano. Según trabajos realizados sobre el aceite esencial de menta, es posible que este tipo de actividad se deba a una inhibición de la entrada de calcio en las células.

- **Propiedades irritantes.** Productos como la esencia de trementina, empleados por vía tópica, provocan aumento de la microcirculación, importante rubefacción, sensación de calor y, en ciertos casos, ligera acción anestésica local: esto es lo que se buscaba antiguamente en las embrocaciones y ungüentos. En la actualidad, son aún numerosas las pomadas, cremas o geles a base de aceites esenciales destinadas a aliviar esguinces, agujetas, distensiones y otras algias articulares o musculares.

Administrados por vía interna, los aceites esenciales desencadenan fenómenos de irritación a diferentes niveles. Por ejemplo, los de eucalipto, pino y niaulí estimulan las células con mucus y aumentan los movimientos del epitelio ciliado a nivel del árbol bronquial; otros favorecen la eliminación renal de agua por efecto local directo (enebro). La mayoría de las afirmaciones de este tipo carecen de argumento farmacológico. En cuanto a los ensayos clínicos, son inexistentes. Se atribuyen otras actividades a los aceites esenciales (colerética, cicatrizante, neurosedante): se indicarán en las monografías de las drogas.

9. TOXICIDAD DE LOS ACEITES ESENCIALES

Este aspecto del conocimiento de los aceites esenciales es muy importante ya que el desarrollo de prácticas como la aromaterapia (ver 10, posteriormente), así como la connotación «producto natural» destinada a estos productos, llevan a una utilización generalmente abusiva. En efecto, algunos confunden con frecuencia plantas con aceites esenciales y aceites esenciales: la inocuidad de las primeras es, casi siempre, un hecho sabido; la toxicidad de los segundos se demuestra frecuentemente. La automedicación (peligrosa) se ve favorecida por el hecho de que buen número de estos productos se distribuyen fuera del sector farmacéutico, sin tener en cuenta una legislación que reserva la distribución de algunos de ellos a los farmacéuticos, garantizando de este modo un control riguroso de identidad y conformidad.

Toxicidad aguda. Por regla general, los aceites esenciales por vía oral poseen una toxicidad débil o muy débil: la mayoría de los que se utilizan frecuentemente tienen un DL_{50} comprendida entre 2 y 5 g/kg (anís, eucalipto, clavo, etc.) o lo que es más frecuente, superior a 5 g/kg (manzanilla, lavanda, mejorana, vetiver, etc.). Otros, una quincena, poseen una DL_{50} comprendida entre 1 y 2 g/kg: albahaca, estragón, hisopo (1,5 ml/kg), orégano, ajedrea (1,37 g/kg), y también *Melaleuca*, sazafrán (1,9 g/kg) o *wintergreen* (0,9-1,25 g/kg). Los más tóxicos son los aceites esenciales de boldo (0,13 g/kg; apareciendo convulsiones a partir de 0,07 g/kg), de quenopodio (0,25 g/kg), de tuya (0,83 g/kg), de *pennyroyal* (0,4g/kg), así como la esencia de mostaza (0,34 g/kg).

Las mismas observaciones se pueden hacer en el caso de los constituyentes de los aceites esenciales. Efectivamente, son raros aquellos que tienen una $DL_{50} < 2\text{g/kg}$: tuyonas ($\approx 0,2\text{ g/kg}$), pulegona (0,47 g/kg), carvacrol (0,81 g/kg), carvona (1,64 g/kg).

Estos datos*, obtenidos para animales, no proporcionan más que indicaciones relativas. Observaciones clínicas en el hombre demuestran que son posibles intoxicaciones agudas, incluso aunque la DL₅₀ sea elevada: el alcanfor (DL₅₀ = 1,47 g/kg) se ha mostrado responsable de numerosos accidentes (convulsiones tipo epiléptico) y, al menos en niños pequeños, de muertes. El análisis de la bibliografía disponible muestra que los accidentes graves —muy a menudo observados en niños pequeños— se deben a un pequeño número de aceites esenciales, *ingeridos en gran cantidad*: clavo (eugenol), eucalipto (los datos son contradictorios), *pennyroyal* (pulegona, mortal), *wintergreen* (salicilato de metilo, mortal), perejil (apiol). También se conoce la neurotoxicidad de los aceites esenciales con tuyonas (tuya, ajeno, tanaceto, salvia oficial) o con pinocanfona (hisopo): estos aceites esenciales inducen crisis tipo epilépticas o tetánicas, y trastornos psíquicos y sensoriales que requieren hospitalización. Los accidentes provocados han obligado a establecer, en Francia, una legislación restrictiva: la ley n° 84-534 del 30 de junio de 1984 completa el artículo L-512 del Código de la Salud Pública con la siguiente mención: «se reserva a los farmacéuticos [...] la venta al detalle y toda venta al público de los aceites esenciales cuya lista queda fijada por decreto así como de sus diluciones y preparaciones que no constituyan ni productos cosméticos o de higiene corporal, ni productos de uso doméstico, ni productos o bebidas alimenticias». El decreto n° 86-778 de 23-06-1986 inscribe en la lista prevista en el texto anterior las esencias provenientes del ajeno, artemisa, *Artemisia pontica*, cedro, hisopo, salvia, tanaceto y tuya.

Dicho esto, la frecuencia de accidentes graves es pequeña. Tanto es así, que en 1994, los centros de toxicología de los Estados Unidos han registrado 3.185 llamadas en relación con aceites esenciales: de ellas, 1.086 corresponden a efectos menores, 72 a efectos moderados y únicamente 4 casos de intoxicaciones mayores y una muerte (esencia de wintergreen, 60 ml) [Litovitz, 1995].

Toxicidad crónica. La toxicidad crónica de los aceites esenciales se conoce bastante mal, al menos en lo relacionado a su utilización dentro del cuadro de prácticas como la aromaterapia y sea cual sea la vía de administración: los posibles efectos secundarios se señalan en escasas ocasiones (todavía es necesario que sean identificados como tales). Por el contrario se disponen de numerosos datos experimentales acumulados con motivo de evaluar el riesgo que representa su utilización (sobre todo el de

* Los valores citados son únicamente a título de ejemplo. Se han obtenido de recopilaciones publicadas desde 1973 por D.L.J. Opdyke, del RIFM (*Research Institute for Fragrance Materials*) con el título: *Monographs on Fragrance Raw Materials*. Publicados inicialmente en forma de artículos, lo fueron seguidamente en forma de suplementos a la revista *Food and Cosmetics Toxicology*: (I: 1974), 12, 807-1016; (II: 1975), 13, 681-924; (III: 1976), 14, 659-894; (IV: 1978), 16, 637-884; (V: 1979), 17, 695-92. La serie continúa después de cambiar el título de la revista (→ *Food and Chemical Toxicology*): (VI: 1982, con C. Letizia), 20, 633-852; (VII: 1988), 26,; (VIII: 1992), 30, 1-138. Ver también Adams *et al.*, 1996 (*op. cit.*).

Para el estatuto de las plantas, de sus extractos o de algunos de sus constituyentes, se puede consultar, entre otros, al Consejo de Europa (1981). Sustancias aromatizantes y fuentes naturales de sustancias aromatizantes, 3ª ed., Maisonneuve, Moulins-lès-Metz. Consultar también: *Code of Federal Regulations*, Título 21, US, Government Printing Office, Washington, DC.

sus constituyentes o el de las plantas que los contienen) como aromas alimenticios (o especias, condimentos, etc.), campo en el que las dosis ingeridas diariamente son casi siempre muy pequeñas y en el que, salvo muy raras excepciones, se ha podido establecer su inocuidad —en las condiciones habituales de uso—.

Las posibles interacciones de estos productos (a dosis habituales para la aromaterapia) con tratamientos medicamentosos son, asimismo, muy mal conocidas.

Toxicidad dérmica. El amplio uso que la perfumería y la industria cosmética hacen de estos aceites esenciales ha suscitado numerosísimos trabajos sobre su posible toxicidad (aguda, crónica) por aplicación tópica, su poder irritante (mostaza, tomillo, etc.), sensibilizante (*Saussurea*, cinamaldehído) o fototóxica (angélica, bergamota). Los resultados de estos trabajos han inducido a los organismos profesionales internacionales a publicar recomendaciones relativas a su utilización y/o a la de sus constituyentes (concentraciones máximas, prohibición, formulaciones especiales) [IFRA].

Carcinogénesis. Algunos alil- y propenilfenoles son capaces de inducir la aparición de cánceres en roedores: en rata, el safrol (sasafrás) induce la formación de tumores hepáticos, la β -asarona (ácoro) la de tumores en el intestino delgado y, en ratón el estragol (albahaca, estragón) se muestra hepatocancerígeno. La experiencia ha demostrado que, a nivel del hígado de roedores, estos derivados fenilpropánicos se hidroxilan sobre el carbono 1' de su cadena alílica por los enzimas microsomiales (1'-hidroxisafrol, 1'-hidroxiestragol). Posteriormente, estos metabolitos hidroxilados forman especies muy electrófilas —ésteres sulfúricos— capaces de establecer enlaces covalentes con los ácidos nucleicos y con proteínas, con los conocimientos actuales, se piensa que el apiol, dilapiol, eugenol y miristicina no son cancerígenos.

La valoración del riesgo debido a estos arenos es delicada por las variaciones metabólicas dependientes de la especie o por la desproporción entre las dosis administradas en las experimentaciones con animales y la que el hombre puede consumir cotidianamente. En animal, es por término medio entre 0,5 a 1% de la dieta alimenticia durante 1 o dos años (ej.: 550 mg/kg/día de anetol \times 121 semanas) mientras que el aporte diario medio en propenil-fenoles se estima en el hombre, según la molécula, entre 60 y 70 μ g. La influencia ocasional de la dosis ingerida sobre el metabolismo se debe también tener en cuenta. De tal forma que 0,05 mg/kg de estragol administrado a la rata son mayoritariamente demetoxilados mientras que la fracción de la dosis que es hidroxilada en C-1' alcanza alrededor del 10% cuando esta dosis se lleva a 1g/kg. En el hombre, y para esta misma molécula, la proporción de conversión en derivados 1'-hidroxi es del 0,3% para una dosis ingerida de 100 μ g. En estas condiciones, la exposición al metabolito tóxico en el roedor (calculado en base a su eliminación urinaria) es 13 millones de veces más importante que en el hombre.

Un estudio sistemático de la hepatocancerogenicidad de los alquenilbencenos ha demostrado que los Z- y E-anetoles, el 3-hidroxi-E-anetol, el Z-isosafrol y el cinamaldehído no inducen la aparición de tumores en las condiciones en que si lo hacen la asarona y derivados hidroxilados del safrol, del estragol y, en menor medida, de la elemicina. Estudios a largo plazo (dos años) en rata han confirmado que el anetol no constituye un riesgo significativo para el hombre, incluso a las dosis que pueden

ingerir los consumidores habituales de bebidas anisadas. Las diferencias del metabolismo refuerzan esta presunción de inocuidad: en el hombre, el anetol se degrada preferentemente por oxidación de la cadena lateral (ácidos *p*-metoxi-hipúrico y benzoico) mientras que, en la rata, predomina la epoxidación de la cadena lateral.

10. EMPLEOS DE DROGAS CON ACEITES ESENCIALES, DE LOS ACEITES ESENCIALES Y DE LAS ESENCIAS

Las monografías que siguen a continuación, ilustrarán los principales aspectos de la utilización de estas drogas. Actualmente, encuentran empleo en tres sectores principales.

– *en farmacia*. En su mayor parte, se utilizan estas drogas al natural, en especial para la preparación de infusiones (menta, melisa, verbena, flores de azahar, etc.) y bajo la forma de preparaciones galénicas simples. También se utilizan para la obtención de aceites esenciales, algunos de los cuales pueden tener interés medicamentoso (especialmente en el campo de los antisépticos externos) pero que, mayoritariamente, se utilizan para la aromatización de las formas medicamentosas destinadas a la vía oral.

Los aceites esenciales constituyen igualmente el soporte de una práctica de cuidados especial: la aromaterapia. Esta medicina «complementaria», de la cual los seguidores no parecen estar de acuerdo sobre su definición*, no se discutirá en esta obra. No obstante, es necesario señalar que la mayoría de los constituyentes de los aceites esenciales son lipófilos y por ello, se absorben rápidamente tanto por vía pulmonar como por vía cutánea o digestiva. Conviene por tanto ser especialmente cuidadoso en cuanto a las dosis utilizadas y proscribir el recurrir a aceites esenciales cuya toxicidad potencial es conocida. Aunque es evidente que se impone la mayor prudencia cuando los aceites esenciales se administran por vía oral y *a fortiori*, en mezcla, tampoco se deben utilizar descuidadamente por vía tópica: la agresividad de alguno de ellos sobre las mucosas y/o la piel debe incitar a no utilizarlos más que tras su dilución en un vehículo apropiado. Es imperativo el no dejar estos productos al alcance de los niños y sería deseable que fueran sistemáticamente dispensados en condiciones ajustadas y siempre correctamente etiquetados.

* Para algunos, es la utilización de los olores y de las sustancias volátiles, para tratar, atenuar o prevenir las infecciones y las indisposiciones únicamente por medio de inhalaciones [Buchbauer y Jirovetz, 1994] mientras que, para otros, los aceites esenciales se aplican habitualmente sobre la piel después de su dilución en un aceite vegetal (masaje aromaterápico) [Tisserand y Balacs, 1995]. En Francia, generalmente se administran *per os*... Al ser estas sustancias absorbidas en parte, pueden tener un efecto farmacológico (que falta por evaluar). Desde hace algunos años, diferentes trabajos han intentado objetivar la acción «psicodinámica» de los productos olorosos (aromaterapia y efectos del perfumado). El componente psicosomático del efecto experimentado es muy importante. Algunos autores mencionan también un mecanismo hedónico (influencia sobre el comportamiento, del placer/desagrado producido por un olor) y un mecanismo «semántico» (ligadura o atadura, en el recuerdo, de un olor y de una situación emocional excepcional). Cf., *inter alia*: Jellinek, J.S. (1997). Psychodynamic Odor Effects and their Mechanisms, *Perfum. Flavor*, 22 (09-10), 29-41 y ref. citadas.

– **en perfumería.** Es el mercado principal para los aceites esenciales, concretas, absolutas y otros resinoides producidos por estas drogas. También son consumidores la industria de los cosméticos y el sector de los productos de higiene, aunque el coste generalmente elevado de los productos naturales, haga que en ocasiones se prefiera, para las formulaciones de gran difusión, los productos sintéticos.

En el límite de la farmacia y los productos de higiene, se señalará la presencia de aceites esenciales en preparados para baños (baños «calmantes» o «relajantes»). Se indicará que existe la posibilidad de absorción percutánea de los constituyentes terpénicos.

– **en industrias agroalimentarias.** Aunque algunas drogas se utilizan al natural (especies y aromáticas), otras lo son en forma de aceites esenciales o de resinoides –y de oleoresinas– en dispersión, encapsuladas, en forma de complejos. Aunque, durante los últimos decenios, la refrigeración ha sustituido a las especias para asegurar la conservación de los alimentos, el desarrollo de nuevas prácticas culinarias (platos preparados, preparaciones congeladas industriales, etc.), el gusto por el exotismo (y el marketing), las cualidades gustativas (!) de los productos de una agricultura intensiva y otros factores conducen a un rápido aumento del consumo de estos aromatizantes naturales. Todos los sectores alimentarios son consumidores: alcoholes, bebidas no alcohólicas, confitería, productos lácteos, productos cárnicos, sopas, salsas, snack, productos de panadería, sin olvidar la nutrición animal.

Desde principios de los años ochenta, la parte natural en la aromatización de los productos alimentarios no cesa de crecer en detrimento de los compuestos aromáticos de síntesis. Junto a los derivados de transformación de los frutos, los aceites esenciales poseen aun probablemente un margen de crecimiento para su mercado. Lo mismo ocurre sin duda para los compuestos aislados (*i.e.* las sustancias puras aisladas de los aceites esenciales): la «denominación de natural» hace (y hará) que algunos de ellos sean (o lleguen a ser) competitivos en relación a sus análogos sintéticos. A pesar de todo se vigilará el previsible desarrollo de los productos «neonaturales» (productos de fermentación y de bioconversión).

– **en diversas industrias,** sobre todo químicas, que utilizan todavía junto a productos de síntesis compuestos aislados: pinenos de la trementina (*cf.* pág. 574), esclareol (*cf.* pág. 538), citral de *Litsea cubeba* procedente de la República Popular China (*cf.* pág. 546), geraniol del aceite esencial de palmarrosa (*Cymbopogon martinii* [Roxb.] W. Watson [Poaceae]), (+)- y (–)-linalol, (+)-citronelal, eugenol, safrol, etc. Estas moléculas constituyen las materias primas para la síntesis de principios activos medicamentosos, vitaminas, sustancias olorosas, etc. Ej.: utilización del safrol (extraído de *Ocotea* brasileñas o de especies de *Cinnamomum* de China) para la síntesis de heliotropina utilizada en perfumería o la del butóxido de piperonilo, un sinérgico de los piretrínoides.

Comercio de drogas con aceites esenciales y de los aceites esenciales

Las cifras publicadas no permiten, salvo excepciones, delimitar las necesidades farmacéuticas: tienen en cuenta todos los destinos (farmacia, agroalimentario, perfu-

mería). Aunque esencialmente las 450 t de menta piperita consumidas anualmente en Francia (estimación 1990) se destinan al consumo en infusión, las 50 t de serpol, 300 de romero, 1.200-1.400 de clavo tienen un destino mayoritariamente no farmacéutico.

Incluso, para los aceites esenciales, las cifras son globales (tienen también en cuenta las mezclas y composiciones): importaciones francesas (1995): 2,77 miles de millones de F, exportaciones 3,57 miles de millones de F. Las necesidades estimadas a veces inferiores a 500 kg/año (aceites esenciales de hojas de canela o de ajedrea); generalmente están comprendidas entre 1 y 10 toneladas. Las «grandes» necesidades corresponden a utilizaciones especiales: aceites esenciales de mentas (600-700 t, incluidas todas las calidades) destinados a las industrias agroalimentarias y a los productos de higiene, aceite esencial de hojas de clavo (500-800 t) destinado principalmente a la obtención de productos aislados [eugenol] y a perfumería. Para la mayoría de las especies cultivadas en Francia, la producción francesa tiene una gran competencia con las producciones de países de bajo coste de mano de obra.

Los aceites esenciales de mayor producción mundial son, con diferencia, los procedentes de cítricos: naranja dulce [26.000 t], limón [2.200 t], pomelo [700 t]. Otras producciones importantes: aceites esenciales de menta piperita (3.700 t), de menta *arvensis* (4.300 t), de eucalipto con cineol (3.300 t) o con citronelal (2.000 t) de *Cymbopogon* spp., 2.800 t), de hojas de clavo (2.000 t), de cilantro (700 t), etc. A principios del decenio, 21 aceites esenciales tenían un mercado mundial anual superior a 500 t. En otros casos, el mercado mundial puede estar muy limitado: manzanilla (4,3 t), «divèche» (semilla, 900 kg), balsamita (100 kg), etc., (cifras de 1990, aproximadas según Lawrence [1995]).

Conservación

La propia y relativa inestabilidad de las moléculas que constituyen los aceites esenciales, hace su conservación difícil. Las posibilidades de degradación son numerosas, fácilmente detectables por la medida de los índices (peróxido, refracción), la determinación de los caracteres físicos (viscosidad, miscibilidad en alcohol, poder rotatorio) y/o el análisis en CG. Los riesgos son múltiples: fotoisomerización ($E \rightarrow Z$ -anetol), fotociclación (citral), ruptura oxidativa de propenilfenoles, peroxidación de hidrocarburos y descomposición en cetonas y alcoholes (limoneno), termoisomerización (citral), etc.

Estas degradaciones pueden modificar las propiedades y/o poner en duda la inocuidad del producto, por lo que conviene evitarlas: utilización de recipientes limpios y secos de aluminio, acero inoxidable o cristal topacio, totalmente llenos y cerrados de forma hermética (llenando el espacio libre de nitrógeno o de otro gas inerte), almacenamiento al abrigo del calor y de la luz. (Sobre reglas de embalaje, acondicionamiento y almacenamiento, ver la norma AFNOR NF T 75-001, [1996]; para las reglas de etiquetado de los recipientes, ver la norma NF 75-002, [1996]).

11. PRINCIPALES DROGAS CON ACEITES ESENCIALES

El número de drogas con aceites esenciales comercializadas es tal que no se puede pretender citarlas todas, al menos en una obra dedicada preferentemente a las plantas

que pueden presentar interés para la farmacia. Estudiaremos por tanto a continuación –generalmente de forma resumida– las drogas que están inscritas en las últimas ediciones de las Farmacopeas europea o francesa y/o que figuran en el anexo I de la *Note Explicative* de 1998 concernientes a las autorizaciones para comercializar medicamentos a base de plantas. Añadiremos algunas drogas que deben ser conocidas por su posible toxicidad (caso del ácoro) o por sus propiedades aromatizantes generalmente incorporadas en formulaciones medicamentosas (caso de los frutos de *Citrus*). Se indicará, cuando sea necesario, otros usos y, en principio, se descartarán todas las especies que no se utilizan más que en campos extrafarmacéuticos, incluso aunque esto lleve a no considerar plantas muy utilizadas como las Poaceae (citronela de Java y de Ceylán, *Vetiveria*) o de empleo tradicional (rosa, geranio, jazmín, nardo, etc). Una clasificación por sus indicaciones parece peligrosa (¿son realmente todas estas drogas plantas medicinales?) utilizaremos un criterio de clasificación botánica (alfabética, por familias).

A. Apiaceae con aceites esenciales

El anís y el hinojo contienen un aceite esencial en el cual predominan los derivados fenilpropanicos, especialmente el anetol. La toxicidad aguda del *E*-anetol no es demasiado marcada ($DL_{50} = 3,2 \text{ g/kg}$, rata, *per os*). La del isómero *Z* es mayor ($DL_{50} = 0,24 \text{ g/kg}$, ratón, *per os*). La dosis diaria aceptable para el hombre (DDA) de *Z*-anetol se ha fijado por los organismos internacionales en $2,5 \text{ mg/kg}$ y se ha estimado que un americano medio consume una media de $60 \mu\text{g}$ de este tipo de producto al día. Aunque el consumo es mucho más importante en Francia –al menos algunos consumidores absorben hasta 250 mg –, es evidente que el uso excesivo de bebidas anisadas alcohólicas es peligroso, pero que su toxicidad se debe al etanol que se encuentra en cantidad considerable en estos productos! (Sobre la toxicidad de los propenilfenoles, consultar § 9). La mayoría de las Apiaceae con aceites esenciales son sobre todo especies destinadas a la alimentación y a la industria agroalimentaria. En fitoterapia, se les atribuye sobre todo propiedades «digestivas».

● ANÍS VERDE, *Pimpinella anisum* L.

El diaquenio entero desecado está inscrito en la tercera edición de la Farmacopea europea. Debe contener como mínimo 20 ml/kg de aceite esencial. (Sobre las categorías comerciales y su procedencia, ver la norma NF V 32-168, [1984]).

La planta, la droga. El anís es una planta herbácea espontánea en el Próximo Oriente y extensamente cultivada, entre otros lugares en el área mediterránea (España, Balcanes, Turquía, África del Norte). El tallo lleva en su base hojas cordiformes y en su cima hojas trifidas con divisiones lineales. Entre ambas se encuentran hojas compuestas con lóbulos dentados. La droga se presenta en forma de un diaquenio, ovoide o piriforme, verde amarillento ($3\text{-}5 \times 3 \text{ mm}$). Los mericarpios, unidos por su vértice en la extremidad del carpóforo, tienen una cara dorsal convexa recubierta de pelos verrugosos, visibles con lupa.



Pimpinella anisum L.

Composición química. El fruto de anís contiene polisacáridos, lípidos (15-20%), flavonoides, un glucósido del ácido *p*-hidroxibenzoico y 20-30 ml/kg de aceite esencial. Este último contiene 80-95% de *E*-anetol, acompañado de metil-chavicol (= estragol), anisaldehído y 2-metilbutirato de 1-(*E*)-propenil-2-hidroxi-5-metoxi-benceno [= pseudoisoeugenil-(2-metilbutirato)]. Otros derivados (ácido anísico, alcohol y cetona anísicos) pueden encontrarse en los aceites esenciales parcialmente oxidados.

Ensayos. El fruto se identifica por un examen morfológico y por el estudio de las características microscópicas de la droga pulverizada: pelos 1-celulares con punta roma, a veces recurvada y cutícula verrugosa; fragmentos de canales secretores, etc. La CCF de un extracto clorometilénico evidencia la presencia de anetol y de triglicéridos. El ensayo comprende principalmente la valoración del aceite esencial.

Acción farmacológica y empleos. El anís, lo mismo que el hinojo, es un reputado estrogénico, actividad supuestamente debida a un estilbeno que procede de la dimerización del anetol. La acción estrogénica de este compuesto es débil y, lo que es más, no ha podido ser identificado en el aceite esencial, incluso conservado en condiciones extremas. Diferentes experimentos tienden a demostrar que el anetol estimula las contracciones intestinales, las secreciones respiratorias y la expectoración.

Considerado desde hace mucho tiempo como galactagogo, expectorante y carminativo, el fruto de anís puede en la actualidad reivindicar, en Francia, las indicaciones «digestivas» por vía oral: utilizado tradicionalmente en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos tales como flatulencia epigástrica, digestiones lentas, eructos, flatulencia, así como tratamiento coadyuvante del componente doloroso de trastornos funcionales digestivos [Note Expl., 1998]. En Alemania, donde se utiliza principalmente —como el fruto del hinojo— en pediatría, la Comisión E admite su empleo en trastornos digestivos pero también, por vía oral y local (inhalación), en caso de hipersecreción bronquial. Advierte sobre el riesgo, ocasional, de alergia.

La conservación de la droga es bastante difícil: el contenido en aceite esencial disminuye rápidamente durante el almacenamiento (1% al mes). El fruto debe ser conservado en recipiente bien cerrado, al abrigo de la luz.

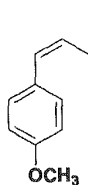
Aceite esencial de anís. El aceite esencial de anís (Ph. eur., 3.^a ed.) debe contener entre 84 y 93% de *E*-anetol y menos de 0,5% del isómero *Z*. Igualmente están fijados los límites para los constituyentes minoritarios, a saber: linalol 0,1-1,5%, estragol 0,5-6%, α -terpineol 0,1-1,5%, aldehído anísico 0,1-3,5%. Curiosamente, la Farmacopea define el aceite esencial de anís como «obtenido por arrastre de vapor de agua de los frutos maduros desecados de *Pimpinella anisum* L. o de *Illicium verum* Hook. fil.». Por supuesto, la composición de estos dos aceites esenciales es muy parecida pero la palabra anís aplicada a la badiana no deja de sorprender. Señalemos sin embargo que el texto precisa: «la etiqueta debe indicar si el aceite esencial de anís se ha obtenido a partir de *P. anisum* o de *I. verum*». La monografía incluye además los cromatogramas tipo (CG) de ambos aceites esenciales, lo que resalta las diferencias de composición en productos minoritarios.

El aceite esencial de anís se utiliza en tecnología farmacéutica como aromatizante; forma parte de la formulación de la tintura de opio benzoica (más conocida con el

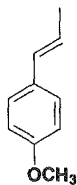
nombre de elixir paregórico). En Francia, el aceite esencial de anís no puede ser dispensado por los farmacéuticos más que con receta médica; las prescripciones que los incluyen deben registrarse en los libros recetarios (CSP, art. L 641). La licorería utiliza ampliamente aceites esenciales (hinojo, badiana, anís) así como productos semisintéticos para la fabricación de bebidas alcohólicas o no.

● **HINOJOS, *Foeniculum* spp.**

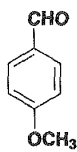
La Farmacopea europea (3ª edición) dedica dos monografías a este género: una al fruto desecado de *F. vulgare* Miller ssp. *vulgare* var. *vulgare* –hinojo amargo–, otra al fruto desecado de *F. vulgare* ssp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thell. Para *Flora Europea*, el hinojo de Florencia, del cual se consume la base carnosa de los tallos, es la variedad *azoricum* (Miller) Thell. de la ssp. *vulgare*.



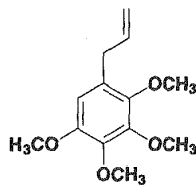
Z-anetol



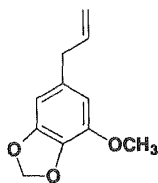
E-anetol



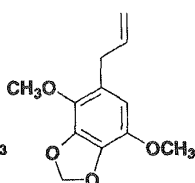
anisaldehído



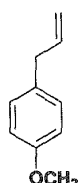
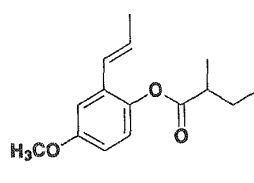
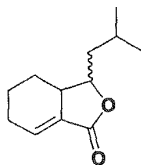
alil-tetrametoxibenceno



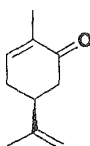
miristicina



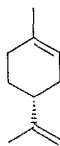
apiol

estragol
(metil-chavicol)2-metilbutirato de pseudo-
isoeugenol

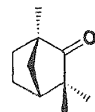
sedanólido



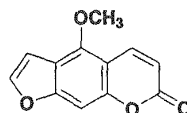
(+) -carvona



(+) -limoneno



(+) -fenchona



bergapteno

Constituyentes de los aceites esenciales de Apiaceae
(ejemplos)

La planta, las drogas. Planta herbácea grande (2 m) vivaz, el hinojo se identifica con facilidad por sus hojas divididas en tiras filiformes, sus umbelas de flores amarillo verdoso y su olor característico. La especie es espontánea en la región mediterránea y ampliamente cultivada (Egipto [principal proveedor de Francia en 1995], Turquía). Se recolectan los frutos cuando amarillean. El fruto de hinojo dulce es un diaquenio casi cilíndrico (3-12 × 3-4 mm), coronado por un estilopodio ancho. Los mericarpios, frecuentemente libres, presentan costillas salientes. El olor anisado es muy marcado y el sabor penetrante y azucarado.

Composición química

- El aceite esencial de **hinojo dulce** contiene generalmente 80% o más de *E*-anetol, 1-5(10)% de metil-chavicol (estragol) y menos del 5% de (+)-fenchona. Los frutos de hinojo contienen también furanocumarinas: imperatorina, bergapteno, xantotoxol.
- El aceite esencial de **hinojo amargo** contiene 50-80% de *E*-anetol, 3-20% de estragol y hasta el 24% de (+)-fenchona.

Ensayos. Las drogas se identifican mediante un examen macro- y microscópico (fruto pulverizado) y por el análisis en CCF de un extracto clorometilénico que identifica el anetol. El ensayo de estas dos drogas oficiales comprende principalmente:

- valoración del aceite esencial (amargo, > 40 ml/kg; dulce, > 20 ml/kg);
- valoración del anetol en el aceite esencial por CG. Su contenido debe ser como mínimo del 60% para el hinojo amargo, 80% para el hinojo dulce;
- valoración del estragol y la fenchona por el mismo método. El aceite esencial de hinojo amargo contiene como mínimo 15% de fenchona y no más del 5% de estragol. El aceite esencial de hinojo dulce no contiene más del 10% de estragol y, como máximo, 7,5% de fenchona.

Empleos. El hinojo ha sido durante mucho tiempo una fuente industrial de *E*-anetol. En fitoterapia, el fruto de hinojo dulce puede reivindicar las mismas indicaciones que el de anís (tradicionalmente utilizado en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como flatulencia epigástrica, digestiones lentas, eructos, flatulencias, así como coadyuvante en el tratamiento del componente doloroso de los trastornos funcionales digestivos). La venta de su aceite esencial está sometida a las mismas restricciones. Las raíces de hinojo dulce se utilizan tradicionalmente para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva y para favorecer la eliminación renal de agua [Note Expl., 1998].

Otras Apiaceae que figuran en el anexo I de la Note Explicative de 1998

Cuatro especies proporcionan drogas que pueden reivindicar las mismas indicaciones que el fruto de anís o el fruto de hinojo dulce: fruto de eneldo, cepa y fruto de angélica (cf. pág. 270), fruto de alcaravea y fruto de cilantro. La fitoterapia emplea también el perejil (raíz, hoja, fruto) y el apio (cepa radical).

● **ENELDO**, *Anethum graveolens* L.

El fruto (Ph. fsa, 10ª ed.) está compuesto por dos mericarpios que se pueden separar fácilmente ($3.4 \times 2.3 \times 1$ mm), con 3 costillas dorsales filiformes, amarillentas y con costillas laterales dilatadas en alas finas. El fruto desecado contiene como mínimo 25 ml/kg de aceite esencial que, en CCF, presenta 5 bandas principales de las cuales una corresponde a la carvona.

La (S)-(+)-carvona y el (R)-(+)-limoneno son los componentes mayoritarios del aceite esencial, que debe en gran parte su olor particular al *dill-éter* (= *dill-furan* = [3R, 4S, 8S]-3,9-epoxi-*p*-ment-1-eno). En el aceite esencial de la planta entera, se observa la presencia del 20 al 50% de (S)-(+)- α -felandreno. La composición varía según el grado de ploidía. No deben confundirse estos productos con los que se preparan a partir de una especie próxima, *Anethum sowa* Roxb. o eneldo de la India. El aceite esencial de los frutos de este «*Indian dill*» se caracteriza por la presencia de dilapiol (hasta un 30%).

● **ALCARAVEA**, *Carum carvi* L.

El fruto (Ph. eur., 3ª ed.) está constituido por mericarpios libres, alargados, ($3.6,5 \times 1.1,5$ mm), glabros, prácticamente falciformes y coronados por dos estilopodios redoblados. Las 5 costillas, amarillo claro, se observan bien sobre un fondo pardo. El fruto desecado debe contener como mínimo 30 ml/kg de aceite esencial. Esta exigencia de la Farmacopea es superior a la exigida por AFNOR para la «alcaravea negra» (i.e. con fructificación bisanual, > 25 ml/kg); en el caso de la «alcaravea rubia», la exigencia de la norma es aún menor (> 15 ml/kg, NF V 32-150, [1987]). La CCF de un extracto en acetato de etilo muestra, después de revelar con aldehído anísico, una mancha principal correspondiente a la carvona y otra que corresponde a triglicéridos.

El aceite esencial se compone principalmente de (S)-(+)-carvona (50-55%) y de (R)-(+)-limoneno (35-45%). Según la norma NF 75-347 (eqv. ISO 8896), el contenido en compuestos carbonílicos está comprendido entre 48 y 65% (determinados por el método de hidroxilamina libre).

● **CILANTRO**, *Coriandrum sativum* L.

El fruto (Ph. eur., 3ª ed., add. 1999) del cilantro es globuloso ($\varnothing = 5$ mm). Sus mericarpios, adherentes, están coronados por los dientes del cáliz y por un estilopodio cónico. Las costillas primarias son poco sobresalientes. El fruto desecado debe contener como mínimo 3 ml/kg de aceite esencial que, en CCF, presenta 3 manchas principales que corresponden al geraniol, linalol y acetato de geraniol.

El fruto puede contener hasta 14 ml/kg de aceite esencial, en el cual, el constituyente mayoritario es el (+)-linalol (65-78%, fruto maduro), acompañado de alcanfor (4-6%), de acetato de geraniol (1-3,5%), de γ -terpineno (2-7%) y de otros hidrocarburos monoterpénicos (cf. norma NF T 75-205, [1991]). Reputado antiespasmódico, el fruto es ante todo una especie muy apreciada (*curries*, panadería, licorería), también se uti-

liza por su aceite esencial cuya producción mundial fue superior, a principios de esta década, a 700 t/ año. Desde hace algunos años, diversos países de la Unión Europea han iniciado programas destinados a evaluar el interés del fruto del cilantro como oleaginoso. Contiene efectivamente un 16-25% de un aceite cuyo componente mayoritario es el ácido petroselinico (80%), con potencial interés para la industria.

● **APIO**, *Apium graveolens* L.

Esta especie, cuyas variedades cultivadas constituyen el apio de huerta, no se emplea en Francia más que por su cepa (en otro tiempo figuraba en el jarabe de las cinco raíces).

En el Reino Unido, se utiliza el fruto del apio. Éste (BHP, 1990) contiene 20-30 ml/kg de aceite esencial constituido mayoritariamente por hidrocarburos (limoneno, selineno, *p*-cimeno, β -pineno), dihidrocarvona, α -terpineol y ftalidos (3-*n*-butilftalido, sedanenólido). Contiene también flavonoides, ácidos fenoles y numerosas cumarinas, isoprenilcumarinas y furanocumarinas (bergapteno y derivados, libres y heterosídicos). El fruto, diurético en animales, es débilmente antiespasmódico (ftalidos). La fototoxicidad de las furanocumarinas, (asociada con la exposición a los UV A) y el riesgo de alergia están bien documentados para esta especie. Estos riesgos reales han llevado, en Alemania, a la Comisión E a no recomendar la utilización terapéutica de las preparaciones a base de apio (fruto, hojas, raíces), por otra parte, su eficacia no ha sido demostrada.

● **PEREJIL**, *Petroselinum crispum* (Mill.) A.W. Hill.

Las drogas, composición. Generalmente se utilizan las hojas, ocasionalmente las raíces y los frutos.

– **Fruto.** El contenido en aceite esencial del fruto varía de 20 a 60 ml/kg. El componente mayoritario varía según el quimiotipo: apiol (60-80%), miristicina (55-75%) o 1-alil-2,3,4,5-tetrametoxibenceno (50-60%).

– **Hojas.** Las hojas contienen, en pequeña cantidad (0,2-7 ml/kg), un aceite esencial cuyos constituyentes mayoritarios son, para el perejil rizado, miristicina, *p*-menta-1,3,8-trieno (mayoritario) y otros hidrocarburos (limoneno, β -felandreno, mircenol, terpinoleno, α -pineno, β -elemeno, etc.); la concentración en apiol generalmente es baja (0-10%). La hoja contiene también heterosídeos de flavonas, furanocumarinas (bergapteno, oxipeucedanina, heraclenol, etc.), políinos y ftalidos.

– **Raíces.** Las raíces contienen ftalidos, falcarinol y 3-7 ml/kg de un aceite esencial con apiol, miristicina y β -felandreno.

Propiedades. Tradicionalmente se considera el perejil como diurético y emenagogo. El apiol –fue oficial– se ha utilizado como emenagogo y, supuestamente abortivo a dosis elevadas, ha provocado en Europa numerosos accidentes hasta finales de los años sesenta. La intoxicación puede estar marcada por una encefalopatía o, más frecuentemente, por una afección renal que puede ser fatal, a pesar del empleo de

diálisis. Se han observado igualmente trastornos hepáticos y al menos un caso de anemia hemolítica mortal. La miristicina es conocida por sus propiedades «alucinógenas» (cf. nuez moscada, pág. 561) y por una actividad tipo IMAO. Se ha demostrado igualmente que activa la glutatión-S-transferasa y que inhibe, en el ratón, la inducción de tumores por benzo[a]pireno.

Empleos. En ausencia de estudios farmacológicos y/o clínicos pertinentes, la hoja de perejil puede reivindicar –en Francia– dos indicaciones: 1° por vía oral, utilizado tradicionalmente en reglas dolorosas; 2° en uso tópico, empleado tradicionalmente como tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso de afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos [Note Expl., 1998]. La raíz y el fruto se utilizan además tradicionalmente para favorecer la eliminación renal de agua.

En Alemania, la Comisión E subraya que el consumo de preparados a base de frutos puede dañar el epitelio renal y provocar arritmias cardíacas. Recuerda igualmente la toxicidad de dosis elevadas de apiol, su efecto sobre el útero, los vasos y la musculatura lisa e invita a no utilizar el aceite esencial. El fruto se utiliza en caso de trastornos gastro-intestinales y urinarios, pero al no haberse demostrado el fundamento de este uso, no ha sido aprobado. Las únicas indicaciones incluidas en este país para la raíz son el aumento de la excreción urinaria y la prevención de litiasis renales (con un aporte adecuado de fluidos). Está contraindicada en embarazos y en casos de inflamación renal.

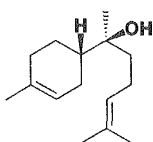
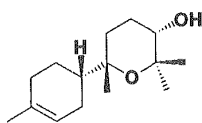
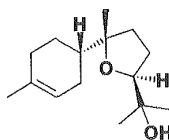
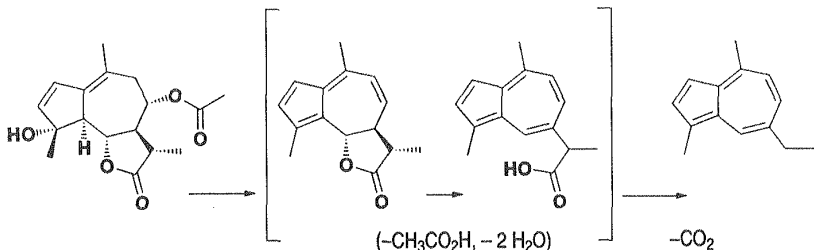
B. Asteraceae con aceites esenciales

● MANZANILLA, *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert

«La flor de manzanilla está constituida por los capítulos desecados de *Matricaria recutita* L. (= *C. recutita* [L.] Raushert).» (Ph. eur., 3ª ed.). Se atribuyen a esta droga, manzanilla alemana, propiedades antiespasmódicas y antiinflamatorias.

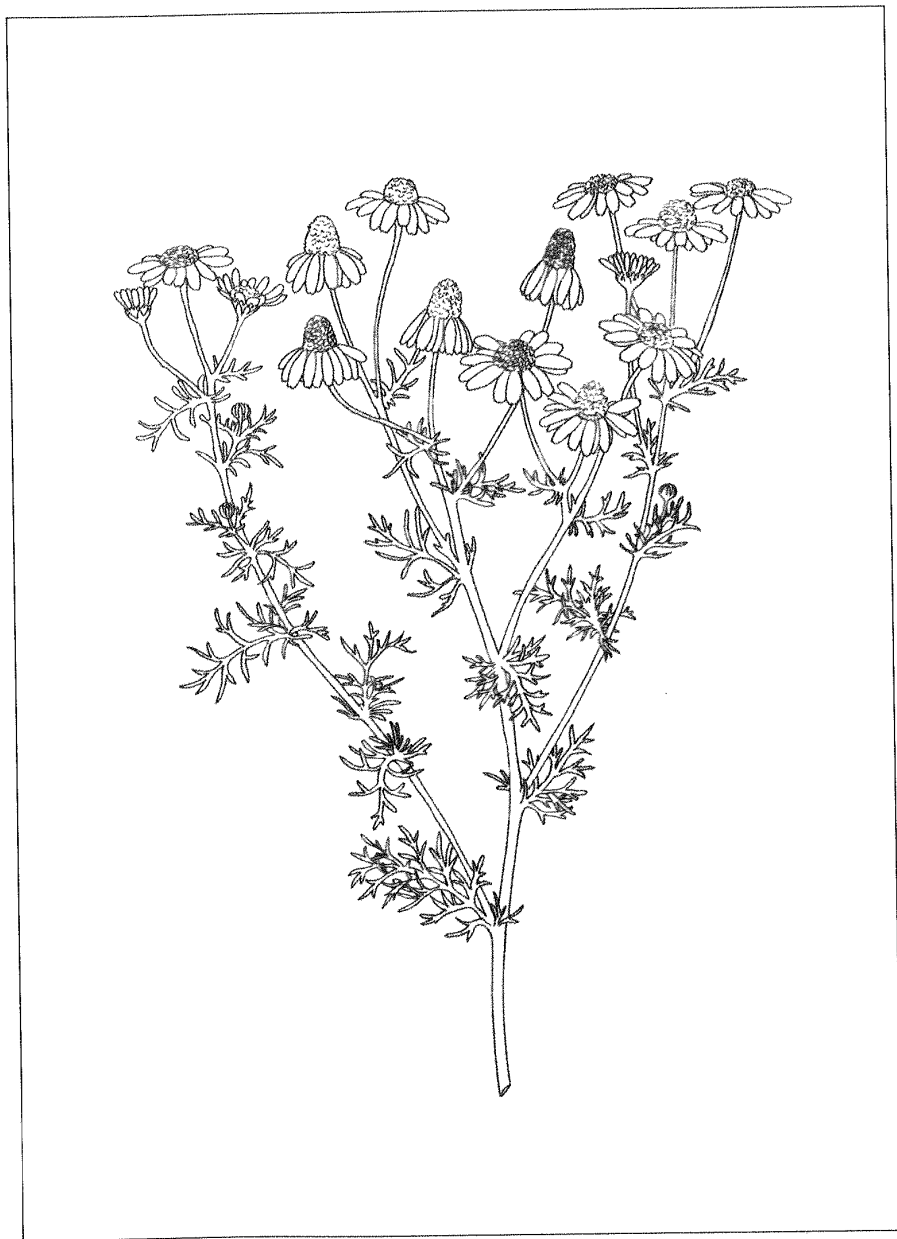
La planta, la droga. La manzanilla es una planta herbácea anual con hojas bipennatisectas situadas sobre tallos muy ramificados. Los capítulos (10-17 mm) incluyen, insertadas sobre un receptáculo cónico, hueco y carente de escamas, 12-20 flores con una lígula grande (10 mm) blanca tridentada y tetranervada y gran número de flores tubulares amarillas sinantereas. El capítulo está rodeado por un involucreo con 1-3 filas de brácteas lanceoladas con bordes escariosos gris pardo. Planta común en lugares sin cultivar de Europa, especialmente abundante en Hungría y en los Balcanes, la manzanilla también se cultiva (variedades seleccionadas).

Composición química. Junto con un mucílago galacturónico, cumarinas (umbeliferona, herniarina), ácidos fenólicos y lactonas sesquiterpénicas, la droga contiene en-ino-dicicloéteres espiroonónicos formados por ciclación de políinos así como un aceite esencial (3-15 ml/kg) y flavonoides. Los flavonoides están representados por heterósidos de flavonas, principalmente glucosil-7-apigenina y su derivado acetilado

*(-)-α-bisabolol**óxido A de (-)-α-bisabolol**óxido B de (-)-α-bisabolol**matricina: formación del chamazuleno como consecuencia de la hidrodestilación**chamazuleno*

en 6'' que se acumulan en las flores liguladas hasta representar el 8% de su masa seca. Se observa también la presencia de glucósidos de luteolol así como la de heterósidos del quercetol y del isorramnetol (flavonoles). En la droga desecada, los heterósidos se encuentran parcialmente hidrolizados y la concentración de apigenina puede ser muy elevada. El aceite esencial debe su color azulado a un contenido generalmente importante (1-15%) de chamazuleno formado por la descomposición de una lactona sesquiterpénica, la matricina. Contiene también diversos sesquiterpenos con esqueleto bisabolano: (-)-α-bisabolol, óxidos A y B de (-)-α-bisabolol y óxido A de (-)-α-bisabolona. Estos sesquiterpenos representan hasta el 50% del aceite esencial, pero sus proporciones varían según el quimiotipo considerado (por lo menos existen cuatro).

Acción farmacológica. La manzanilla es un reputado antiinflamatorio y esta actividad puede ser debida al chamazuleno (inhibidor de la síntesis de leucotrienos), a su precursor y al (-)-α-bisabolol, cuya actividad sobre diferentes modelos experimentales ha sido perfectamente establecida (edema de la pata de rata, artritis inducida). El extracto hidro-alcohólico de los capítulos es espasmolítico (fleon de cobaya). Esta actividad puede deberse a los flavonoides (apigenina, más activo que la papaverina sobre el fleon de cobaya asilado) y también a uno de los éteres bicíclicos y al (-)-α-bisabolol que, en las mismas condiciones, presenta una actividad semejante a la de papaverina. El aceite esencial de manzanilla es antibacteriano y antifúngico, estimula la secreción biliar (gato, perro) y se comporta como hipotensor. El (-)-α-bisabolol se opone a la úlcera gástrica inducida, en rata *per os*, por diversos agentes (etanol, estrés, indometacina). Observaciones realizadas en el hombre hablan de la actividad sedante



Chamomilla recutita (L.) Rauschert

de la droga; subrayan el interés de los preparados tópicos (antiinflamatorio, ligeramente anestésico, desodorante) unidos a un tratamiento convencional. Otras experiencias confirman la actividad cicatrizante y antieczematosa de los extractos de la droga.

Ensayos. La droga se identifica por los caracteres macroscópicos y microscópicos de las brácteas, flósculos, ovarios provistos de macas muy pequeñas de oxalato recubiertos por una epidermis con células de pared ondulada, estigmas con papilas en su extremidad y granos de polen triangulares redondeados con tres poros. Se identifica asimismo por la coloración obtenida después de la acción de una disolución fosfoacética de dimetilaminobenzaldehído sobre un extracto clorometilénico (proazulenos). La CCF del mismo extracto permite poner de manifiesto los constituyentes mayoritarios del aceite esencial (examen al UV y revelado, aldehído anísico). La droga no debe contener más del 25% de constituyentes que pasen a través de un tamiz (710) (flores molturadas). El contenido en aceite esencial debe ser como mínimo de 4 ml/kg, y el de las cenizas totales no debe ser superior al 13%.

Empleos. En Francia [Note Expl., 1988] la droga y sus preparaciones –que parecen carecer de toxicidad– se utilizan tradicionalmente por vía oral en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como hinchamiento epigástrico, digestiones lentas, eructos, flatulencia y para estimular el apetito. En uso tópico, la droga forma parte de la composición de preparados destinados al tratamiento suavizante y antipruriginoso de afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos. Estos preparados se utilizan también como antálgicos en afecciones de la cavidad bucal y/o de la faríngea (colutorios, pastillas) y en casos de irritación o molestia ocular debidas a causas diversas (atmósfera cargada, esfuerzos visuales prolongados, baños de mar o de piscina, etc.). En el caso de esta última indicación el público debe saber que estos preparados no se deben utilizar en casos de dolores oculares agudos, de contusiones directas, de heridas o cuando la irritación vaya acompañada de pus. El agravamiento o la persistencia de los síntomas por encima de las 48 horas obliga a una consulta médica. Si el fitomedicamento a base de manzanilla es un polvo de la droga entera, debe satisfacer un estudio toxicológico abreviado.

En Alemania, las indicaciones establecidas por la Comisión E son idénticas. Vía oral: espasmos e inflamaciones gastrointestinales. Vía tópica: estados inflamatorios de la piel y mucosas, infecciones bacterianas (piel, cavidad bucal, gargarismos); afecciones anales y genitales (baños); irritaciones respiratorias (inhalaciones).

En cosmética, la manzanilla se encuentra en champús (para aclarar los cabellos) y en geles antisolares. El aceite esencial se utiliza en perfumería, en jabones.

Observaciones

1 - La posible presencia de lactonas en las preparaciones a base de manzanilla (medicinales, cosméticas u otras) puede provocar, en personas sensibles, reacciones alérgicas (dermatitis de contacto). Estas reacciones a la manzanilla no son frecuentes y parecen excepcionales los casos en los que la manzanilla alemana ha sido formalmente la responsable (lo que no ocurre con especies como *Anthemis cotula* L.). Se han descrito algunos casos, particularmente raros, de reacción anafiláctica importante consecuti-

va a la toma de infusión o a la exposición al polvo de la planta pulverizada: urticaria generalizada, edema en la cara y párpados, edema de faringe y obstrucción de vías respiratorias, etc.

2 - Los azulenos sintéticos –azuleno (= biciclo-decapentaeno) y guayazuleno (1,4-dimetil-7-isopropil-azuleno)– forman parte de la composición de asociaciones medicamentosas con fines antiinflamatorios: pomadas, colirios.

- **MANZANILLA ROMANA**, cf. drogas con flavonoides, pág. 331

- **AJENJO**, *Artemisia absinthium* L.
ARTEMISA, *Artemisia vulgaris* L.

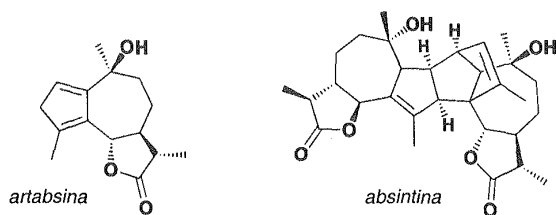
Estas dos Asteraceae vivaces son officinales (artemisa: Ph. fsa, 10ª ed., ajenjo: Ph. eur., 3ª ed., add. 1999). En ambos casos la droga está constituida por las hojas y las sumidades floridas. También en los dos casos las inflorescencias son racimos de pequeños capítulos globulosos de flores amarillas. Las hojas de ajenjo, muy divididas, tienen un color blanquecino característico; las de artemisa, verde oscuro en la cara superior y blanquecino en la cara inferior.

El ajenjo, planta herbácea muy aromática, es frecuente en la zona mediterránea. La artemisa es una especie muy común en toda Europa donde coloniza escombreras y bordes de carreteras.

Composición química

- **ajenjo**. El contenido de la droga en aceite esencial, máximo antes de la floración, varía de 2 a 6 ml/kg (la droga oficial debe contener como mínimo 2 ml/kg). Clásicamente se considera que este aceite esencial contiene mayoritariamente tuyonas. Esto es a veces verdad, pero el análisis sistemático de muestras de proveniencia variada ha demostrado la existencia de numerosos quimiotipos: quimiotipos con Z-epoxi- α -ocimeno (26-47%), con β -tuyona (Italia), con acetato de sabinilo o con acetato de crisantemilo (Francia) y formas intermedias. También se constata la presencia en la planta de políinos, flavonoides y lactonas sesquiterpénicas: absintina (dímero con esqueleto guayanólido), artabsina, matricina y derivados relacionados que la Farmacopea prescribe se caractericen por CCF.

- **artemisa**. Su contenido en aceite esencial es bajo (1-2 ml/kg; >1 ml/kg en la droga oficial) y su composición es muy variable: son constantes el alcanfor, borneol, vulgarol, e hidrocarburos, pero las tuyonas son muy poco abundantes, incluso ausentes (por otra parte, la Farmacopea prescribe la búsqueda de tuyona en un extracto hexánico: en las condiciones descritas, no se detecta, lo que la distingue de otra especie indígena con la cual se puede confundir: *A. verlotorum* Lamotte). Aunque es seguro que la droga contiene, entre otras cosas, flavonoides y políinos, no parece que las lactonas sesquiterpénicas (vulgarina, psilostaquina) se encuentren en todos los lotes estudiados.



Propiedades. La neurotoxicidad del licor de ajeno (debida según se cree en la actualidad* a las tuyonas) se sospechó desde principios de siglo. Esto explicaría el cuadro característico del ajenjismo que asocia a los síntomas del alcoholismo común —¡la graduación de los licores de ajeno «superiores» es de 65 a 75°!— la aparición de crisis epileptiformes. El ajeno y los licores semejantes se prohibieron en 1915: ¡el camino quedaba libre para sus sustitutos anisados! En 1959, se completó la legislación para reglamentar la fabricación y la venta de aceites esenciales de ajeno y productos semejantes (aceites esenciales de hisopo, anís, badiana, de hinojo y anetol). El decreto de 1986 inscribía estos productos en la lista prevista en el artículo L 512 del código de salud pública. Se debe hacer constar (salvia, pág. 534) que los textos legislativos vigentes en la Unión Europea fijan límites a la presencia de tuyonas en los productos alimenticios y bebidas.

Empleos. Si bien estas drogas, especialmente el ajeno, gozan de una reputación tan antigua como innecesaria (el ajeno se considera antihelmíntico, antibacteriano, anti-pirético, emenagogo... de hecho es esquizotónica), no se dispone de datos fiables sobre su farmacología. En ausencia de datos experimentales y/o clínicos, las dos drogas se utilizan tradicionalmente para estimular el apetito. La artemisa se utiliza también en reglas dolorosas [Note Expl., 1998]. Aunque los fitomedicamentos a base de ajeno o de artemisa proceden de la droga total pulverizada, de extractos hidro-alcohólicos de grado alcohólico > 30% o de tinturas, deben satisfacer un estudio toxicológico abreviado y es preciso además, en el caso de la artemisa, indicar un contenido límite en constituyente activo. En Alemania, el ajeno se utiliza como estimulante del apetito y en dispepsias. En relación con la artemisa, la Comisión E estima que las indicaciones reivindicadas por esta planta no se sostienen por lo que no se puede aprobar su utilización terapéutica.

* ¿Es así de simple? Después de recordar que son necesarios 2,5 kg de ajeno (planta) para obtener 100 l de ajeno (licor) (con 0,4% de aceite esencial), Max [1990] estima entre 2 y 4 mg la cantidad de tuyona presente en un vaso de bebida. Subraya que este contenido es insuficiente para poder observar efectos farmacológicos; además estima que la supuesta neurotoxicidad de la tuyona no ha sido suficientemente establecida. Según este autor, el color verde del licor a veces se ajusta con sulfato de cobre y su grado de opalescencia (después de dilución) es «mejorado» por cloruro de antimonio. El metanol —tóxico— se ha encontrado también en el licor (que además contenía otras plantas...) todo lo cual podría contribuir a la toxicidad del licor. Max B. (1990). This and that: Cheap Drinks and Expensive Drugs, *TIPS*, 11, 56-60.

● **ESTRAGÓN**, *Artemisia dracunculus* L.

Utilizada en alimentación como condimento, esta planta herbácea se menciona en la *Note Explicative* de 1998. Contiene aceite esencial con estragol (68-80%), *cis* y *trans* ocimenos (entre 6 y 12%), limoneno (2-6%) (valores establecidos en la norma NF T 75-351, [1987]; también existe un quimiotipo con elemicina y sabineno). La droga (parte aérea no florida) se utiliza tradicionalmente en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos diversos y como tratamiento coadyuvante del componente doloroso de trastornos funcionales digestivos [*Note Expl.*, 1998]. Una indicación tradicional semejante se reconoce para otra Asteraceae, la hierba de Santa María o hierba romana (*Balsamita major* Desf. = *Chrysanthemum balsamita* (L.) Baill, no L. = *Tanacetum balsamita* L.) que también se usa tópicamente.

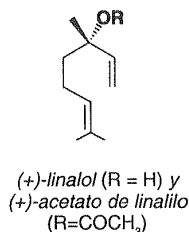
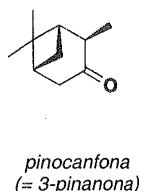
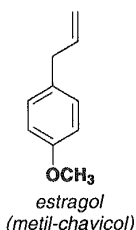
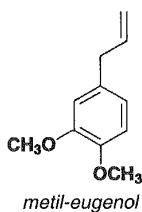
C. Lamiaceae con aceites esenciales

Un número importante de las especies que se citan aquí se conocen principalmente por su interés en diversas industrias (perfumería, licorería, confitería, productos cosméticos, detergentes). Del mismo modo, muchas son más bien especias que plantas medicinales (albahaca, orégano, tomillo, etc.). Las principales indicaciones incluidas para estas drogas se relacionan con el «tratamiento» de trastornos digestivos menores y el uso tópico (dermatología, higiene). Algunas de ellas tienen utilidad para trastornos menores del sueño (melisa, lavanda).

● **ALBAHACA**, *Ocimum basilicum* L.

Esta planta se conoce principalmente como especia (hierba para salsas, pisto) y como fuente de aceite esencial, es originaria de Asia y se cultiva en la región mediterránea y en las islas del Océano Índico; se encuentra reinscrita en la Farmacopea desde Enero de 1989 (hoja desecada que debe contener como mínimo 2,5 ml/kg de aceite esencial). Se conocen varios quimiotipos de esta especie, el más importante es el originario de La Reunión, Comores y Madagascar. Su aceite esencial contiene entre el 65 y 85% de estragol (= metilchavicol) acompañado de pequeñas cantidades de cineol, fenchol, linalol y metileugenol. Otro quimiotipo, característico del sur de Europa y de Egipto, contiene un aceite en el que predomina el linalol. También se conocen quimiotipos con (*E*)-cinamato de metilo y linalol (Fiji y otras zonas tropicales), o con metil-eugenol, así como formas intermedias.

Se sabe que, en el ratón, el estragol administrado *per os* se metaboliza parcialmente en 1'-hidroxiestragol que es cancerígeno (*cf.* pág. 503). En condiciones normales de consumo de productos a base de albahaca (o de aceite esencial) y habida cuenta de que la tasa de conversión del estragol a su derivado hidroxilado es pequeñísima en el hombre, los organismos internacionales no han establecido ningún límite de empleo. La utilización en aromaterapia (vía oral, masajes) es desaconsejable, al menos en el caso de quimiotipo con estragol. La hoja de albahaca se utiliza tradicionalmente por vía



oral: 1° en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como gases, digestiones pesadas, eructos, flatulencias; 2° como tratamiento coadyuvante del componente doloroso de trastornos funcionales digestivos [Note Expl.; 1998]. El aceite esencial del quimiotipo con metilchavicol (NF 75-357, [1991]: metilchavicol > 75%) se destina a la perfumería de alta calidad mientras que los quimiotipos con linalol (NF T 75-244, [1992]: linalol, 45-62%, eugenol, 2-15%, cineol, 2-9%) se destinan a preparaciones alimenticias y a la perfumería de calidad «secundaria».

● CALAMINTA, *Calamintha sylvatica* Bromf.

Esta especie, mal conocida y según parece, poco utilizada, ha sido incluida en la *Note Explicative* de 1998. Clasificada antiguamente por algunos en el género *Satureja*, la especie oficial (*C. officinalis* Moench., Ph. fsa, 10ª ed.) corresponde, ateniéndose a la Flora Europea, a la ssp. *ascendens* (Jordan) P.W. Ball (= *C. officinalis* auct., no Moench.). Según la flora forestal francesa, la calaminta oficial es la *C. sylvatica* Bromf. (= *C. officinalis* Moench. = *Satureja calamintha* (L.) Scheele). Es una especie vivaz con glomérulos de flores púrpuras que miden menos de 15-20 mm. La sumidad florida desecada de esta especie proporciona una pequeña cantidad de aceite esencial (al menos 6 ml/kg en el caso de la droga oficial) con neomentol, pulegona, mentona, isomentona y otros monoterpenos.

Oficialmente [Note Expl., 1998], la sumidad florida de calaminta se utiliza tradicionalmente: 1° en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias; 2° como tratamiento coadyuvante del componente doloroso de trastornos funcionales digestivos. En la zona mediterránea, la medicina popular utiliza una especie próxima, *C. nepeta* (L.) Savi, de la que existen numerosos quimiotipos: pulegona, piperitenona, carvona y cineol, etc.

● HISOPO, *Hyssopus officinalis* L.

Esta especie polimorfa (algunos distinguen cuatro subespecies) es una planta pequeña mediterránea, frecuente en las rocallas y tapias viejas. La droga (Ph. fsa, 10ª ed.) está constituida por la hoja y sumidad florida. Las hojas, situadas sobre un tallo cua-

drado, son lanceoladas, casi sésiles y de aspecto reticulado. Después de la desecación los bordes se enrollan hacia la cara inferior. Las flores, de corola azul o violácea, se encuentran agrupadas en glomérulos axilares formando una espiga densa y alargada; poseen un labio inferior desarrollado cuyo lóbulo mediano, mucho más grande, tiene forma de corazón invertido. La droga fragmentada se puede identificar por sus caracteres microscópicos: pelos tectores unicelulares en espina, pluricelulares en gancho o curvados, pelos secretores de tipo Lamiaceae.

La droga contiene compuestos fenólicos (ácido rosmarínico, flavonoides), di- y triterpenos (marrubiina, ácido oleanólico) y aceite esencial (>3 y <10 ml/kg en la droga oficial). Los constituyentes principales de este último son cetonas: isopinocanfona (34,5-50%), pinocanfona (= 3-pinanona, 5,5-17,5%), acompañadas de hidrocarburos mono- y sesquiterpénicos (β -pineno, 13,5-23%), limoneno (1-4%), sabineno (2-3%), etc. (NF T 75-355, [1986]). En ausencia de datos experimentales, se atribuyen a la droga propiedades expectorantes, antisépticas y estimulantes (aceite esencial).

El aceite esencial de hisopo es neurotóxico: la pinocanfona y la isopinocanfona son, como la tuyona, los principales responsables de su acción epileptógena. La neurotoxicidad podría deberse a la acción inhibitoria de estas cetonas sobre la respiración tisular (demostrada *in vitro*). Se han descrito intoxicaciones graves debidas a la ingestión incluso de pequeñas dosis: 2-3 gotas (una niña de seis años), 10 gotas \times 2 días (en una mujer de 26 años). Por tanto, llama la atención encontrar en las librerías obras destinadas al gran público que recomiendan la utilización de «3-4 gotas, tres veces al día». Hay que señalar sin embargo que la venta y preparación de este aceite esencial está reservada a los farmacéuticos (decreto 86-778 del 23-06-1986). Por vía oral, los fitomedicamentos a base de hisopo se utilizan tradicionalmente en afecciones bronquiales agudas benignas y, por vía tópica, en caso de obstrucción nasal, resfriado. [Note Expl., 1998].

● LAVANDAS, *Lavandula* spp.

Dos especies del género se utilizan en el sector de la perfumería y de los productos cosméticos: lavanda verdadera, *L. angustifolia* Miller (= *L. officinalis* Chaix = *L. vera* DC.) y espliego, *L. latifolia* (L. f.) Medikus (= *L. spica* auct., no L.). Los lavandines, híbridos de las dos especies precedentes (*L. \times intermedia* Emeric ex Loisel = *L. hybrida* Reverchon ex Briq.), se utilizan igualmente para la producción de aceite esencial. Otra lavanda, *L. stoechas* L., ya no se emplea (aceite esencial con fenchona y alcanfor).

● **Lavanda verdadera.** La Farmacopea francesa (10ª ed.) dedica una monografía a la lavanda verdadera: la droga, constituida por la flor desecada, debe contener como mínimo 8 ml/kg de aceite esencial.

La planta, la droga. La lavanda verdadera es un arbusto de zonas de media montaña (800-1.800 m) de la cuenca mediterránea, con hojas verde ceniza muy estrechas y con los bordes enrollados, flores agrupadas en cimas bíparas, cortamente pedunculadas. El cáliz es gris azulado, la corola -bilabiada con labio superior bífido y labio inferior

trilobulado— es azul. Pulverizada, la droga se puede caracterizar por sus numerosos pelos tectores bifurcados en una o varias filas.

Propiedades y empleos. La flor desecada no ha sido objeto de ningún estudio farmacológico en animal. *In vitro*, el aceite esencial de lavanda es moderadamente antibacteriano; *per os* en ratón, ejerce una actividad neurodepresiva. La droga puede formar parte de la composición de fitomedicamentos [Note Expl., 1998] con las siguientes indicaciones: 1° en empleo tópico, tradicionalmente utilizada en el tratamiento de pequeñas heridas después de abundante lavado; en caso de eritema solar, de quemaduras superficiales de pequeño tamaño, de eritemas de nalgas; en casos de obstrucción nasal, de catarros; en enjuagues bucales y para la higiene bucal; 2° por vía oral, tradicionalmente utilizada en el tratamiento sintomático de estados neurotónicos de adultos y niños, especialmente en casos de trastornos menores del sueño. Aunque estos fitomedicamentos están constituidos por el polvo total, extractos hidroalcohólicos de grado alcohólico >30% o tinturas, es necesario, como en el caso de las salvias (pág. 534), realizar un estudio toxicológico abreviado. Indicaciones del mismo tipo —vía oral— se reivindican en Alemania donde la lavanda se utiliza asimismo, en baños, para trastornos funcionales de la circulación.

Acete esencial. La composición del aceite esencial varía según numerosos factores, en especial según la forma de cultivo (lavandas de semillero, lavandas clonales Maillette y Matterone), según los factores ambientales, etc. Para responder a las normas de la Farmacopea europea (add. 1999), un aceite esencial de lavanda debe contener entre 20 y 45% de linalol, 25 y 46% de acetato de linalilo, 1,2 y 6% de terpinen-4-ol; los contenidos en lavandulol y acetato de lavandulilo deben ser respectivamente superiores a 0,1 y 1%; los contenidos máximos fijados para los demás componentes son: limoneno < 1%, cineol < 2,5%, alcanfor < 1,2%, α -terpineol < 2%, 3-octanona < 2,5% (determinados por CG). La norma NF T 75-301 de julio de 1992 (aceite esencial de lavanda de Francia) propone especificaciones similares y las completa, especialmente en lo que concierne a los β -ocimenos (*cis*, 4 a 10%, *trans*, 1,5 a 6%). En 1981, las autoridades han precisado las condiciones, para que un aceite esencial de lavanda, pueda reivindicar la denominación de origen «de Haute-Provence» (decreto del 14-12-1981).

• **Espliego.** Espontáneo en las mismas regiones pero en altitudes más bajas, cultivado en España, proporciona un aceite esencial especialmente rico en cineol (30-40%) y en alcanfor (15%) y, por esto, menos apreciado. Como el anterior, el aceite esencial de espliego se encuentra inscrito en la Farmacopea (también es objeto de una norma AFNOR, NF T 75-201, [1992]). Los límites de composición precisados para su perfil cromatográfico son los siguientes: limoneno (0,5-3%), cineol (20-35%), alcanfor (8-20%), linalol (25-50%), acetato de linalilo (<3%), α -terpineol (0,5-3%) (Farmacopea). La norma AFNOR difiere únicamente de la Farmacopea en el límite superior fijado para el acetato de linalilo (<1%).

• **Lavandines.** Los aceites esenciales de lavandín tienen una composición intermedia entre el espliego y la lavanda verdadera. Son objeto de normas: «aceite esencial

de lavandín Abrial», «Grosso» y «Super» que comprenden, como anteriormente, la descripción de su perfil cromatográfico (ver las normas: NF T 75-303-305, [1992]). El aceite esencial de lavandín «Grosso» es oficial, las especificaciones de la Farmacopea son idénticas a las de la norma en el caso de los principales constituyentes: limoneno (0,5-1,5%), cineol (4-7%), alcanfor (6-8%), linalol (25-35%), acetato de linalilo (28-38%), α -terpineol (0,5-1%). La norma tiene en cuenta otros constituyentes minoritarios: lavandulol (0,2-0,8%), acetato de lavandulilo (1,5-3%), borneol (1,5-3%), terpin-1-en-4-ol (1,5-5%), *cis*- y *trans*- β -ocimenes (0,5-1,5 y <1%).

Francia proporciona el 90% de la producción mundial de aceite esencial de lavandín (1.100 t en 1995, de las cuales 850 t fueron de «Grosso», producción en descenso, 980 t en 1996). A título de comparación, la producción de aceite esencial de lavanda verdadera fue, en 1995, cercana a 39 t (13 t de «clonal», 26 t de «fina», en disminución constante). En el caso de los preparados «de escalas inferiores», productos sintéticos (linalol, acetato de linalilo) compiten favorablemente con los aceites esenciales de lavandines.

● MEJORANA, *Origanum majorana* L.

El término de mejorana es ambiguo: designa normalmente a la «majolaine à coquille» (*O. majorana* L. = *Majorana hortensis* Moench.) pero se utiliza también —con el calificativo de «silvestre»— para designar el orégano vulgar (*O. vulgare* L.), y, con la mención «silvestre de España» para designar el tomillo silvestre de España (*T. mastichiana* L.). Originaria de Oriente, la mejorana se extiende por toda la cuenca mediterránea (producción: Egipto). Contiene 7-30 ml/kg de aceite esencial con terpin-1-en-4-ol, α -terpineol, hidratos de sabineno, linalol (ver pág. 488). En ausencia de estudios farmacológicos y/o clínicos pertinentes, la hoja y la sumidad florida se utilizan tradicionalmente [Note Expl., 1998] por vía oral, 1° en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias; 2° en afecciones bronquiales agudas y benignas. Por vía tópica, se utiliza tradicionalmente en caso de obstrucción nasal, catarro, así como en enjuagues bucales y para la higiene bucal.

● MELISA, *Melissa officinalis* L.

Las hojas desecadas de melisa (Ph. fsa, 10ª ed.) deben contener como mínimo 5% de derivados hidroxicinámicos totales expresados en ácido rosmarínico.

La planta, la droga. La melisa es un subarbusto frondoso, vivaz. Los tallos, erigidos, llevan hojas opuestas de aspecto reticulado, rugosas al tacto y que, por frotamiento, desprenden olor a limón. Las flores, irregulares, blancas o rosadas, están agrupadas en verticilos axilares espaciados. Probablemente originaria de Turquía, espontánea en los bosques, bordes de caminos, setos y otros lugares frescos, también se cultiva*(pág. 525). La droga está constituida por las hojas, ovales y cordiformes. El limbo, muy marcado entre las ramas de la red formada por las nerviaciones, groseramente dentado o crenado, es más claro en la cara inferior.

Composición química. A pesar de tener un contenido bajo en aceite esencial (0,5ml/kg) es éste el que tiene interés, no obstante se han aislado de la droga otros constituyentes: triterpenos, ácidos fenólicos derivados del ácido cafeico, dímeros como el ácido rosmarínico y trímeros como los ácidos malítricos A y B; un derivado del benzaldehído con estructura benzodioxólica; flavonoides: quercitrósido, ramnocitrina, 7-glucósidos de apigenina y luteolina; heterósidos de monoterpenos y de alcoholes aromáticos, etc. El aceite esencial se caracteriza por la presencia de aldehídos monoterpénicos: citral (geranial + neral) en cantidad muy variable, pero normalmente en una relación constante (4/3), (R)-(+)-citronelal (presente en cantidad importante en ciertos lotes de origen alemán), acompañados de metilheptenona (producto de degradación del citral), acetato de geranilo, β -cariofileno, óxido de β -cariofileno, germacreno D y varias decenas de compuestos mayoritariamente terpénicos.

Ensayos. La identificación de la droga, normalmente troceada, se realiza por análisis microscópico (pelos tectores cónicos, cortos y erguidos, con pared engrosada; pelos tectores pluricelulares uniseriados con cutícula gruesa y repujada; pelos secretores octocelulares). Los ácidos fenóles, extraídos con metanol, se caracterizan por una CCF que se revela clásicamente, con difenilborato de aminoetanol y con PEG 400. La valoración colorimétrica de los ácidos hidroxycinámicos se realiza sobre un extracto hidroalcohólico (50-50) de la droga.

Acción farmacológica. El aceite esencial es antibacteriano y antifúngico, también es responsable de las propiedades espasmolíticas de la droga. El extracto hidroalcohólico es sedante sobre el SNC (ratón) pero, según recientes trabajos, el aceite esencial no parece estar implicado en esta acción; el extracto potencializa el sueño inducido por pentobarbital. Se han comprobado diversas actividades en el extracto acuoso: actividad antitiroidea debida a los productos de oxidación de los ácidos fenóles, actividad antigonadotropa y, sobre todo, actividad antiviral. Esta actividad observada sobre diversos virus (herpes, viruela), podría deberse a los ácidos fenóles y/o a sus derivados que parece ser que interactúan con las proteínas víricas. Otros trabajos han mostrado una actividad real de los monoterpenos acíclicos sobre la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa en rata.

Por otra parte, se han observado resultados interesantes en el hombre en el tratamiento del herpes: una pomada a base de extracto ha permitido disminuir la duración de la afección y espaciar las recidivas. Un estudio bastante antiguo, no confirmado por otros ensayos, resalta el interés de la melisa en distonías neurovegetativas.

Empleos. Actualmente, los fitomedicamentos a base de melisa utilizados por vía oral pueden reivindicar tres utilizaciones [Note Expl., 1998]: tradicionalmente utiliza-

* Normalmente se cultiva sólo una de las dos subespecies descritas por la Flora Europea: *ssp. officinalis* (2n=32). La subespecie *altissima* (Sibth. y Smith) Arcang. (2n = 64) proporciona un aceite esencial de composición claramente diferente (β -cubebeno, terpinoleno, 3-careno, γ -terpineno, β -cariofileno, T-muurolol) de nota verde y arbolada. Más recientemente, se ha publicado la composición de otra subespecie [*ssp. inodora* (Bornm.) Bornm]: citral (geranial + neral), β -cubebeno, β -cariofileno, α -cadinol.

das: 1º en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias; 2º como tratamiento coadyuvante del componente doloroso de trastornos funcionales digestivos; 3º en el tratamiento sintomático de estados neurotónicos de adultos y niños, especialmente en casos de trastornos menores del sueño. En Alemania, la melisa posee similares empleos.

Nota: los productos comerciales a base de aceite esencial de melisa se pueden reemplazar por productos más baratos: aceite esencial de *Cymbopogon* o de *lemon grass* (ver nota de pie de página, pág. 499).

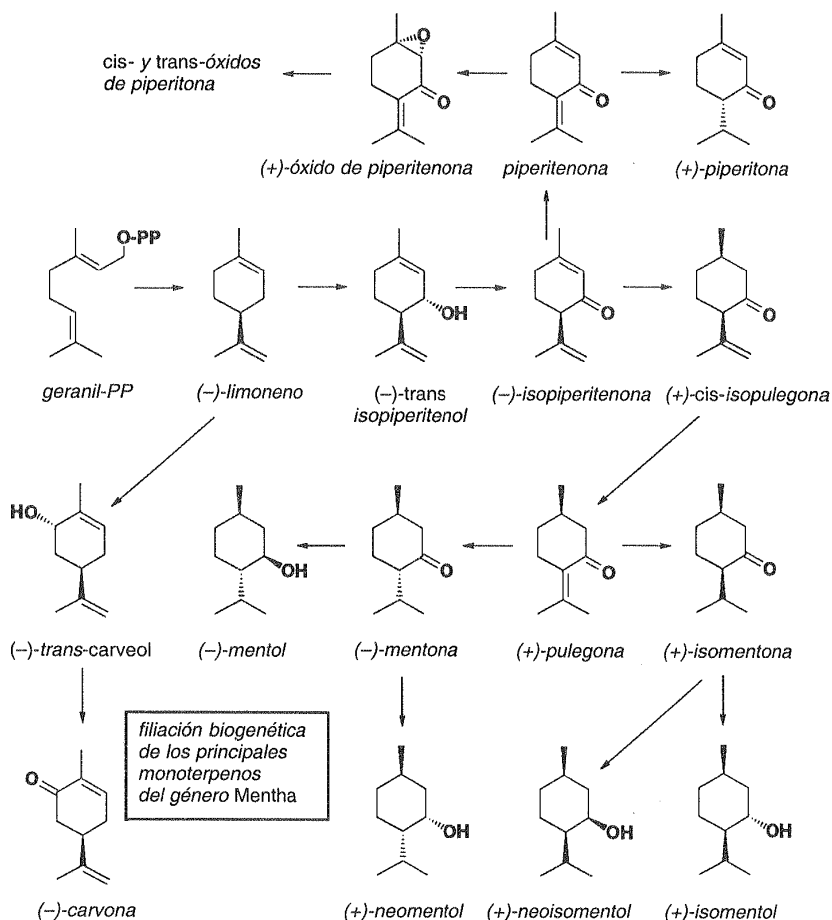
● MENTA, *Mentha x piperita* L.

La taxonomía del género *Mentha* se hace especialmente difícil por la frecuencia de híbridos, la existencia de poliploides, la abundancia de variaciones morfológicas: existen numerosas formas que demuestran modificaciones graduales entre ellas. La especie inscrita en la 3ª edición de la Farmacopea europea, por sus hojas desecadas, enteras o cortadas, es un híbrido de *M. aquatica* L. y de *M. spicata* L.

La planta, la droga. Planta vivaz fuerte que se propaga por estolones, la menta piperita se caracteriza por tallos cuadrangulares generalmente violáceos, hojas simples opuesto-decusadas, oval-agudas, dentadas e inflorescencias de flores débilmente bilabiadas de color púrpura agrupadas en espigas muy apretadas. Se cultivan diferentes variedades: menta Mitcham (forma *rubescens* de la variedad *officinalis*), menta blanca (forma *palescens* de la misma variedad) y, más raramente, menta de Hungría (forma *rubescens* de la variedad *sylvestris*). La multiplicación se realiza únicamente por vía vegetativa. El desarrollo de la planta necesita un clima templado, aporte de agua e insolación suficientes. La recolección, mecanizada, tiene lugar al principio del periodo de floración.

La identificación de la droga es fácil: olor característico, limbo (3-9 × 1-3 cm) acuminado, con el borde con dientes agudos, con la base asimétrica, nerviaciones laterales orientadas a 45º y, al igual que la principal, prominentes en la cara inferior. Examinada al microscopio, la droga muestra pelos secretores de pie unicelular y cabeza constituida por una sola célula ($\phi = 15-25 \mu\text{m}$) o por ocho células radiales formando una cabeza globosa oval ($\phi = 55-70 \mu\text{m}$) bajo la cutícula de la cual se acumula el aceite esencial.

Composición química. La hoja de menta contiene numerosos compuestos: triterpenos, carotenoides, ácidos fenoles (hasta un 7%), flavonoides representados por flavonas polisustituidas lipófilas (geninas) y por heterósidos de flavonas y flavonoles especialmente abundantes: algunos clones contienen más del 17%, el compuesto mayoritario siempre es el eriocitrósido (7-*O*-rutinosil eriodictiol). El aceite esencial representa de 10 a 30 ml/kg de droga desecada. Su composición varía en función de múltiples factores, intrínsecos y extrínsecos: condiciones de cultivo, variaciones climáticas, época de recolección, etc. El constituyente mayoritario es siempre el (-)-mentol (30-40%, a veces más del 50%). Va acompañado de (-)-mentona (15-25% en el caso de la menta Mitcham, menos de la mitad en el caso de menta blanca), acetato de (-)-mentilo, (-)-mentofurano (a veces inexistente, puede representar hasta el 10% del



aceite esencial), (+)-isomentona, (+)-pulegona, (+)-neomentol, (-)-piperitona e hidrocarburos. La (+)-pulegona, se encuentra en las hojas jóvenes y desaparece rápidamente. La disminución del contenido en (-)-mentona y el aumento del (-)-mentol observados durante el ciclo evolutivo, se corresponden con una reducción de la cetona a (-)-mentol y (+)-neomentol. Este último se convierte en un glucósido hidrosoluble transportado a las raíces (ver la observación al respecto pág. 489).

Ensayos. La identificación comprende, además del examen microscópico de la hoja pulverizada, un estudio por CCF de un extracto clorometilénico que pone de manifiesto los principales constituyentes (mentol, acetato de mentilo, mentona, etc.) y que permite detectar la posible presencia de bandas correspondientes a pulegona, isomentona y carvona.



Mentha x piperita L.

El ensayo propiamente dicho comprende:

- investigación de elementos extraños: partes extrañas (cantidad de tallos de diámetro < 1 mm: <5%) y materias extrañas (< 2%); hojas presentando manchas pardas debidas a *Puccinia menthae*: < 8%;
- valoración de cenizas totales (< 15%) e insolubles en HCl (< 1,5%);
- determinación del contenido en agua: < 11%;
- valoración del aceite esencial: >9 ml/kg (droga troceada) o >12 ml/kg (droga entera).

Acción farmacológica. La farmacología de la droga no ha sido apenas estudiada. En cuanto a la del aceite esencial, se recordará que se opone a la contracción del esfínter de Oddi inducida por morfina (cobaya, i.v.) y que es, exactamente igual que el mentol, espasmolítico *in vitro*: inhibe de manera no competitiva las contracciones del músculo liso intestinal inducidas por diversos agonistas o por despolarización (íleon de cobaya, yeyuno de conejo y otros modelos) y esto lo hace por actividad directa sobre los canales de calcio (de hecho se sospecha que ejerce un efecto más complejo que todavía no se ha elucidado). Algunos autores han subrayado el interés, en el hombre, del aceite esencial en el tratamiento de los espasmos de colon (especialmente de fórmulas con cubierta gastrorresistente). En el Reino Unido se utiliza con este fin, a pesar de que la metodología de los primeros ensayos clínicos realizados sea criticable y que un ensayo posterior, no haya demostrado la mayor eficacia del aceite esencial en relación a un placebo. La utilización del aceite esencial como antiespasmódico durante las colonoscopias y los lavados con barita reduce la frecuencia de los espasmos y del recurso a espasmolíticos por vía i.v. El glucuronato de mentol podría constituir una interesante pro-droga por liberar mentol a nivel del colon. La asociación mentol-ácido ursodesoxicólico puede incidir favorablemente sobre la litiasis biliar.

Desde hace más de un siglo se le reconoce al mentol un efecto descongestionante nasal: la experiencia ha demostrado claramente que se trata de una sensación puramente subjetiva debida a la sensación de frescor que se cree se debe a su vez a la estimulación de los termorreceptores de la cavidad nasal. Los vapores de mentol ejercen un efecto inhibitor de la respiración (igual que el frío) lo que puede traducirse, en niños pequeños, por la aparición de un corto periodo de apnea. Este riesgo, aunque mínimo, hace que se recomiende no aplicar aceite esencial o mentol directamente sobre la mucosa nasal de los niños pequeños. Aplicado sobre la piel, puede inducir una sensación de frío, pero no es ni antipruriginoso ni analgésico. Experimentalmente, el mentol se opone a la bronconstricción inducida por la capsaicina (cobaya). Inhalado, una mezcla mentol-aceite esencial de eucalipto (75-25) reduce la tos provocada por un aerosol de ácido cítrico.

Se ha demostrado, en el caso de la tisana preparada con hojas, que la gran mayoría de las sustancias volátiles se pierden durante la infusión. La actividad en el hombre —que queda por demostrar— de esta «bebida de agrado» se debe quizás en parte a las sustancias fenólicas (flavonoides, ver tomillo).

Empleos. La droga, desprovista de toxicidad, se utiliza tradicionalmente —en Francia— por vía oral en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como: gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias. Igualmente se utiliza tradicionalmente: 1° como tratamiento coadyuvante del componente doloroso de trastornos funcionales digestivos;

2° para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva; 3° en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales digestivos atribuidos a origen hepático. Tópicamente, se utiliza tradicionalmente en casos de obstrucciones nasales, catarros; como antiálgico en las afecciones de la cavidad bucal y/o faríngea (colutorios, pastillas); en enjuagues para la higiene bucal; como tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso en afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoiraciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos [Note Expl., 1998].

En Alemania, la Comisión E precisa que la menta piperita se utiliza en casos de espasmos de la región gastrointestinal, de la vesícula y de las vías biliares. Solamente se puede utilizar en casos de litiasis bajo prescripción médica. No se conoce ningún efecto secundario ni ninguna interacción medicamentosa.

Aceites esenciales de menta

• Aceite esencial de menta piperita (*peppermint oil*)

El mercado está dominado por los Estados Unidos que ha producido, en 1992, alrededor de 3.200 toneladas de aceite esencial, a partir de 43.000 ha, plantadas con clones seleccionados (Idaho, Oregon, Indiana, Wisconsin, Washington). Las sumidades floridas, cortadas mecánicamente y premarchitadas, se recolectan en contenedores que pueden adaptarse directamente entre el generador de vapor y el condensador de las instalaciones de destilación.

Para ser oficial (Ph. eur., 3ª ed.), este aceite esencial debe satisfacer los ensayos previstos por la Farmacopea:

- la CCF (revelador: aldehído anísico) permite identificar el aceite esencial revelando la presencia de sus principales constituyentes; permite visualizar las cetonas minoritarias que puedan encontrarse;
- el ensayo comprende especialmente la determinación del índice de acidez ($< 1,4$), del índice de refracción (1,457 a 1,467) y del ángulo de rotación óptica (-10 a -30°C). El producto debe satisfacer el ensayo de los aceites grasos y de los aceites esenciales resinificados;
- finalmente se determina el perfil cromatográfico: el aceite esencial debe contener entre 30 y 55% de mentol, entre 14 y 32% de mentona, entre 1 y 9% de mentofurano, entre 2,8 y 10% de acetato de mentilo, no más de un 4% de pulegona y no más de un 1% de carvona. Contiene así mismo entre 1 y 5% de limoneno, entre 3,5 y 14% de cineol y entre 1,5 y 10% de isomentona; la relación cineol (%) / limoneno (%) es superior a 2.

AFNOR propone una norma para este aceite esencial. La norma (NF 75-210 [1982], eqv. ISO 656), no describe el perfil cromatográfico pero precisa los valores límites de los índices de éster, de éster después de acetilación y de carbonilo y estos datos están en función del origen geográfico (Francia, Italia, Reino Unido, Estados Unidos).

Este aceite esencial presenta cierta toxicidad: administrado a dosis elevadas (40-100 mg/kg) en rata origina modificaciones histopatológicas a nivel del encéfalo. La mentona –y la pulegona– producen efectos similares. El mentol no induce ningún efecto nocivo importante (rata, 800 mg/día \times 28 días).

El aceite esencial de menta piperita se utiliza como aromatizante tanto en productos medicamentosos como en los de parafarmacia, higiene, etc. La industria agroalimentaria es el principal consumidor: licorería (licores, sodas, jarabes para diluir), confitería (caramelos, goma de mascar, chocolates). También se emplea en la industria de tabacos y perfumería.

- **Aceite esencial de menta verde (*spearmint oil*)**

La menta verde (llamada también menta rizada o menta dulce) es una especie cercana a la precedente, cultivada en los mismos estados de los Estados Unidos (Oregon, Idaho, Washington). La hidrodestilación va generalmente precedida por un desecado parcial de 24 horas.

Para la Farmacopea francesa el aceite esencial de menta verde se «obtiene por arrastre por vapor de agua de los órganos aéreos recientemente recolectados de *M. spicata* L. El aceite esencial obtenido a partir de *M. cardiaca* Gérard satisface igualmente las exigencias de la monografía*». La norma NF T 75-245 [1986] lo designa con el término «aceite esencial de menta verde o menta rizada»; precisa que concierne únicamente a las variedades o descendientes híbridos de *M. spicata* que proporcionan un aceite esencial rico en carvona. La última edición de la norma indica los constituyentes principales del aceite esencial pero no precisa los contenidos límites. El aceite esencial oficial contiene de 55 a 67% de carvona y de 2 a 25% de limoneno. La concentración de los demás constituyentes (mentona, isomentona, mentol, mentofurano, acetato de mentilo, cineol) es inferior al 2%; el contenido en pulegona no sobrepasa el 0,5%. La proporción de productos nitrogenados es dos veces mayor que en el aceite esencial de *M. × piperita* (10 ppm, de las cuales 1/3 corresponden a 2-acetil-4-isopropenilpiridina).

- **Aceite esencial de *Mentha arvensis* (*cornmint oil*)**

El aceite esencial de *Mentha arvensis* parcialmente dementolado es oficial. Se obtiene a partir de las «sumidades floridas de *M. arvensis* L. var. *piperascens* Holmes y var. *glabrata* Holmes. Es parcialmente dementolado por congelación». *Mentha arvensis* se puede cultivar en climas subtropicales. La producción actual [1994]** del aceite esencial de *M. arvensis* se debe a China (3.000 t, en progresión de un 50% en

* La misma edición de la Farmacopea define la menta verde como: «la constituida por la hoja desecada de *M. viridis* L. o *M. spicata* L. Contiene como mínimo 10 ml/kg de aceite esencial». Se identifica por los caracteres microscópicos del polvo (morfología de los elementos del tricoma) y por CCF del aceite esencial (carvona). [Ph. fsa, 10^e ed., add. n° 38, decreto de 25-08-1997].

** Cifras aportadas por Joulain, D. (1994). Successes and Failures of Essential Oils. A Historical Overview, in «Plantes aromatiques et médicinales. 4^e Rencontres techniques et économiques», (Verlet, N., éd.), pág. 4-11, CFFPPA-CERDEPAM, Nyons.

4 años), la India (2.000 t), Corea del Norte (300 t); la producción tradicional del Paraguay se ha convertido en marginal (60 t frente a 800 en 1990). Un enfriamiento muy lento del aceite esencial ($2^{\circ}\text{C}/\text{día}$ de 35 a 5°C) permite inducir la cristalización de una parte del mentol que contiene. Su composición media está delimitada por el perfil cromatográfico contemplado en la Farmacopea: mentol (30-45%), mentona (17-35%), isomentona (5-13%), acetato de mentilo (2-7%), limoneno (1,5-7%); el contenido de los demás constituyentes es bajo (mentofurano $< 1\%$, cineol y pulegona $< 1,5\%$, carvona $< 2\%$); la relación cineol (%) / limoneno (%) es inferior a 1.

Por su parte, la norma NF T 75-306 [1985] definía este aceite esencial como el obtenido a partir de la «var. *piperascens* Malinvaud, cultivada en Brasil y China». La norma indica por otra parte dos perfiles cromatográficos (China y Brasil); los límites dados por la Farmacopea corresponden de hecho a los extremos observados para cada uno de los orígenes; ej.: limoneno: Brasil, 5 a 7%, China, 1,5 a 4%; mentol: Brasil, 30-40%, China 35-45%, etc. El límite superior propuesto para la mentona es de 32% (Brasil), el indicado para la pulegona es de 1% (para ambos orígenes). La norma menciona explícitamente que la *M. arvensis* no contiene carvona y, finalmente, incluye en el perfil cromatográfico el neomentol (3-4 [Brasil] y 4-7% [China]) y piperitona (2,5-3,5 [Brasil] y 0,5-1% [China]) y piperitona (2,5-3,5 [Brasil] y 0,5-1% [China]).

Nota: la utilización de aceites esenciales de menta en la aromatización de productos alimenticios y bebidas puede llevar a la presencia, en los mismos, de pulegona. El legislador ha fijado los límites de las concentraciones de esta cetona: productos alimenticios, 25 mg/kg; bebidas, 100 mg/kg; bebidas aromatizadas con menta 250 mg/kg; confitería con menta 350 mg/kg.

Mentol

Únicamente se utiliza uno de los estereoisómeros del mentol, el (-)-1*R*, 3*R*, 4*S* mentol, más sencillamente designado (-)-mentol o, a veces, mentol levógiro. Los demás isómeros ópticamente activos no presentan las mismas características organolépticas: sólo el mentol racémico induce –aunque en menor grado– la sensación de frescor característica del (-)-mentol natural. Aunque es el constituyente principal del aceite esencial de menta piperita, no es su fuente habitual de extracción. En la actualidad se explotan varias vías para obtener este alcohol monoterpénico:

- aceites esenciales mentolados. El mentol cristaliza por congelación del aceite esencial de *M. arvensis* que constituye una materia prima competitiva, en especial porque existe un mercado –pastas dentífricas, *chewings-gums*– para el aceite esencial dementolado. Además, se puede recuperar una cantidad suplementaria de mentol por saponificación del acetato de mentilo y por hidrogenación de la (-)-mentona (formación de (-)-mentol y de (+)-neomentol);

- hemisíntesis. Generalmente su interés es puramente académico: doble reducción de la pulegona, ciclación del (+)-citronelal en (-)-isopulegol y reducción de este, etc. Solamente son objeto de explotación industrial los procedimientos desarrollados a partir de los pinenos y algunos países utilizan el Δ^3 -careno.

• **síntesis total.** Se han descrito varios procesos. Uno de los más clásicos consiste en pasar por timol, producto de alquilación del *m*-cresol por propileno o isopropanol. El mentol racémico se separa por destilación y la resolución de las antípodas ópticas se obtiene por cristalización de los benzoatos o por procedimientos biotecnológicos.

El mentol se consume ampliamente por la industria del tabaco (principalmente en los EE UU). En farmacia, forma parte de la formulación de cremas antipruriginosas y de preparados destinados a «descongestionar» las vías aéreas superiores en caso de rinitis; es también aromatizante. Se incorpora en productos de higiene bucal, productos de afeitado, etc. Algunas preparaciones tópicas utilizan asimismo ésteres de un ácido pirrolidinoico: se hidroliza lentamente a nivel de la piel proporcionando una sensación prolongada de frescor (desodorantes, productos para después del afeitado, etc.). Las industrias agroalimentarias, principalmente la confitería, también lo utilizan (DDA: 0-0,2 mg/kg).

● **ORÉGANO, *Origanum vulgare* L.**

Esta especie vivaz, a veces confundida con otras especies del género, es común en Francia; proporciona un aceite esencial generalmente rico en timol y/o carvacrol. El mercado se abastece en gran parte por Grecia (recolección y cultivo) que lo exporta ampliamente a Estados Unidos (utilizaciones alimenticias, ej.: pizzas). Varias especies de este género de taxonomía compleja se utilizan como especias en toda la cuenca mediterránea.

Los fitomedicamentos por vía oral a base de sumidad florida de orégano pueden reivindicar idénticas indicaciones terapéuticas a las de la mejorana (cf. pág. 524); pueden utilizarse también tradicionalmente por vía tópica: 1° como suavizantes, antipruriginosos en afecciones dermatológicas, como tróficos protectores en el tratamiento de grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos; 2° en pastillas y colutorios como antiálgicos en afecciones de la cavidad bucal y/o faríngea; 3° en caso de obstrucción nasal y de catarro.

● **ROMERO, *Rosmarinus officinalis* L.**

Las sumidades floridas de romero, citadas por sus propiedades colagogas y coleréticas anteriormente (cf. pág. 249) proporcionan entre 10 y 25 ml/kg de un aceite esencial cuyos componentes principales son el alcanfor (15-25%), cineol (15-50%), α -pineno (10-25%) y borneol libre y esterificado.

La composición del aceite esencial varía, entre otros factores, según el origen y la Farmacopea francesa cita dos tipos de producto: el tipo español y el de Marruecos y Túnez. Procedentes de la destilación acuosa de poblaciones naturales, estos aceites esenciales difieren ligeramente por sus constantes físicas y, sobre todo, por su composición: el cineol representa entre 38 y 55% del aceite tipo Marruecos y Túnez y únicamente entre 16 y 25% del tipo español; el tipo español se caracteriza por una elevada proporción de hidrocarburos 18- 26% de α -pineno y 8-12% de canfeno, mientras que el de tipo Marruecos y Túnez no contiene más que 9-14% y 2,5-6% respectivamente.

El tipo Marruecos y Túnez puede ser bastante pobre en alcanfor (5-15%) mientras que el de tipo español contiene sistemáticamente una notable cantidad (13-18,5%). Con los demás constituyentes las diferencias son menos marcadas (cf. perfiles cromatográficos de la Farmacopea, idénticos a los de la norma NF T 75-214 de octubre de 1994).

El aceite esencial de romero es, como el de la menta y la salvia, espasmolítico. Su toxicidad a nivel del SNC no es despreciable.

● AJEDREA SILVESTRE, *Satureja montana* L.

Para la Farmacopea francesa (10ª ed.), la droga —que no se debe confundir con la ajedrea común o de jardín, *S. hortensis* L.— está constituida por la sumidad florida de este subarbusto del sur de Europa (oeste de los Balcanes) y de África del Norte (existen diversas subespecies). Sus numerosas ramas llevan hojas opuestas, ciliadas en los bordes, lanceoladas. Las flores, blancas o moteadas de rosa, forman grandes racimos unilaterales de pequeños glomérulos. El aceite esencial de ajedrea (> 7 ml/kg en la droga oficial), es rico en carvacrol (hasta un 80% en algunas muestras) y, a veces en timol; entre los hidrocarburos el *p*-cimeno es siempre el más abundante (hasta 25%). Hay que señalar la gran incidencia del periodo de recolección en la composición; las variaciones de la misma son independientes de la subespecie.

El aceite esencial de ajedrea es un potente antiséptico *in vitro* lo que hace que algunos profesionales lo utilicen en el tratamiento de enfermedades infecciosas respiratorias y urinarias. La droga se utiliza tradicionalmente por vía oral en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como: gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias [Note Expl., 1998]. Tópicamente la misma norma autoriza las siguientes utilizaciones: tradicionalmente empleado en el tratamiento de heridas de pequeño tamaño después de un lavado abundante; en casos de obstrucciones nasales y catarro; en enjuagues de boca para la higiene bucal.

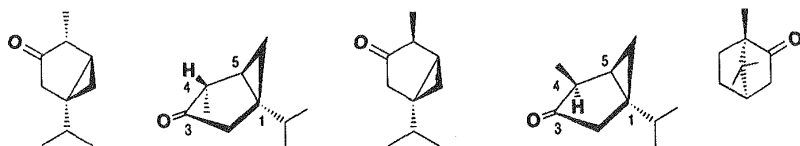
● SALVIAS, *Salvia* spp.

La droga está constituida por la hoja desecada, entera o fragmentada, de *Salvia officinalis* L. (Ph. eur., 3ª ed., add. 1999). La Note Explicative de 1998 contempla por su parte tres salvias: salvia oficial (*S. officinalis* L.), salvia de España (*S. lavandulifolia* Vahl.) y amaro o esclarea (*S. sclarea* L.), la droga es la misma en los tres casos. Por otra parte, se debe señalar que el aceite esencial de salvia de España se ha inscrito en enero de 1991 en la Farmacopea francesa. Aclimatada en todo el contorno mediterráneo, la salvia se cultiva mucho como especia.

La planta. Subarbusto muy ramificado, la salvia oficial se caracteriza por sus hojas gris verdoso con la superficie mate, oblongas, lanceoladas (3-8 × 3-4 cm para las hojas inferiores pecioladas; hojas superiores más pequeñas y sésiles) y flores azul-violetáceo, netamente bilabiadas, en grupos de 3 en falsos verticilos en la cima de las ramas. Todas las hojas poseen bordes denticulados, son rugosas y pubescentes por sus dos caras.

Composición química. La droga es rica (1-3%) en flavonoides que, como en muchas Lamiaceae, son flavonas sustituidas en C-6 (derivados 6-hidroxi y 6-metoxi de la luteolina, apigenina y de sus derivados *O*-metilados en C-7, etc.). Contiene también numerosos triterpenos derivados del ursano (el ácido ursólico es mayoritario) y del oleanano (ácido oleanólico y derivados hidroxilados en C-2) así como diterpenos (carnosol, rosmanol, epirosmanol, ácido carnósico, carnosato de metilo, ácido carnósico-12-metil éter- γ -lactona, rosmadial) y ácidos fenólicos (ácido rosmarínico).

El aceite esencial (8-25 ml/kg) se caracteriza por la presencia de alcanfor, cineol y cetonas monoterpénicas bicíclicas: las tuyonas: α -tuyona [= (-)-(1*S*,4*R*,5*R*)-tuyan-3-ona] y β -tuyona [= (+)-(1*S*,4*S*,5*R*)-tuyan-3-ona]. Estas últimas pueden representar hasta el 60% del aceite esencial, siendo la α -tuyona casi siempre ampliamente predominante. La composición varía en función de numerosos factores. A título indicativo, el perfil definido por la norma NF ISO 9909 [1999] para el aceite esencial de salvia oficial es el siguiente: α -tuyona (18-43%), β -tuyona (3-8,5%), alcanfor (4,5-24,5%), cineol (5,5-13%), humuleno (0-12%), α -pineno (1-6,5%), canfeno (1,5-7%), limoneno (0,5-3%), linalol libre y esterificado (1% como máximo), acetato de bornilo (2,5% como máximo).



α -tuyona = (-)-(1*S*,4*R*,5*R*)-tuyan-3-ona β -tuyona = (+)-(1*S*,4*S*,5*R*)-tuyan-3-ona (+)-alcanfor

Ensayos. La droga se identifica por sus caracteres microscópicos (pelos tectores hinchados en la base y afilados en la punta, con tres células de paredes gruesas, en las dos epidermis y visibles en el polvo; numerosos pelos glandulosos, sésiles, octocelulares, etc.) y por CCF de un extracto etéreo (presencia de cineol y de tuyona). El ensayo comprende principalmente la determinación del porcentaje de tallos (< 3%) y la valoración del aceite esencial: el contenido debe ser >15 ml/kg (droga entera) o >10 ml/kg (droga fragmentada).

Acción farmacológica. La salvia goza de reputación como panacea*. Aunque la experimentación no confirma todas las virtudes que se le atribuyen, no desmiente las propiedades antiespasmódicas: dosis bajas de aceite esencial inhiben las contracciones

* Autores españoles han subrayado que la salvia de los Antiguos era probablemente una especie común en Grecia, *Salvia fruticosa* Miller (= *S. triloba* L. f.), y no, como se podría pensar por traducciones apresuradas, *S. officinalis* L. [Rivera, D., Obón, C. y Cano, F. (1994). The Botany, History and Traditional Uses of Three-lobed Sage (*Salvia fruticosa* Miller) (Labiatae, *Econ. Bot.*, **48**, 190-195]. El aceite esencial de esta salvia «de tres lóbulos» se caracteriza por su riqueza en cineol (hasta un 75%) y su contenido generalmente bajo en cetonas (alcanfor y tuyonas).



***Salvia officinalis* L.**

inducidas por estimulación eléctrica en fleón aislado de cobaya. El extracto hidroalcohólico muestra también propiedades espasmolíticas sobre los espasmos provocados por acetilcolina o serotonina (¿posible papel de las flavonas polimetoxiladas? ver «tomillo», pág. 539). Igualmente se han demostrado propiedades antioxidantes, aprovechadas desde hace tiempo en alimentación y que se deben a la presencia de los diterpenos.

Si bien la droga, las preparaciones acuosas y los extractos hidroalcohólicos parecen ser poco tóxicos, no ocurre lo mismo con el aceite esencial que es neurotóxico: su ingestión induce crisis convulsivas precedidas por hipersalivación y vómitos, interrumpidos por episodios de obnubilación, hiporreflexia e hipotonía. La acción es de origen central y parece debida a las cetonas: tuyonas y, en menor medida, al alcanfor.

Empleos. Los fitomedicamentos a base de salvias –oficinal, esclarea, de España– por vía oral pueden reivindicar, en Francia, solamente una indicación: se utiliza tradicionalmente en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos tales como: gases, digestiones lentas, eructos, flatulencia. En uso tópico, las tres especies se utilizan tradicionalmente en enjuagues para higiene bucal. La salvia esclarea puede utilizarse además en el tratamiento de pequeñas heridas después de abundante lavado [Note Expl. 1998]. La autorización de comercialización de la droga total pulverizada, extractos hidroalcohólicos (de título > 30%) y tinturas de alguna de las tres especies de salvia precisa de un estudio toxicológico abreviado (toxicidad aguda, toxicidad crónica durante cuatro semanas); en el caso de la salvia oficial, se debe además proponer un contenido límite en constituyente activo. En cualquier caso no se debe realizar un empleo medicinal prolongado de estas especies, especialmente de la *Salvia officinalis*.

En Alemania, solo se le reconoce carácter oficial a la *Salvia officinalis* subsp. *Minor* (Gmelin) Gams (= *S. officinalis* s.s.) y subsp. *major* (Garsault) Gams (= *S. tomentosa* Miller), y no a *S. lavandulifolia* Vahl. En este país, la hoja se utiliza, por vía oral, en trastornos digestivos y en casos de hipersudoración. Tópicamente, se propone en inflamaciones de la mucosa bucal y de la garganta. La Comisión E señala también que los extractos alcohólicos de la droga y del aceite esencial están contraindicados en el embarazo y que su empleo prolongado puede inducir convulsiones epileptiformes.

La venta del aceite esencial y de sus preparaciones se encuentra reglamentada (ver, «hisopo» pág. 521).

Aunque las tuyonas no se pueden añadir como tales en productos alimenticios, se pueden encontrar como consecuencia de la adición de aromas preparados a partir de productos básicos naturales. La legislación comunitaria prevé que su contenido no debe sobrepasar 0,5 mg/kg en los productos alimenticios y en bebidas, 5 mg/kg en bebidas alcohólicas con hasta 25% de alcohol, 10 mg/kg si el contenido es superior al 25%, 25 mg/kg en los productos alimenticios que contienen preparados a base de salvia, 35 mg/kg en los amargos.

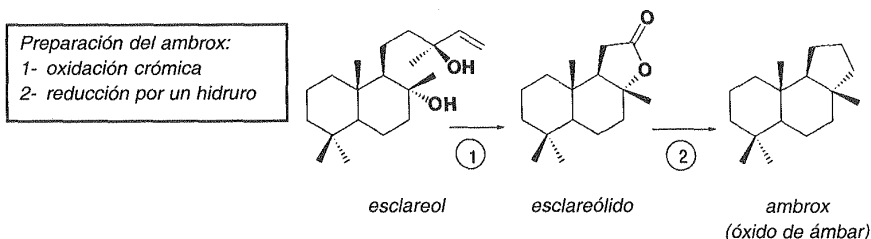
- **El aceite esencial de salvia de España** posee una composición muy diferente: carece o casi no contiene tuyonas (Ph. fsa y norma NF T 75-218 [1989]: <0,5%). El alcanfor y cineol son los constituyentes más abundantes: el perfil cromatográfico indicado por la Farmacopea y la norma AFNOR da, para estos compuestos, los límites siguientes: alcanfor (11-36%), cineol (11-25%). En el perfil también se determina:

α -pineno (4-11%), sabineno (0,1-3%), limoneno (2-5%), linalol (0,5-9%), borneol (1-8%), acetato de linalilo (<5%) y terpin-1-en-4-ol (<2%). La mayoría de las muestras comerciales contienen acetato de sabinilo que es tóxico por lo que parece conveniente determinar sistemáticamente su contenido.

- **El aceite esencial de *Salvia esclarea*** es rico en (–)-linalol (10-20%) y en acetato de (–) linalilo (45-75%) acompañados de (–)-germacreno D y de (–)-cariofileno. El aceite esencial puede ser «de salvia esclarea tradicional» (i.e. hidrodestilación de las sumidades floridas desecadas) o «de salvia esclarea triturada en verde». Los perfiles cromatográficos de estos dos productos [NF T 75-255, 7-1992] tienen en cuenta la diferencia de composición que acarrea la elección del proceso de obtención: linalol, 6,5-13,5% (tradicional) o 13-24% (en verde); acetato de linalilo, 62-78% (tradicional) o 56-70,5% (en verde), etc.

La esencia concreta contiene sobre todo (–)-esclareol (70%) (y su epímero en C-13), diterpeno que se concentra a nivel de los cálices (0,9-1,7%) y es poco abundante en el producto de hidrodestilación (2%). Este esclareol constituye una materia prima en la industria de perfumes (es un fijador), en la aromatización de tabacos y en hemisíntesis, *vía* el esclareólido (donde, parcialmente, por biotransformación), origina óxido de ámbar (ambrox). La esencia de salvia esclarea proviene mayoritariamente de Rusia y de otras repúblicas de la antigua URSS (producción a la baja de un 40% entre 1984 y 1994) y de Estados Unidos (producción en alza). También existe producción en Francia, en la República Popular China y en Bulgaria.

- **El aceite esencial de *S. triloba* L.f. (*S. fruticosa* Mill.)** contiene principalmente cineol (60%), alcanfor, borneol, terpineol y alrededor del 7% de tuyonas. Esta especie con olor fuertemente picante se contempla en algunas Farmacopeas (ej.: DAB 10, Helv. VII); se caracteriza por sus hojas cuyo limbo tiene en la base 1 o 2 pequeños lóbulos laterales en forma de orejas más o menos bien formadas. Contiene taninos, flavonoides y diterpenos.



- **SERPOL, *Thymus serpyllum* L.**

Esta pequeña planta herbácea vivaz con tallos tumbados y delgados, y pequeños glomérulos de flores muy olorosas blancas, rosas o púrpuras, es muy común en nues-

tras regiones. La planta contiene 1-6 ml/kg de un aceite esencial de composición muy variable (timol, carvacrol, linalol, etc.), tanto más variable cuanto que no es siempre fácil diferenciarla de *T. pulegioides* L. y que existen numerosas subespecies.

En ausencia de estudios farmacológicos y/o clínicos pertinentes, la hoja y la sumidad florida se utilizan tradicionalmente [Note Expl., 1998] por vía oral, 1° en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como: gases, digestiones lentas, eructos, flatulencia; 2° en el tratamiento sintomático de la tos. Por vía tópica, se utilizan tradicionalmente en obstrucciones nasales, catarro; en el tratamiento de pequeñas heridas después de abundante lavado; en pastillas y colutorios como antiálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o faríngea, así como en enjuagues para la higiene bucal. En Alemania, sus efectos espasmolíticos y antimicrobianos se aprovechan en casos de catarro bronquial (vía oral).

● TOMILLO, *Thymus vulgaris* L., *T. zygis* L.

Es poco probable que los constituyentes del aceite esencial de esta especie mediterránea sean los únicos responsables de las propiedades antiespasmódicas que se atribuyen clásicamente a la droga, es decir, a las «hojas y flores, enteras, desprendidas previamente del tallo desecado de *T. vulgaris* L. o de *T. zygis* L., o por la mezcla de estas dos especies» (Ph. eur., 3ª ed.). El tomillo debe contener, en relación con la droga anhidra, un mínimo de 12 ml/kg de aceite esencial y un mínimo de 0,5% de fenoles volátiles expresados en timol.

La planta, la droga. El tomillo (*T. vulgaris*) es un subarbusto con tallos leñosos y tortuosos. Las ramas, blanquecinas, llevan hojas opuestas, lanceoladas o lineales (4-12 × 3 mm), con los bordes enrollados hacia la cara ventral. La cara dorsal está marcada por un nervio central deprimido; las dos caras se encuentran recubiertas por un indumento gris a gris verdoso. Las flores, con cáliz vellosa y corola bilabiada rosada o blanquecina –parda en estado desecado–, se encuentran agrupadas en glomérulos ovoides. La hoja de *T. zygis* es más pequeña que la de *T. vulgaris* (4,7-6,5 × 0,4-1,2 mm); entre lineal y aciculada, lleva, en los bordes del limbo concoloro largos pelos blancos. El examen microscópico del corte y del polvo muestra pelos secretores dodecacetulares y pelos tectores 1-, 2-, 3-celulares verrugosos, normalmente acodados (*T. vulgaris*) o más o menos erguidos (*T. zygis*).

Composición química. El contenido en aceite esencial de la droga varía de 5 a 25 ml/kg y su composición fluctúa según el quimiotipo considerado, habiéndose descrito, únicamente en la región meridional de Francia, media docena de los mismos. Esto explica la exigencia de la Farmacopea de verificar, por CCF, que los fenoles –timol y carvacrol– sean mayoritarios respecto al linalol. La droga contiene heterósidos de la apigenina, luteolina y de la 6-hidroxiluteolina, así como flavonas di-, tri- y tetrametoxiladas, sustituidas todas ellas en C-6 (5,4'-dihidroxi-6,7,3'-trimetoxiflavona (cirsilineol) y su derivado metoxilado en 8; 5,6,4'-trihidroxi-7,8,3'-trimetoxiflavona (timonina); 5,4'-dihidroxi-6,7,8-trimetoxiflavona; 5,4'-dihidroxi-6,7-dimetoxiflavona).

Se han caracterizado además otros constituyentes: triterpenos, ácidos fenólicos, osas, compuestos bifenílicos, etc.

Ensayos. El tomillo se identifica por su morfología, por los caracteres microscópicos del polvo y por una CCF realizada sobre un extracto clorometilénico. A modo de ensayo, se debe buscar la presencia de elementos extraños (tallos de diámetro > 1 mm y de longitud > 15 mm: < 10%) y las hojas de serpol, llevan largos pelos en la base. La valoración de fenoles, realizada sobre el aceite esencial, utiliza una disolución hidroalcohólica de éste que reacciona en medio amoniacal con aminopirazolona y con ferricianuro potásico. Después de su extracción del medio reactivo con diclorometano, se mide la absorbancia de la fase orgánica.

Acción farmacológica. El aceite esencial de tomillo, rico en fenoles, está dotado de propiedades antibacterianas y antifúngicas demostradas fácilmente *in vitro*; todos los quimiotipos son activos pero la actividad bactericida es más marcada en los tipos con timol y carvacrol.

La actividad espasmolítica del tomillo se atribuye normalmente a los fenoles del aceite esencial. De hecho Lemli y van den Broucke han demostrado que aunque efectivamente los fenoles se oponen a las contracciones provocadas sobre íleo y traquea de cobaya por histamina, acetilcolina y otros reactivos, su concentración en las preparaciones acuosas de la droga es insuficiente para justificar esta actividad. Estos autores han demostrado que la actividad espasmolítica de estas preparaciones está relacionada con la presencia en ellas de polimetoxiflavonas. La droga debe sus propiedades antioxidantes a las flavonas y a un constituyente bifénílico mucho más activo que el BHT (butilhidroxitolueno): a concentración de 1 μ M, este último inhibe la peroxidación lipídica inducida *in vitro* a nivel de mitocondrias y microsomas; inhibe asimismo de forma parcial la producción del anión superóxido.

Empleos. La hoja y la sumidad florida de tomillo se utilizan tradicionalmente [Note Expl., 1998] por vía oral: 1º en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como: gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias; 2º en el tratamiento sintomático de la tos. Por vía tópica, se utilizan tradicionalmente en obstrucciones nasales, catarros; en el tratamiento de pequeñas heridas después de abundante lavado; en pastillas y colutorios como antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o faríngea, así como en enjuagues para la higiene bucal.

En Alemania, el tomillo está considerado como espasmolítico bronquial, expectorante y antibacteriano (Comisión E). Se utiliza en casos de obstrucciones de vías respiratorias superiores y en los síntomas de la bronquitis.

El aceite esencial y el timol forman parte de la formulación de diversas especialidades: pomadas antisépticas y cicatrizantes, jarabes para el tratamiento de afecciones de vías respiratorias, preparaciones para inhalación. El aceite esencial se utiliza ampliamente —como antiséptico— en aromaterapia. El timol, antiséptico externo e intestinal, antifúngico y antihelmíntico forma parte de la composición de especialidades destinadas a la antisepsia bucal y al tratamiento de irritaciones cutáneas. El diyodo timol se utiliza como antiséptico dental.

El aceite esencial «de tomillo, con timol (*Thymus zygis* [Loefl.] L.), tipo español» es objeto de una norma homologada desde marzo de 1993 (NF T 75-349). Su perfil cromatográfico tiene en cuenta 13 constituyentes, especialmente timol (36-55%), *p*-cimeno (15-28%), linalol (4-6,2%) y γ -terpineno (5-10,3%). Para la Farmacopea europea (3ª ed., add. 1999). El aceite esencial de tomillo se obtiene a partir de *T. vulgaris* y/o de *T. zygis* o de una mezcla de ambos.

Otras Lamiaceae

● PENNYROYAL

El término se aplica en primer lugar a *Hedeoma pulegioides* (L.) Pers., especie del Nuevo Mundo que proporciona la esencia de pennyroyal «americana». También se utiliza para designar a la menta poleo, *M. pulegium* L., que proporciona la esencia de pennyroyal «europea». Estas especies no se encuentran descritas en la Farmacopea; tampoco las recoge la *Note Explicative* de 1998. El aceite esencial de menta poleo es objeto de una norma (NF T 75-233, [1980], eqv. ISO 3714).

Como en el caso del aceite esencial de *M. pulegium* (5-10 ml/kg), el de *H. pulegioides* (10-20 ml/kg) se caracteriza por la presencia mayoritaria de (+)-pulegona (70-90%) acompañada de otras cetonas monoterpénicas: isomentona, mentona y piperitenona. Como en el caso de la menta poleo, el pennyroyal americano goza de reputación como antiespasmódico, estimulante digestivo, y tópicamente, de antiséptico y repelente (lo que subraya el término inglés de *tick-weed* y el nombre específico *pulegium*, formado a partir del latín *pulex* = pulga).

Aunque las propiedades tradicionalmente atribuidas a estas drogas no han sido objeto de ninguna investigación farmacológica, la toxicidad del aceite esencial es bien conocida y periódicamente es responsable de accidentes mortales como consecuencia normalmente de tentativas de aborto (el aceite esencial goza en efecto de una reputación como emenagogo y abortivo). La toxicidad, esencialmente hepática, se debe a la pulegona ($DL_{50} = 0,47$ g/kg [rata, *per os*]). Aunque el mecanismo exacto de la toxicidad no es conocido, se sabe que esta cetona, a nivel hepático, se oxida dando lugar a metabolitos (mentofurano y otros) responsables de necrosis de tejidos.

Se considera habitualmente que la utilización de infusiones de tallos con hojas de estas especies no origina ningún efecto secundario. Hay que señalar sin embargo que se han detectado recientemente dos casos de ataques hepáticos agudos en California [1996], en dos bebés (6 y 8 meses) como consecuencia del consumo de una infusión: uno de los niños murió.

● PACHULÍ, *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.

Ampliamente cultivada en el sudeste de Asia, esta especie herbácea se utiliza por sus hojas. Destiladas después de desecación, proporcionan 1,5-2,5% de aceite esen-

cial. Éste, rico en sesquiterpenos (alcohol de pachulí [30-40%], norpachulenol, etc.), se destina únicamente a perfumería, a preparaciones cosméticas y a jabonería. En el mercado también se encuentra el resinoide (el rendimiento en este caso puede alcanzar el 5%). Otras especies del mismo género proporcionan aceites esenciales de inferior calidad (ej.: *P. heyneanus* Benth. de la India).

D. Lauraceae con aceites esenciales

● CANELERO DE CEILÁN, *Cinnamomum verum* J. Presl

Las cortezas de diversas especies del género *Cinnamomum* Schaeffer, constituyen las canelas, especias muy apreciadas. Las de la canela llamada de Ceilán se encuentran inscritas en la tercera edición de la Farmacopea europea que precisa: «corteza desecada, privada de la capa externa y del parénquima subyacente, de los retoños desarrollados sobre los troncos podados de *C. zeylanicum* Nees».

La planta, la droga. La canela llamada de Ceilán (cuya denominación habitual es *C. zeylanicum* Blume) es un árbol pequeño con hojas persistentes originario de la India, con corteza gruesa y rugosa. Introducido en las islas del océano Índico y en el sudeste asiático, el canelero se cultiva principalmente en Sri Lanka.

En el comercio de especias, la canela tipo Sri Lanka, tipo Seychelles o tipo Madagascar se puede presentar en canutos enteros (epidermis raspada de la corteza interna), en canutos partidos, en trozos, en virutas o pulverizada. La Farmacopea facilita la descripción de la droga en canutos enteros: cara externa lisa finamente estriada, cara interna más oscura, olor aromático, sabor cálido y muy fino. La observación microscópica del corte histológico de la corteza muestra, entre otros caracteres, ausencia de súber (la corteza ha sido raspada) y presencia en el parénquima liberiano de grandes células secretoras así como de fibras aisladas o en paquetes; estas últimas, largas y con el lumen regular, son perfectamente visibles en la droga pulverizada; un análisis por CCF de un extracto clorometilénico completa la identificación. El contenido en aceite esencial es, como mínimo, de 12 ml/kg (se puede también consultar, sobre las especificaciones de los diferentes tipos comerciales, la norma ISO 6539 [abril 1998] = V 32-115).

Composición química. La droga contiene almidón, diterpenos policíclicos y oligómeros proantocianidólicos. El aceite esencial (5-20 ml/kg) está compuesto mayoritariamente por derivados fenilpropánicos: *E*-cinamaldehído (65-80%), eugenol (hasta un 10%), acetato de cinamilo. Contiene también numerosos mono- y sesquiterpenos.

Acción farmacológica y empleos. Aunque la actividad de la droga, tradicionalmente dotada del calificativo de «estimulante aromático», no ha sido apenas estudiada, la fuerte actividad antibacteriana y antifúngica del aceite esencial se ha demostrado *in vitro*. Igualmente el cinamaldehído ha sido objeto de trabajos experimentales: sedante del SNC en ratón (vía i.p.), estimulante respiratorio y del miocardio en perro (vía i.v.), también es

antibacteriano. Su efecto hipotensor (perro, cobaya) se debe a una vasodilatación periférica. Disminuye la motilidad gastrointestinal (roedores). La mayoría de estas actividades sólo se pueden observar con la administración de elevadas dosis por vía parenteral.

En Francia, la droga se utiliza tradicionalmente por vía oral: 1º en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos tales como gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias; 2º en las astenias funcionales y 3º para facilitar la ganancia de peso [Note Expl., 1998]. En Alemania, se utiliza para indicaciones del mismo tipo (pérdida de apetito, dispepsia). Y en el etiquetado de los productos semiterminados debe mencionar las siguientes contraindicaciones: embarazo, úlcera de estómago.

La corteza sirve para la preparación de la tintura de canela (Ph. fsa, 10ª ed.). Algunos facultativos utilizan el aceite esencial, *per os*, en infecciones urinarias, la actividad bacteriostática urinaria se ha demostrado.

La corteza y el aceite esencial se utilizan sobre todo en la industria agroalimentaria. El aceite esencial y el cinamaldehído, presentes en la alimentación y en ciertos productos de higiene, son irritantes de piel y mucosas. Frecuentemente originan manifestaciones alérgicas que se traducen en urticaria, edemas en cara y labios, etc. La alergia cruzada es bastante frecuente en sujetos alérgicos al bálsamo de Perú.

Para usos diversos (perfumería, aromatización) se puede utilizar también el aceite esencial de hojas que contiene, según el origen, de 70 a 95% de fenoles (eugenol) de 4 a 7% de compuestos carbonílicos (NF T 75-211, eqv. ISO 3524), o la de cortezas de raíz (60% de alcanfor, 15% de cineol).

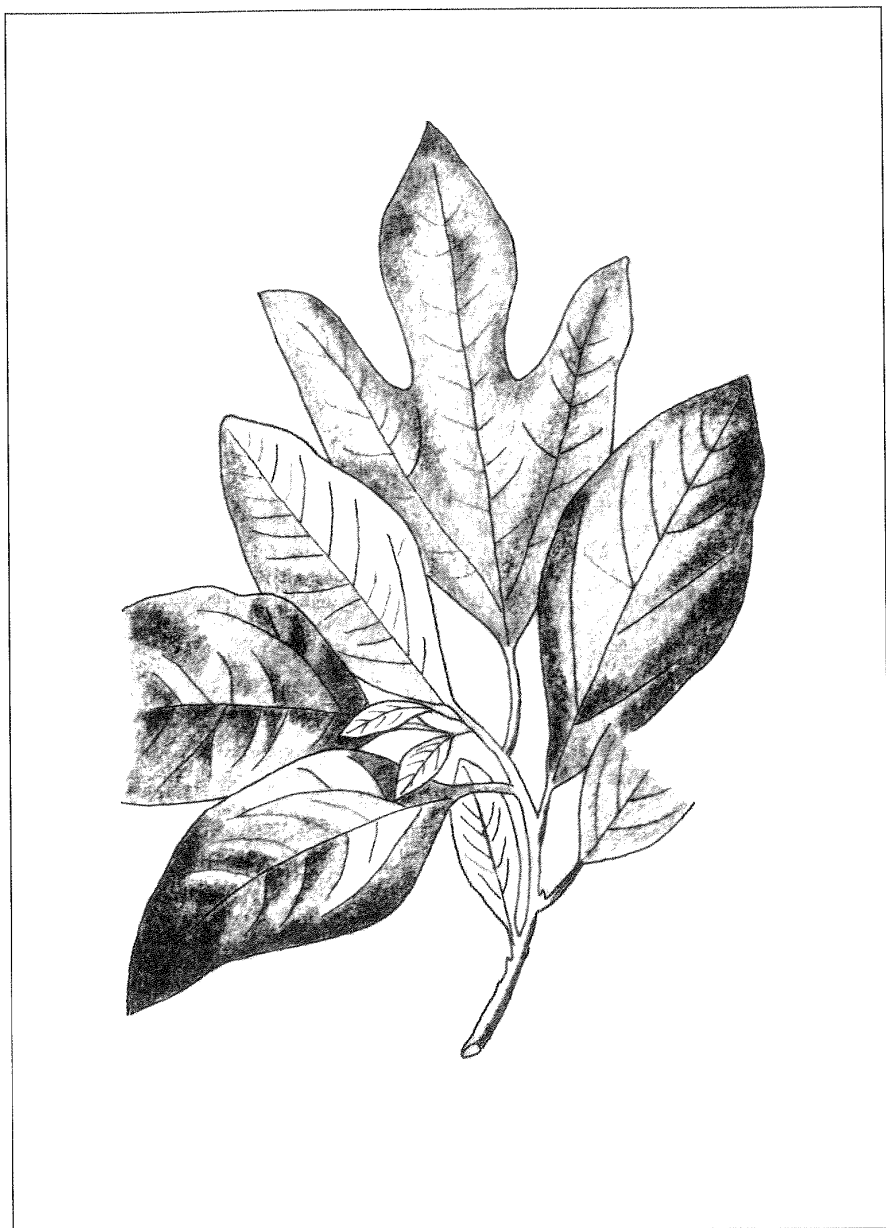
● **CANELERO DE CHINA, *Cinnamomum aromaticum* Nees** (= *C. cassia* Nees ex Blume)

La corteza, no oficial, está incluida en la *Note Explicative* de 1998, relativa a las peticiones de autorización de comercialización de medicamentos a base de plantas. Puede reivindicar las mismas indicaciones que la corteza de canela llamada de Ceilán.

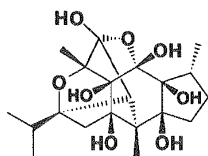
La especie se cultiva en el sudoeste de China (provincias de Guangxi y de Guandong); proporciona una droga que, generalmente, conserva parte del súber y parénquima cortical. Los elementos significativos que permiten diferenciar la canela de China de la de Sri Lanka son: las fibras amarillentas que son más cortas y más anchas, almidón más abundante y en granos más gruesos.

Por hidrodestilación, la corteza produce un 2% de aceite esencial que contiene 90% de *E*-cinamaldehído y muy poco eugenol. Se han descrito diversos diterpenos, libres y osilados: cincassioles (A, B, C₁₋₃, D₁₋₃, E), cinceilanina. La droga contiene además derivados fenilpropánicos, lignanos furanofuránicos, polisacáridos, heterósidos mono- y sesquiterpénicos (cassiósido, cinamósido) y numerosos derivados flavánicos, principalmente proantocianidoles (A-2, B-1,2,5,7, C-1) y oligómeros de 4 a 6 unidades, los cinamtaninos.

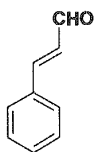
Las propiedades antiulcerosas del extracto acuoso de la droga se atribuyen al ácido 3-(2-hidroxifenil)-propanoico y a su glucósido, que se manifiestan como citoprotectores (inhibición de la ulceración inducida por fenilbutazona, serotonina o etanol, 40 µg/kg, rata, i.p.). Otro trabajo atribuye la actividad antiulcerosa al cassiósido, al cinamósido y a un derivado heterosídico del trimetoxifenol, basándose en un fraccionamiento guiado por ensayo farmacológico.



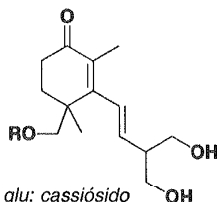
Sassafras albidum (Nutt.) Nees



cinnassiol E



cinamaldehyde



R = glu: cassiósido

A pesar de las notables diferencias de composición, la *Note Explicative* de 1998 autoriza a los fitomedicamentos a base de canela de China a reivindicar las mismas indicaciones de los de canela de Ceilán. Droga tradicional de la medicina china –que le atribuye virtudes estomáquicas y calmantes de dolores abdominales–, esta canela se utiliza sobre todo en la industria agroalimentaria. Se señalará que AFNOR reagrupa en una sola norma (NF-ISO 6538 [abril 1998]= V 32-116) el tipo China (*C. aromaticum*), y productos menos frecuentes en el mercado, el tipo Vietnam (*C. loureirii* Nees) y el tipo Indonesia (*C. burmanii* [Nees] Blume). Se utilizan también los aceites esenciales de canelero, especialmente tipo China (ISO 3216, [1997]), rico en aldehídos: cinamaldehyde (70-88%), *E*-*o*-metoxicinamaldehyde (3-15%), benzaldehído (0,5-2%), aldehído salicílico (0,2-1%), acetato de cinamilo (0-6%), eugenol (<0,5%), cumarina (1,5-4%), etc.

● ALCANFORERO, *Cinnamomum camphora* (L.) J. Presl.

El alcanforero es un árbol grande asiático (Taiwan, China) que se ha explotado durante muchos años para la producción de (+)-(1*R*)-alcanfor, obtenido por enfriamiento y destilación del aceite esencial que se encuentra en el leño (*Hon-sho oil*). El alcanfor racémico, analéptico cardíaco y respiratorio, se obtiene fácilmente por síntesis. Después de filtración y cristalización del alcanfor, el aceite esencial se puede destilar y fraccionar en tres fracciones: ligera, media –que contiene 80% de safrol– y pesada, rica en sesquiterpenos. Estas tres fracciones se conocen también con las denominaciones respectivas de aceite de alcanfor blanco, pardo y azul. Algunos quimiotipos de *C. camphora* proporcionan, a partir de sus hojas, el aceite llamado «*ho oil* de Formosa» cuyo constituyente mayoritario (75-85%) es el (–)-linalol; esta fuente industrial compete ampliamente con las fuentes más tradicionales como el leño de rosa de Brasil (producción anual en China: 800 t [1994]).

Otros *Cinnamomum* chinos se explotan para la producción de «sasafrás de China» (*C. porrectum* (Roxb.) Kosterm., *C. rigidissimum* H.H. Chang), fuente de safrol, que igualmente compete con las *Ocotea* de Brasil.

● SASAFRÁS, *Sassafras albidum* (Nutt.) Nees

La corteza de las raíces de este árbol norteamericano de hojas caducas produce de 50 a 100 ml/kg de aceite esencial. Este contiene más de un 80% de safrol, otros deriva-

dos fenilpropánicos e hidrocarburos (α -pineno, felandrenos). La droga contiene además alcaloides isoquinoleínicos y lignanos.

En el este de Estados Unidos, la droga ha sido siempre considerada como carminativa, diurética y antiséptica. Se ha utilizado –y todavía se utiliza en algunos lugares– en el tratamiento de reumatismos o en el de erupciones cutáneas. La presencia de safrol, cuya actividad cancerígena se ha establecido en roedores (cf. pág. 503), conduce a prohibir cualquier utilización de esta droga o de su aceite esencial.

El aceite esencial ha sido muy utilizado como aromatizante antes de ser prohibido en la mayoría de los países. Ocasionalmente, se ha empleado clandestinamente para la obtención de 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA, Ecstasy). En Europa, la concentración final en safrol de los productos cosméticos debe ser $< 0,01\%$. Sobre los contenidos residuales en safrol en productos destinados al consumo en alimentación, consultar «mirística», pág. 561. Se puede utilizar la hoja de sazafrán, un extracto de hojas o un extracto de cortezas de raíz desprovisto de safrol (extracción con alcohol diluido, disolución del extracto, extracción de la fracción oleosa).

● LAUREL COMÚN, *Laurus nobilis* L.

El laurel común, es un árbol dioico espontáneo en nuestras regiones. Posee hojas alternas, coriáceas, con los bordes ligeramente ondulados. Por hidrodestilación originan aproximadamente 10-30 ml/kg de un aceite esencial cuyo constituyente mayoritario siempre es el cineol (25-60%), pero cuya composición varía según el origen geográfico. Las hojas contienen además lactonas sesquiterpénicas (costunólido, laurenobiólido, artemorina, etc.) y alcaloides isoquinoleínicos (reticulina, aporfinoides) muy semejantes a los del boldo. El fruto –una baya negruzca con el mesocarpio oleoso– origina la manteca de laurel, sólida a temperatura ambiente. La hoja de laurel se utiliza tradicionalmente por vía oral, en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos: gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias.

● Otras Lauraceae utilizadas por sus aceites esenciales

Litsea cubeba (Lour.) Pers. El aceite esencial del fruto de este pequeño árbol tropical es responsable de su olor a limón. Se caracteriza por su riqueza en citral (geranial + neral, hasta un 85%); producción mundial: alrededor de 1.400 t en 1994, que provienen sobre todo de la República Popular China.

Ocotea odorifera (Vell.) Rohmer = *O. pretiosa* (Nees) Mez. El leño de este gran árbol proporciona un aceite esencial constituido mayoritariamente por safrol (90%), lo que explica que a menudo se le denomine sazafrán de Brasil (Norma NF 75-229, eqv. ISO 590)*. La producción de Brasil va disminuyendo y algunos intentan sustituirla por la utilización de fuentes renovables (hojas de diversas especies del género *Piper*).

* Se conoce también el sazafrán de Australia, *Doryphora sassafras* Endl. (Monimiaceae). Según Lawrence [1995], la producción mundial de aceite esencial de sazafrán de Brasil fue de un millar de toneladas en 1990, y la de sazafrán de China de 750 t.

Aniba rosaeodora A. Ducke var. *amazonica* y *A. parviflora* (Meissner) Mez. o leño de rosa de Brasil. Como en el caso anterior lo que se utiliza es el leño. Reducido a virutas, se hidrodestila para obtener un aceite esencial que contiene de 75 a 95% de linalol y de 3 a 6% de α -terpineol (NF T 75-227, [1998]).

E. Myrtaceae con aceites esenciales

Las Myrtaceae –3.800 especies de las cuales casi 700 *Eucalyptus* y 500 *Syzygium*– se caracterizan por la presencia, en sus tejidos, de glándulas secretoras de aceites esenciales. Muy estimadas en perfumería, agroalimentación o química fina, sus aceites esenciales les confieren a menudo propiedades antisépticas utilizadas en la industria del medicamento.

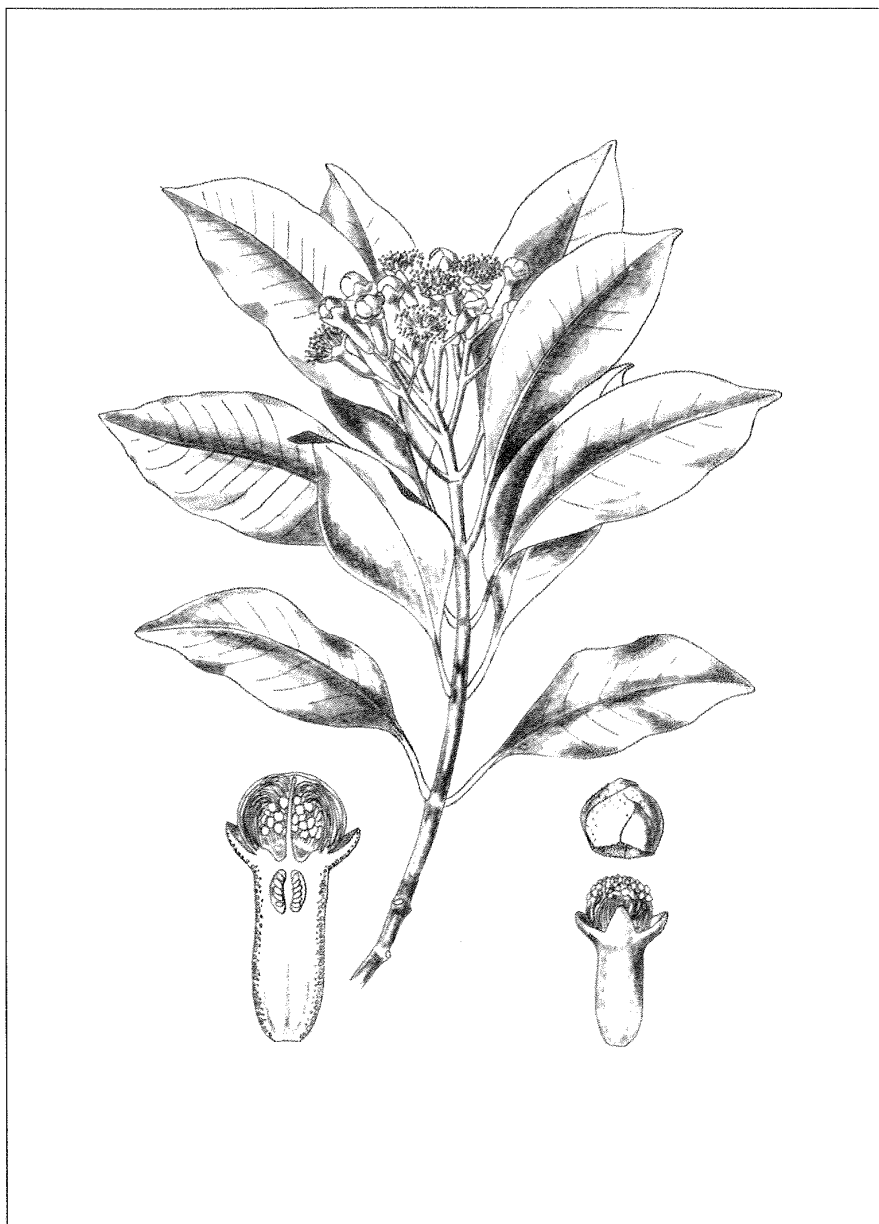
● **CLAVERO**, *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry (= *Eugenia caryophyllus* [Sprengel] Bullock & S. Harrison)

Especia oriental cargada de historia, el «clavo de especia» se utiliza ampliamente en el arte culinario. La 3ª edición de la Farmacopea europea precisa que la droga está constituida por «el botón floral entero [...] desecado hasta que presente un color pardo-rojizo. Debe contener como mínimo 150 ml/kg de aceite esencial».

La planta, la droga. El clavero es un árbol de hojas perennes. Las flores tetrámeras, blanco rosadas, están agrupadas en pequeñas cimas compactas y ramificadas. Originario de las islas Molucas, el clavero se cultiva tradicionalmente desde Tanzania (Zanzíbar), a Madagascar y, en superficies crecientes desde hace treinta años, en Indonesia. Aunque la producción indonesica se consume principalmente en el mismo lugar (cigarritos), la producción mundial es tal que el precio de la droga ha caído considerablemente a partir de finales de los años ochenta. Los botones florales se recolectan manualmente y posteriormente se desecan. Los pedúnculos florales se separan y se destinan a la destilación («aceite esencial de pedúnculos»). Si bien los botones florales se utilizan en parte para obtener aceite esencial («aceite esencial de clavos»), éste se prepara principalmente a partir de las hojas («aceite esencial de hojas»).

La droga es muy característica: olor aromático muy particular, sabor ardiente, morfología típica. Como el nombre de «clavo» indica, el botón floral presenta una parte cuadrangular, el hipanto, de 10 a 12 mm de longitud con un diámetro de 2-3 mm (correspondiente al ovario ínfero) y una cabeza, globulosa ($\phi = 4-6$ mm), rodeada por los cuatro lóbulos divergentes de los sépalos y constituida por cuatro pétalos imbricados que encierran numerosos estambres recurvados. La droga pulverizada se puede caracterizar por los fragmentos de parénquima que contienen grandes glándulas secretoras, maclas de oxalato cálcico, numerosos granos de polen triangulares con 3 poros en los ángulos, fibras cortas de paredes gruesas, lignificadas y ligeramente punteadas.

Composición química. Únicamente el aceite esencial tiene interés. Su contenido es excepcional: 150 a 180 ml/kg, a veces 200 ml/kg. Su composición se caracteriza por



Syzygium aromaticum (L.) Merr. & L.M. Perry

la presencia mayoritaria de un propenilfenol, el eugenol. Principalmente en forma libre y en parte en forma de acetato de eugenilo, su contenido oscila entre 70 y 85%. El eugenol va acompañado de varias decenas de compuestos terpénicos, alifáticos, aromáticos y heterocíclicos. Se señala especialmente la presencia de alrededor de un 10% de β -cariofileno. El botón floral contiene asimismo heterósidos de cromonas.

Ensayos. El ensayo comprende la valoración del aceite esencial, caracterización del eugenol, de su éster y del cariofileno (CCF) en un extracto clorometilénico y la búsqueda de elementos extraños: el contenido en pedúnculos, peciolo y frutos (= clavos-madres) debe ser como máximo del 4%, el de clavos alterados debe ser inferior al 2% y el de otros elementos extraños no sobrepasar 0,5%. (Sobre las categorías comerciales, consultar la norma NF V 32-105 [1981], eqv. ISO 2254).

El aceite esencial (de clavos, Ph. eur., 3ª ed.) contiene de 75 a 88% de eugenol, de 5 a 14% de β -cariofileno, y de 4 a 15% de acetato de eugenilo. Estas especificaciones difieren sensiblemente de las contenidas en la norma NF ISO 3142 [1997]).

Empleos. Los fitomedicamentos a base de clavo de especia pueden, tópicamente, reivindicar las siguientes indicaciones [Note Expl., 1998]: 1º tratamiento de pequeñas heridas después de lavado abundante; 2º antálgico (cefaleas, dolores dentales); 3º antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o faríngea (colutorios, pastillas); 4º en enjuagues para la higiene bucal. Por vía oral, se utilizan tradicionalmente en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos diversos: como gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias. En Alemania, las preparaciones a base de clavo (o de aceite esencial) se utilizan en enjuagues de boca en casos de inflamación de la boca o la garganta.

El clavo de especia se utiliza poco en farmacia. Es una especia muy empleada (*curries*) y, en Indonesia, es un producto ampliamente consumido en forma de cigarrillos: cigarrillos «kretek».

Propiedades y empleos del aceite esencial y del eugenol. El eugenol del aceite esencial de clavos es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria (ver: nuez moscada, pág. 561). Durante mucho tiempo los cirujanos dentales han empleado el eugenol en medicación intracanal, pero parece que este producto puede originar lesiones histológicas cuando se aplica *en contacto directo con los tejidos vivos* lo que ha llevado a algunos a abandonarlo. Interesante por sus propiedades anestésicas locales (inhibe la conducción nerviosa), también es antiinflamatorio (inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y de la quimiotaxis de leucocitos). A concentraciones bajas (10^{-2} - 10^{-3} mM/l, es bactericida. Su forma normal de empleo, en obturaciones provisionales es el apósito con eugenato (eugenolato de cinc, ZOE [zinc oxide eugenol]), es decir el quelato que se forma entre dos moléculas de eugenol y un átomo de cinc. A veces se le asocia tintura de benjuí para modificar el tiempo de formación de la pasta. El eugenol forma parte también de la formulación de disoluciones para enjuagues de boca y de pomadas.

Por vía general y a dosis elevadas (0,5 ml/kg), el aceite esencial de clavo es tóxico, sobre todo en niños pequeños a los que provoca depresión del SNC, necrosis hepatocelular, convulsiones y/o trastornos mayores de la coagulación. Se metaboliza rápida-

mente y se excreta, en su mayor parte conjugado y en muy baja proporción epoxidado. El eugenol no es cancerígeno. Es cáustico sobre piel y mucosas.

La industria utiliza el aceite esencial de hojas de clavero para producir eugenol destinado a diversas síntesis, especialmente de vainillina. El eugenol también se aísla a partir del aceite esencial de hojas (80-92%) o del obtenido por hidrodestilación a partir de las raíces (83-92%), (normas NF ISO 3141 y 3143 [septiembre 1997]).

● EUCALIPTO, *Eucalyptus globulus* Labill.

Con excepción de Nueva Guinea-Papúa y algunas islas próximas, no se encuentra el género *Eucalyptus* más que en Australia (ausente en Nueva Caledonia y Nueva Zelanda). El rápido crecimiento de los *Eucalyptus*, la calidad de su madera y su capacidad para desecar terrenos húmedos han llevado a su introducción en todas las zonas de clima propicio (de 45°N a 45°S); en algunos de ellos, forman en la actualidad una parte significativa de la cubierta vegetal.

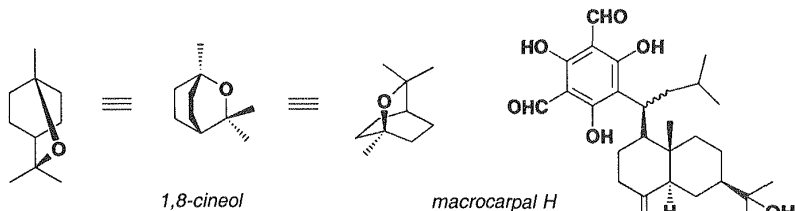
Uno de los intereses del género es la diversidad en la composición de los aceites esenciales que proporcionan las hojas, diversidad tanto mayor cuanto más frecuentes son los quimiotipos. De tal forma que se conocen, y en ciertos casos se comercializan, aceites esenciales con piperitona y felandreno (40-55% + 20-30%, *E. dives* Schauer Type, *E. elata* Dehnh.), con felandreno (60-80%, *E. dives* Schauer var. A), con felandreno y cineol (40 + 50%, *E. radiata* Sieb. ex DC.), con acetato de geranilo (45-55%, *E. macarthurii* D. & M. Camden), con citronelal (65-85%, *E. citriodora* Hook., cf. norma NF ISO 3044, [11-1997]); con citral (hasta un 63%, *E. staigeriana* F. Muell. ex Bailey) y, por supuesto, con cineol. Según Lawrence [1995], la producción de aceite esencial con cineol fue aproximadamente de 3300 t en 1990; el mismo año el de tipo citronelal sobrepasó 2.000 t.

La hoja desecada de eucalipto «recolectada de las ramas más viejas» se encuentra inscrita en la 3ª edición de la Farmacopea europea (add. 1999). Lo mismo ocurre para el aceite esencial (add. 1998). La hoja desecada proviene únicamente de *E. globulus*, pero el aceite esencial se «obtiene por arrastre en corriente de vapor de agua seguido de rectificación, a partir de las hojas frescas o de los tallos terminales frescos de [...] *E. globulus* Labillardière, *E. fruticetorum* F. von Mueller (= *E. polybractea* R.T. Baker), *E. smithii* R.T. Baker [...] (el aceite esencial) contiene como mínimo 70% m/m de 1,8-cineol (eucaliptol)».

La planta, la droga. El eucalipto es un árbol muy grande cuyo tronco se exfolia en jirones y que se caracteriza por un dimorfismo foliar muy marcado: las hojas de los brotes jóvenes y de los retoños son opuestas, sésiles, verde glauco, cerosas, con el limbo redondeado; las hojas de las ramas viejas son alternas, cortamente pecioladas, verde grisáceo, coriáceas, colgantes, con limbo falciforme. La flor posee cuatro sépalos, rugosos y céreos, soldados en una urna con cuatro caras cuya «tapadera», formada por los cuatro pétalos soldados, se separa en la antesis y deja aparecer numerosos estambres. La especie, de origen australiano, se ha introducido en numerosas regiones del mundo, in-

cluida Europa (zona mediterránea) donde se ha plantado ampliamente (Portugal, España, Italia). La Farmacopea describe la hoja como «alargada», «ligeramente falciforme», «rígida y coriácea» lo que, de hecho, excluye las hojas de las ramas jóvenes. La identificación, fácil, se puede completar con el examen microscópico del polvo que muestra fragmentos del limbo con pequeñas células epidérmicas que llevan una cutícula espesa y numerosos estomas anomocíticos; los fragmentos de mesófilo isobilateral con 2-3 capas de tejido en empalizada contienen grandes glándulas secretoras esquizógenas.

Composición química. El contenido en aceite esencial está comprendido entre 5 y 35 ml/kg. El constituyente mayoritario (70-80%) es el 1,8-cineol (o eucaliptol); los demás constituyentes son principalmente terpénicos. La hoja contiene también una docena de heterociclos oxigenados con estructura acilfloroglucinol-mono- o sesqui terpénica —los euglobales y los macrocarpales— así como compuestos fenólicos, ácidos fenólicos comunes y flavonoides (rutósido, hiperósido y, en la cera epicuticular, flavonas metiladas).



Ensayos. Comprenden la valoración del aceite esencial (> 20 ml/kg, droga entera; > 15 ml/kg, droga cortada), CCF después de extraer con tolueno y búsqueda de elementos extraños (hojas oscuras [< 3%], tallos [< 5%] y otros elementos [< 2%]). El ensayo del aceite esencial es clásico (índice de refracción, densidad relativa, ángulo de rotación óptica, etc.); comprende una investigación de otros *Eucalyptus* (ausencia de citronelal en CCF), la valoración de aldehídos (hidroxilamina), investigación del felandreno y valoración del cineol por determinación de la temperatura de solidificación de una mezcla de aceite esencial y de cresol fundido (contenido mínimo exigido: 70%, m/m [Ph. eur., 2.8.11]). La valoración del cineol puede realizarse por CG siguiendo un protocolo normalizado (NF T 75-404, [1986]). Desde 1993, AFNOR incluye en su norma NF T 75-225 los aceites esenciales enteros (crudos) provenientes de un triturado en fresco o de un método tradicional así como los aceites esenciales rectificados a vacío «70-85» y «80-85». Estos cuatro productos contienen respectivamente un mínimo de 48, 58, 70 y 80% de cineol. El aceite crudo de triturado se caracteriza por la presencia de un 6 a un 10% de aromadendreno. Este último, como el globulol y el *trans*-pinocarveol, desaparece en los productos rectificados. Los aceites crudos contienen de un 10 a un 20-22% de α -pineno. El contenido en limoneno y en *p*-cimenol puede doblarse durante la rectificación.

Acción farmacológica. El aceite esencial de eucalipto está dotado de propiedades antisépticas demostradas *in vitro* inequívocamente sobre numerosos gérmenes. El

cineol, fácilmente reabsorbido por vía digestiva tanto como por vía cutánea o rectal, se elimina por vía pulmonar y por vía renal. Numerosos autores reconocen en el aceite esencial de eucalipto (0,05-0,2 ml/día) propiedades expectorantes, estimulantes del epitelio bronquial y mucolíticas. El aceite esencial de eucalipto, como el mentol se considera «descongestionante» de las vías aéreas superiores en caso de rinitis; la acción de estos productos, sin duda, se reduce a la estimulación de los receptores habitualmente estimulados por el flujo de aire nasal (por ello la *sensación* de respirar mejor). A dosis altas, el aceite esencial de eucalipto es neurotóxico (DL₅₀, 1,7 ml/kg, rata, i.p.). El cineol es epileptógeno, siendo esta acción consecuencia de la inhibición del consumo de oxígeno y de los gradientes iónicos tisulares a nivel encefálico. Igualmente es inductor de los enzimas microsomiales hepáticos (riesgo, mal conocido, de interacciones medicamentosas). En el hombre, la ingestión de 10 a 30 ml de aceite esencial es potencialmente mortal, pero los datos bibliográficos son contradictorios. A dosis más bajas se observan trastornos digestivos (vómitos) y una alteración a nivel de la consciencia, y a veces dificultades respiratorias. *In vitro*, el extracto hidroalcohólico de hojas se muestra antibacteriano, sobre todo respecto a las bacterias cariogénicas de la cavidad bucal; esta actividad es debida a los macrocarpales.

Empleos. La ausencia de estudios clínicos que ponga en evidencia un interés terapéutico indiscutible, no ha impedido que el aceite esencial de eucalipto y el cineol formen parte de la composición de numerosas especialidades en razón de su actividad antiséptica, «descongestionante» de vías respiratorias: jarabes, pomadas, pastillas, gotas para instilaciones nasales, preparaciones para inhalación... (propuestas en el tratamiento sintomático de afecciones habituales de vías respiratorias, ej.: toses molestas no productivas). En preparados para vía tópica se puede utilizar el cineol para favorecer el paso transcutáneo de otras sustancias.

Los fitomedicamentos a base de hoja de eucalipto se utilizan tradicionalmente por vía oral y tópica en afecciones bronquiales agudas benignas y, en uso tópico, en caso de obstrucción nasal y de catarros [Note Expl., 1998]. En Alemania, se utiliza igualmente en casos de obstrucciones de vías respiratorias superiores y de bronquitis. En este país, el etiquetado de los productos semiterminados debe incluir: 1º las contraindicaciones (no utilizar *per os* en casos de inflamaciones gastrointestinales o de vías biliares y en casos de afecciones hepáticas severas); 2º los efectos secundarios (vómitos, diarreas [raras]); 3º la prohibición de utilización en niños menores de 2 años. La recomendación de beber la infusión lentamente se debe a la teoría de que los taninos presentes en la droga ejercen también un efecto astringente sobre las mucosas inflamadas de la garganta.

● **TEA TREE, *Melaleuca alternifolia* Cheel**

La denominación de *tea tree* o, en español, el árbol del té, es una fuente de confusión. Por supuesto con el té (*Camellia sinensis* [L.] Kuntze) pero también con otras Myrtaceae ya que, en Australia, el vocablo de *tea tree* se aplica a otras especies del género *Melaleuca* L. así como a especies de un género cercano, el género *Leptospermum* Foster & Foster f. Este *tea tree* es originario del noreste de Nueva Gales del Sur donde

se recolectan sus hojas para la producción de aceite esencial (según Weiss [1997], la producción en 1995 fue de 200 t). Los constituyentes mayoritarios de este aceite esencial son generalmente el terpin-1-en-4-ol (cf. pág. 490) e hidrocarburos (terpinenos), aunque algunos clones originan un aceite esencial cuya concentración en cineol puede alcanzar el 60%. Para responder al estándar (NF T 75-358, [1991], el aceite esencial no debe contener más de un 15% de cineol y al menos 30% de terpin-1-en-4-ol. El perfil cromatográfico tiene en cuenta otros 11 componentes (γ -terpineno 10-28%, *p*-cimeno 0,5-2%, α -terpineno 5-13%, etc.).

La reputación antibacteriana de la que goza el aceite esencial no ha sido desmentida por los ensayos *in vitro* que evidencian su actividad, la del terpinen-4-ol y la de otros constituyentes sobre diversas cepas (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), así como *Candida albicans* (CMI de los constituyentes más activos: 0,06-0,5%, v/v) y también sobre *Aspergillus niger* y *Trichophyton mentagrophytes*. Ensayos comparativos han mostrado su interés potencial en el tratamiento del acné (vs. peróxido de benzoilo) y en el de la onicomicosis (vs. clotrimazol). También se ha ensayado en casos de infecciones vaginales.

Sus propiedades antisépticas originaron la generalización de su empleo en los años veinte. Después de un periodo de decadencia, como otros muchos productos naturales, su interés ha aumentado de manera considerable. En la actualidad forma parte, y no solo en Australia, de la composición de geles, cremas, lociones y champús para hombres y animales, de productos para el cuidado de los pies, jabones, dentífricos, repelentes de insectos, desinfectantes ambientales, etc. Comúnmente utilizado en fitoterapia, puede de manera excepcional inducir irritación cutánea.

● NIAULÍ, *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake

Este árbol de pequeño tamaño, originario de las Molucas, es una especie de hojas perennes. Crece en Australia, sudeste asiático, y Nueva Caledonia donde abunda en todas las sabanas así como en Madagascar. El aceite esencial de las hojas –su contenido es aproximadamente de 15 ml/kg en Nueva Caledonia que durante mucho tiempo ha sido el principal productor– suele contener mayoritariamente cineol. De hecho existen numerosos quimiotipos como se ha podido demostrar en el caso de los árboles malgaches: tipos neoridol, viridiflorol, cineol/viridiflorol. La esencia de Niaulí, conocida con el nombre de gomenol cuando se purifica por tratamiento con óxido de plomo (cf. Ph. fsa, 8ª ed.) es un antiséptico. Utilizada desde hace mucho tiempo en ORL, conserva algunos usos en asociaciones propuestas como tratamiento complementario de rinitis y de afecciones bronquiales (ej.: preparaciones oleosas para vía nasal, mezclas para inhalaciones, supositorios).

● CAYEPUT, *Melaleuca cajuputi* Powell

El cayeput es un árbol que crece en Australia, India y en los países del sudeste de Asia. El aceite esencial de sus hojas (5-25 ml/kg) contiene, según su origen, hasta un

65% de cineol. El aceite esencial de cayeput, tradicionalmente utilizado en el sudeste de Asia, en China y en Indonesia en el tratamiento de lesiones cutáneas infectadas y en inhalación en casos de afecciones de vías respiratorias, es antibacteriano *in vitro*. Empleado a veces en aromaterapia, interviene en la formulación de bálsamos antipruriginosos.

● OTRAS MYRTACEAE

El aceite esencial de mirto (*Myrtus communis* L.), poco utilizado en farmacia, contiene acetato de mirtenilo, α -pineno, cineol, mirtenol, linalol, metileugenol, etc. Otras Myrtaceae se conocen por su uso en alimentación: pimienta de Jamaica, *Pimenta dioica* (L.) Merr., de las islas del Caribe y América central, de la cual se utiliza el fruto casi maduro y desecado, rico (30-50 ml/kg) en aceite esencial con eugenol (80%), metileugenol, cineol, chavicol, cariofileno. Las hojas de una especie cercana, *Pimenta racemosa* (Miller) J. Moore, también son interesantes. El aceite esencial que producen, llamado *bay oil*, es menos rico en eugenol (50%) pero contiene 20% de chavicol y derivados alifáticos (octanona, octenol); se considera antiséptico y se utiliza en perfumería y cosmética.

F. Rutaceae con aceites esenciales

La mayoría de las Rutaceae elaboran aceites esenciales en las glándulas esquizolisígenas que caracterizan la familia. Algunos presentan una utilización restringida, como ocurre con los aceites esenciales de *Skimmia laureola* (DC.) Decne. (con linalol y acetato de linalilo) o con el sándalo de las Indias Occidentales, *Amyris balsamifera* L. [leño candela de Haití]). Lo mismo ocurre con la absoluta de *Boronia megastigma* Nees ex Bartling cultivada en Tasmania y Nueva Zelanda: rica en iononas, se utiliza como aromatizante en productos alimenticios. Otros representantes de esta familia figuran a la cabeza del mercado mundial de los aceites esenciales (*Citrus* spp.). Algunos se encuentran en fase de crecimiento (*Clausena* productores de anetol). El número de especies dotadas de cualidades medicinales es restringido: buchú, naranja amarga (consultar: citroflavonoides, pág. 323 y *Pilocarpus* pág. 1033).

● NARANJO AMARGO, *C. aurantium* L. ssp. *aurantium*

El naranjo amargo es un árbol pequeño cultivado principalmente en la zona mediterránea (naranja de Sevilla). Sus hojas poseen un limbo oval, coriáceo, articulado sobre un peciolo alado. La 10ª edición de la Farmacopea francesa consagra tres monografías a esta especie (bajo la denominación *C. aurantium* L., spp. *amara* Engl.):

- la flor desecada de esta especie, recolectada antes de abrir;
- la cáscara de naranja amarga, es decir el pericarpio del fruto, maduro o casi maduro;
- la hoja desecada.

Las drogas. Las flores, de olor suave, blancas o blanco amarillentas, poseen un cáliz cupuliforme, ceroso, cinco pétalos gruesos, unos veinte estambres soldados en la base por sus filamentos. Contienen numerosos flavonoides, identificados por CCF (naringósido, neoeriocitrósido) y cuya valoración colorimétrica (magnesio y ácido clorhídrico, cf. 315) realizada sobre un extracto etanólico, se encuentra prescrita por la Farmacopea: la droga debe contener un mínimo de un 0,8%.

La «cáscara» se presenta en cintas espiraladas, en fragmentos de cintas o en trozos fusiformes. Dura y quebradiza, de color verde marronáceo (flavedo externo) y blanco (albedo interno), su sabor es muy amargo y picante. Se puede identificar caracterizando las flavanonas que contiene. La CCF de un extracto metanólico (flavonoides) y la valoración del aceite esencial (> 20 ml/kg) constituyen las principales determinaciones realizadas en el ensayo.

La hoja, ampliamente oval (8×4 cm), posee un peciolo articulado más o menos alado. En el limbo se observan puntos que corresponden a glándulas esquizolisígenas, bien visibles en los cortes. El ensayo de caracterización es semejante al que se realiza en la flor (flavonoides totales > 0,8%).

Propiedades y empleos. En ausencia de experimentaciones farmacológicas y de datos clínicos, la tradición lleva a utilizar, por vía oral, la «cáscara» del naranjo amargo para estimular el apetito y facilitar la ganancia de peso. En Alemania, donde las indicaciones son semejantes está contraindicada en úlceras gástricas. Igualmente y basándose en la tradición, la hoja y la flor del naranjo amargo y del *naranjo dulce* se utilizan –habitualmente en infusión– en el tratamiento sintomático de los estados neurotóxicos de adultos y niños, principalmente en caso de trastornos menores del sueño [Note Expl., 1998].

Las flores frescas de naranjo amargo sirven para preparar el agua destilada de flores de naranjo y el pericarpio es la materia prima utilizada en la obtención del jarabe y tintura de naranja amarga (Farmacopea) empleadas en la aromatización de formas medicamentosas por vía oral. El agua destilada se prepara obligatoriamente a partir de «botones florales frescos»; contiene entre 0,01 y 0,04% de linalol (determinado por CG) y, en caso necesario, se pueden añadir agentes antimicrobianos.

Nota: la presencia de numerosos flavonoides en la «cáscara» de *naranjo dulce* justifica que esta droga pueda reivindicar la indicación siguiente: tradicionalmente utilizada en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales de la fragilidad capilar cutánea tales como equimosis, petequias [Note Expl., 1998] (ver «citroflavonoides», pág. 323).

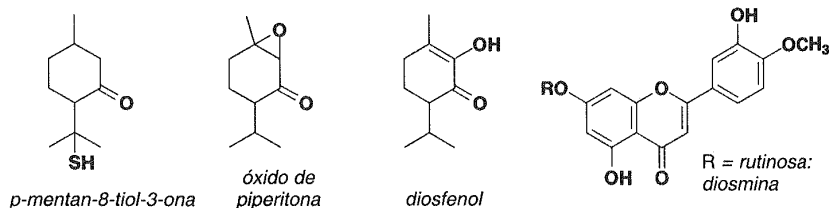
● BUCHÚ, *Agathosma* (= *Barosma*) spp.

Para la 10ª edición de la Farmacopea francesa, la droga está constituida por la hoja desecada de *Barosma betulina* (Berg.) Bartl. & Wendl. (buchú corto o redondo), *B. crenulata* (L.) Hook. (buchú oval), *B. serratifolia* (Curt.) Willd. (buchú largo). Describiendo los caracteres de la hoja de estas tres especies precisa: «las muestras de herboristería son generalmente mezclas de especies oficiales».

Esta definición exige algunas observaciones: por una parte los botánicos dan prioridad a *Agathosma* sobre *Barosma*, además las publicaciones más recientes evocan únicamente dos especies productoras de «buchú», el buchú redondo *A. betulina* (Bergius) Pill. y el buchú ovalado, *A. crenulata* (L.) Pill.: precisan además una hibridación espontánea muy marcada entre las especies que crecen en las mismas zonas geográficas por lo que las formas intermedias de hojas son muy comunes. Señalemos sin embargo que Wichtl habla de la existencia de otro buchú, el buchú largo, *A. serratifolia* (Curt.) Spreet.

Todas estas especies son pequeños arbustos endémicos en zonas de altitud de la región del Cabo (África del Sur).

Composición química. Las hojas de buchú redondo contienen flavonoides (diosmina y otros heterósidos), mucílago y aceite esencial (10-20 ml/kg) que contiene mayoritariamente cetonas con esqueleto *p*-mentano: (–)-isomentona, (+)-mentona y menos de 4,5% de (–)-pulegona. También contiene derivados bifuncionales, diosfenoles (que pueden proceder de la degradación de un epóxido de piperitona). Su olor característico se debe a derivados azufrados: *cis*-(1*S*,4*R*)- y *trans*-(1*S*,4*S*)-3-oxo-*p*-mentano-8-tiol y sus derivados acetilados. Un estudio reciente de 64 muestras ha demostrado la existencia de dos quimiotipos: el primero rico en diosfenol (> 10%) y en ψ -diosfenol (> 12%) y pobre en isomentona (< 29%); en el segundo, de distribución geográfica restringida, se invierten las proporciones de estos compuestos (diosfenol < 0,14%, ψ -diosfenol < 0,16%, isomentona \geq 31%). El aceite esencial de *A. crenulata* no contiene diosfenoles (< 0,05%), pero puede contener hasta un 70% de pulegona.



Ensayos. El control exigido por la Farmacopea comprende una identificación por el estudio de sus caracteres microscópicos (fragmentos de epidermis, esferocristales de diosmósido [= diosmina] que se colorean de amarillo con una disolución de KOH) y por la caracterización de los flavonoides (reacción de la cianidina). La droga debe contener como mínimo 13 ml/kg de aceite esencial. Se puede (aunque la Farmacopea no lo exige), diferenciar *A. betulina* y *A. crenulata* por CCF o CG, en base a la presencia o ausencia de diosfenoles.

Acción farmacológica y empleos. La droga, que se considera antiséptico urinario (aunque los únicos tests realizados *in vitro* sobre los gérmenes clásicos de las infeccio-

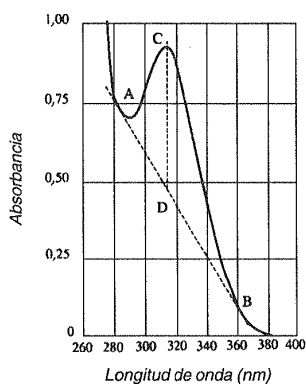
nes urinarias han señalado que la actividad de los extractos de las hojas es despreciable), no ha sido objeto de ningún estudio en animales. Se utiliza tradicionalmente por vía oral para favorecer la eliminación renal de agua y como coadyuvante de curas de diuresis en trastornos urinarios benignos [Note Expl., 1998]. El *British Herbal Compendium* indica el embarazo como contraindicación. La riqueza en pulegona del aceite esencial hace que no se recomiende su empleo en aromaterapia.

El aceite esencial es un aromatizante autorizado. Su principal interés radica en conferir a los productos alimenticios un aroma afrutado de tipo grosella (en esta última, el aroma se debe en parte al 2-mercapto-4-metoxi-2-butanetiol). Constituye igualmente una materia prima en perfumería.

● ACEITES ESENCIALES DE CITRUS

Las diversas especies del género elaboran y almacenan aceites esenciales en glándulas esquizolisígenas localizadas en la parte externa del mesocarpio del fruto (albedo). Esta particular localización es la que permite recuperarlos directamente por «expresión». Dichos aceites esenciales pueden ser utilizados para aromatizar medicamentos y en la formulación de productos de parafarmacia. Principalmente se consumen en las industrias agroalimentarias y en perfumería.

Algunos de estos aceites esenciales están inscritos en la 10ª edición de la Farmacopea francesa: caso del aceite esencial de bergamota y el de mandarina. Otros, como el de limón, se han tenido en cuenta en la Farmacopea europea (3ª ed.). Los aceites esenciales de las especies más utilizadas del género *Citrus* son objeto de normas AFNOR pero, en la actualidad, sus perfiles cromatográficos no han sido definidos.



Reproducción de la 3ª edición
de la Farmacopea europea.

Un elemento característico de los aceites esenciales de *Citrus* obtenidos por presión es la presencia de compuestos no volátiles: su contenido, generalmente inferior al 5%, puede sobrepasar el 10% (lima). El ensayo de los aceites esenciales de *Citrus* comprende las determinaciones habituales (rotación óptica, índice de refracción, residuo de evaporación, índice de acidez) así como la medida del índice de carbonilo y la determinación del valor CD por análisis espectrométrico en el ultravioleta. Este valor de CD informa sobre el contenido en compuestos carbonílicos. El segmento CD es el que une el punto C del máximo de absorción con el punto D, intersección de la proyección de C sobre el eje de las longitudes de onda y de la tangente común a las dos partes de la curva de absorción, cf. norma NF T 75-122, [1982], eqv. ISO 4735.

- **aceite esencial de bergamota**

Este aceite esencial se extrae sin calentar, por procedimientos mecánicos, del pericarpio fresco del fruto de *C. aurantium* L. ssp. *bergamia* (Wight & Arnott) Engler, especie cultivada en Calabria (90 t en 1997), en Costa de Marfil y en América del Sur. Su composición química le diferencia claramente de los aceites esenciales de otros agrios.

Los perfiles cromatográficos contenidos en la Farmacopea y en la norma NF T 75-215 se diferencian muy poco. El que describe la Farmacopea es el siguiente: β -pineno (5-9,5%), limoneno (33-42%), γ -terpineno (6-10,5%), linalol (7-15%), acetato de linalilo (22-33%), geranial (< 0,5%). El residuo de la evaporación es importante: 4,2 a 6,5%. El contenido en bergapteno, determinado por cromatografía líquida a presión, debe estar comprendido entre 0,2 y 0,45% (norma) o entre 0,15 y 0,35% (Farmacopea).

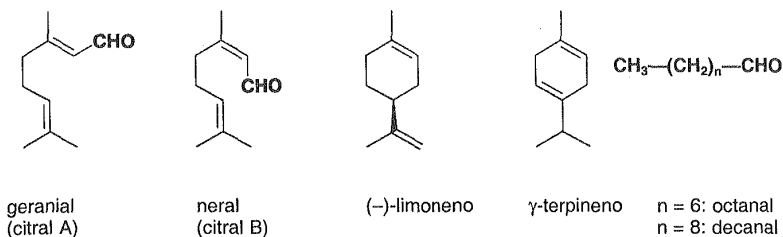
Los principales consumidores del aceite esencial de bergamota (ocasionalmente privado de bergapteno) son la perfumería (aguas de colonia, etc.) y los productos cosméticos (sobre el aspecto terapéutico de los fotodinamizantes, ver el capítulo de cumarinas). La fototoxicidad del aceite esencial de bergamota ha incitado a los organismos internacionales correspondientes a recomendar un contenido máximo del 2% (75 ppm de bergapteno) en los productos de perfumería cuando su utilización corre el riesgo de ir seguida de una exposición a la luz.

- **aceite esencial de naranja dulce**

Los pericarpios de los diferentes cultivos de naranjos de frutos dulces (*Citrus sinensis* (L.) Pers. (= *C. aurantium* L. var. *dulcis* Pers.) proporcionan un aceite esencial compuesto mayoritariamente por hidrocarburos monoterpénicos (limoneno, 93,5-96,5%; β -mirceno, 1,5-2%) acompañados de pequeñas cantidades de aldehídos alifáticos (ej.: decanal < 1,5%) y monoterpénicos (citrales < 0,5%) y linalol (0,4-1%). Contiene además trazas de varias decenas de compuestos terpénicos y alifáticos. La norma precitada incluye en su definición el aceite esencial tipo Guinea, procedente de las variedades *limo-viridis* A. Chevalier y *djalonis* A. Chevalier de *C. aurantium* L. Algunos aceites esenciales de naranja dulce poseen un elevado contenido en carotenoides (1.000 ppm) y, por ello, son solicitados por la industria de las bebidas. La ISO ha propuesto un método espectrofotométrico para evaluar la concentración de estos colorantes (NF ISO 9910, [1993]).

- **aceite esencial de naranja amarga**

El pericarpio fresco de naranja amarga también llamado naranja de Sevilla o «bigarade» (*C. aurantium* L. ssp. *aurantium*) produce, por expresión, un aceite esencial bastante parecido al de naranja dulce, menos rico en compuestos carbonílicos: 96-98% de limoneno y otros hidrocarburos (mirceno, α -pineno, etc.), 0,4-0,5% de aldehídos alifáticos, aproximadamente 0,1% de aldehídos monoterpénicos (la norma NF T 75-334 precisa: 0,5-2,9% de compuestos carbonílicos expresados en decanal).



• aceite esencial de azahar «bigaradier»

Este aceite se obtiene a partir de las flores de la especie anterior (naranja amargo). Es rica en linalol (28-44%), acetato de linalilo (3-15%), limoneno (9-18%), β -pineno (7-17%). Se señala igualmente la presencia de acetatos de geranilo (1-5%) y de nerilo (< 2,5%), *trans*-nerolidol (1-5%) y *trans-trans*-farnesol (1-4%), etc. (cf. norma NF T 75-202, [1995]). Figura desde hace poco —con la denominación «aceite esencial de flor de naranja amargo»— en la Farmacopea europea (3ª ed., add. 1998) que indica un perfil cromatográfico ligeramente diferente, principalmente para el linalol (18-42%), acetato de linalilo (3-16%) o *trans*-nerolidol (1-9%).

• aceite esencial de limón

Este aceite esencial, preparado a partir de los pericarpios de *C. limon* (L.) Burm. f. es un poco menos rico en hidrocarburos monoterpénicos que el de la naranja amarga (92-95%) y su contenido en limoneno oscila entre el 60 y 75%; este hidrocarburo monocíclico está acompañado de alrededor de 8-12% de β -pineno y 8-10% de γ -terpineno (valores medios). Se observa la presencia de aldehídos alifáticos (0,2-0,5%, nonanal, octanal) y de aldehídos monoterpénicos (2-3%, geranial, neral, citronelal). La Farmacopea europea precisa que la identificación y la búsqueda de falsificaciones se realizan por CCF y que el índice de carbonilo (método de la hidroxilamina) debe estar comprendido entre 2,2 y 4,5%, calculado en citral. El residuo no volátil debe encontrarse entre 1,8 y 3,6%. La medida del ángulo de rotación óptica permite detectar si se han añadido aceites esenciales extraños. La norma NF T 75-335 de 1995 describe las especificaciones de este aceite esencial distinguiendo tres orígenes: «Italia», «España» y «otros orígenes» cuyos perfiles cromatográficos difieren muy poco.

• aceites esenciales de mandarina

Como el aceite esencial de limón y el de lima [*C. aurantiifolia* (Christm.) Swingle, cf. NF ISO 3519 (11-1997)], el aceite esencial de mandarina de Europa (*C. reticulata* Blanco) se caracteriza por un contenido bastante bajo en limoneno (65-75%), un contenido importante en γ -terpineno (10-20%). El contenido en β -pineno es bajo (1-3%). La 10ª edición de la Farmacopea francesa describe, para el aceite esencial tipo «Italia», el perfil cromatográfico siguiente: α -pineno (2-3%), β -pineno (1,2-2%), mircenol



***Myristica fragrans* Houtt.**

(1,5-2%), limoneno (65-75%), γ -terpineno (16-22%), *p*-cimeno (< 0,5%), terpinoleno (< 1%), metilntranilato de metilo (0,3-0,6%). La variedad americana (conocida también con el nombre de tangerina) produce por su parte un aceite esencial compuesto por cerca de 90% de limoneno. En su perfil cromatográfico, la norma NF ISO 3528 [11-1997] no tiene en cuenta ni el terpinoleno ni el *p*-cimeno, pero precisa que el contenido en α -sinesal deberá estar comprendido entre 0,1 y 0,5%.

- **aceite esencial de pomelo**

El 96-97% del aceite esencial de pomelo (toronja: *C. paradisi* Macfad.) está constituido por hidrocarburos monoterpénicos (limoneno, mirceno, etc); el contenido en aldehídos alifáticos es bajo: 0,6%, octanal, decanal; concentración total en compuestos carbonílicos: 1-1,5% (de los cuales una cantidad no despreciable –0,15-0,30– es nootkatona).

- **aceites esenciales de petit-grain** (limonero, naranjo amargo, mandarina)

Se designan con este nombre a los aceites esenciales obtenidos por destilación de las hojas, ramizas y pequeños frutos verdes de las especies consideradas. La composición de estos aceites esenciales es muy diferente de los que provienen de la expresión de los pericarpios. Ejemplos: 1° aceite esencial de «petit-grain» limonero (Italia), con compuestos carbonílicos (14-33%); 2° aceites esenciales de «petit-grain» de naranjo amargo y bergamota con acetato de linalilo, linalol, limoneno, etc.; 3° aceite esencial de «petit-grain» mandarina con *N*-metilntranilato de metilo (45-63%); 4° aceite esencial de «petit-grain» de Paraguay con acetato de linalilo (40-55%) y linalol (15-30%). Todos estos aceites esenciales son objeto de normas AFNOR (NF T 75-236 a 239, [1987] y NF T 75-243, [1995]).

G. Otras drogas con aceites esenciales

- **NUEZ MOSCADA**, *Myristica fragrans* Houtt., Myristicaceae

Este árbol (10-20 m de altura) de hojas persistentes produce frutos drupáceos amarillo pálido que se abren cuando están maduros por dos valvas. De los frutos sale una semilla única con tegumento lignificado, ovoide, rodeada de un arilo rojo anaranjado, laciniado y carnoso: el macis. La droga comercial –nuez moscada– corresponde a la semilla reducida a la almendra (la norma NF V 32-125 dice «almendra del fruto maduro desecado del árbol de la nuez moscada»; (la cáscara y la corteza leñosa se eliminan).

El árbol productor de la nuez moscada es originario de la isla de Amboina (Molucas), se introdujo en isla Mauricio y posteriormente en Malasia, más tarde en la isla de Ceilán, en Sumatra y en las islas del Caribe. En la actualidad los principales productores son Indonesia y Granada.

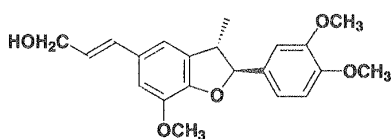
Composición química. La nuez moscada se conoce principalmente por su aceite esencial. Se encuentra en una proporción que varía entre el 50 y el 150 ml/kg, mayo-

ritariamente está compuesto por hidrocarburos terpénicos: sabineno (14 a 29%), α -pineno (15 a 28%), β -pineno (13 a 18%), limoneno (2 a 7%), γ -terpineno (2 a 6%), Δ^3 -careno (0,5 a 2%), acompañados de una pequeña cantidad de alquienilbencenos –miristicina (5 a 12%), safrol (1 a 2,5%)–, así como de terpín-1-en-4-ol (2 a 6%) [contenidos extremos para el aceite esencial de nuez moscada oficial, tipo Indonesia, Ph. fsa, 10ª ed., ver también la norma NF T 75-250 [1993]].

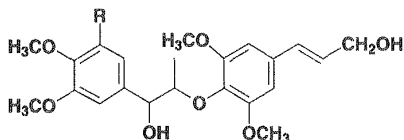
En la composición química del macis predominan los compuestos fenilpropánicos:

- compuestos fenólicos (dehidroisoeugenol y su éter metílico en 5');
- neolignanos bis-arilpropánicos acíclicos y benzofuránicos, algunos son producto de un acoplamiento que implica propenilbencenos de tipo miristicina (fragransoles, miristicanoles);
- lignanos 2,5-bis-aril-3,4-dimetiltetrahidrofuránicos (fragransinas) así como un diarilnonanoide, la malabaricona C.

El contenido en aceite esencial del macis varía según el origen geográfico: entre 8 (Granada) y 12-13% (Indonesia); mayoritariamente está constituido por hidrocarburos terpénicos.



fragransol-C



miristicanoles

Acción farmacológica. La fracción volátil ejerce un efecto antiagregante plaquetario, actividad que se debe, a pesar de su bajo contenido, al eugenol y al isoeugenol. El eugenol, cuya actividad antiagregante es comparable a la de la indometacina, está dotado también de propiedades antibacterianas y, en rata, de propiedades inhibitorias del tránsito y las secreciones intestinales. El macis (extracto metanólico) muestra actividad antiinflamatoria. El eugenol y el isoeugenol son inhibidores de la ciclooxygenasa, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas por diferentes tejidos, especialmente por la mucosa del colon.

También se conocen –desde hace mucho tiempo– las propiedades «alucinógenas» de la nuez moscada observadas en diferentes contextos (presos adolescentes, etc.). Algunos autores subrayan que los efectos alucinógenos son únicamente la manifestación de una toxicidad de tipo general; además la experimentación en el hombre muestra que los síntomas que pueden sugerir un episodio de tipo alucinatorio solo se observan en una parte de los individuos sometidos a prueba. La nuez moscada no puede por tanto considerarse como un alucinógeno: las investigaciones etnobotánicas más recientes no han mostrado ningún signo de utilización de este tipo en Indonesia. La actividad psicotropa de la nuez moscada (euforia, alucinaciones) parece ser debida a la miristicina y a productos semejantes: no se excluye que estos fenilpropanos se transformen, por transaminación en el organismo humano, en derivados como el MMDA (3-metoxi-4,5-metilendioxiánfetamina). Los numerosos efectos secundarios explican sin duda el carácter marginal de este especial empleo. Se han descrito diversos casos de intoxicación por ingestión de dosis altas

de nuez moscada (5-15 g). Los síntomas son semejantes a los de la intoxicación atropínica excepto a nivel de las manifestaciones oculares: se observa miosis. Las variaciones de efecto observadas en los intoxicados podrían deberse al contenido variable en sustancias activas, debido a su vez a la duración del almacenamiento.

Empleos. Todavía muy utilizada en las regiones de origen como especia y recomendada como planta medicinal en numerosas indicaciones, la nuez moscada se utiliza tradicionalmente en la medicina china como estomáquico y antidiarreico. La medicina ayurvédica atribuye al macis propiedades digestivas, carminativas y expectorantes. La nuez moscada casi no se utiliza en la medicina occidental. La razón de su empleo en los productos alimenticios es que puede contener safrol. En el caso particular en que el producto contenga macis o nuez moscada, el límite legal es de 15 mg/kg mientras que, por regla general, el contenido en safrol e isosafrol de los productos alimenticios debe ser inferior a 1 mg/kg (en el de las bebidas alcohólicas es < 2 mg/kg o < 5 mg/kg según su grado alcohólico sea < o > a 25% en volumen).

● **HIERBA LUISA (*Verbena odorosa*), *Aloysia triphylla* (L'Hérit.) Britt.**
(= *Lippia citriodora* H.B. y K.), Verbenaceae

La hoja desecada (Ph. fsa, 10.^a ed.) es de venta libre desde hace mucho tiempo, como la hoja y sumidad florida de menta o la inflorescencia de tilo. Al igual que estas últimas, la hierba Luisa se utiliza mucho para preparar infusiones que algunos califican –no sin razón– como bebidas higiénicas y de agrado. La droga está constituida por hojas simples con limbo estrecho, lanceolado, agudo, ondulado. Los bordes del limbo se enrollan sobre su cara superior durante la desecación. Por frotamiento la droga desprende un olor agradable, que recuerda al limón. La droga pulverizada se puede identificar mediante el examen microscópico que permite observar pelos cistolíticos achaparrados y gran número de estomas anomocíticos. El ensayo de la droga comprende especialmente la valoración del aceite esencial (>4 ml/kg) y el estudio por CCF del mismo (caracterización del citral).

La droga contiene también flavonoides, principalmente flavonas hidroxiladas en C-6 y sus éteres metílicos (salvigenina, eupafolina, hispidulina, etc.).

La hierba Luisa se utiliza tradicionalmente, por vía oral, en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos diversos como: gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias, así como en el tratamiento sintomático de estados neurotóxicos de adultos y niños, particularmente en trastornos menores del sueño. Para la comercialización de un medicamento a base de polvo de la droga total, es necesario proceder a un estudio toxicológico abreviado [Note expl., 1998].

Un estudio en el hombre, publicado en 1990, ha demostrado la ausencia de actividad sedante o ansiolítica de la infusión.

● **BADIANA DE LA CHINA, *Illicium verum* Hook. f., Illiciaceae**

Árbol pequeño siempre verde originario del sur de China y del norte de Vietnam, el badianero interesa por sus frutos que, desecados, constituyen la «badiana» o «anís

estrellado» (Ph. eur., 3ª ed.). El fruto del badianero está compuesto generalmente por 6-11 folículos careniformes, frecuentemente desarrollados de forma desigual. Rugosos, pardo rojizo, se disponen en estrella alrededor de un pedicelo central con extremidad truncada. Cada folículo se abre por su borde superior por una hendidura que deja ver una semilla marrón, brillante. El pericarpio tiene un olor aromático muy marcado y un sabor cálido, azucarado y anisado.

Composición química. La droga contiene de 5 a 9% de aceite esencial. El constituyente principal, muy mayoritario (80-90%) es el *E*-anetol. Va acompañado de metilchavicol (= estragol), anisaldehído y constituyentes terpénicos (limoneno, linalol, hidrocarburos sesquiterpénicos). El fruto contiene también lignanos y dioles fenilpropánicos derivados del *threo*-anetol glicol, ácido sikímico (hasta un 8,5%), flavonoides, taninos, triglicéridos así como sesquiterpenos lactónicos convulsivantes, pero en muy pequeña cantidad: 1 y 1,5 ppm de veranisatinas A y B, respectivamente.

Ensayos. La identificación, fácil, debe ser completada por la búsqueda de *Illicium anisatum*: 1º macroscópicamente, se aprecia la ausencia de folículos con punta incurvada hacia arriba y de pedúnculos rectilíneos con extremidad superior incurvada; 2º en CCF, la disolución xilénica procedente de la valoración del aceite esencial no muestra la banda correspondiente a la miristicina. La droga contiene como mínimo 70 ml/kg de aceite esencial.

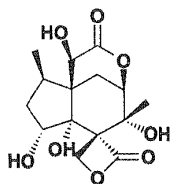
Propiedades y empleos. Se le atribuyen clásicamente a la droga propiedades espasmolíticas y carminativas, inhibitoras de fermentaciones intestinales: en realidad la experimentación farmacológica (leon de cobaya) demuestra que las esencias anisadas aumentan el tono basal y las contracciones de la musculatura lisa intestinal. El fruto del badianero se utiliza tradicionalmente, por vía oral, en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos diversos como: gases, digestiones lentas, eructos, flatulencias; también se emplea tradicionalmente como coadyuvante en el tratamiento del componente doloroso de trastornos funcionales digestivos [Note Expl., 1998]. En Alemania, la Comisión E califica la badiana de espasmolítica gastrointestinal e inhibitora de secreciones bronquiales, lo que justifica su empleo en obstrucciones de vías respiratorias y en dispepsias.

La venta de aceite esencial de badiana está reglamentada: solo puede ser dispensado, por los farmacéuticos, bajo receta médica; éstos deben registrar las prescripciones en el libro recetario (CSP, art. L 641). Señalemos que para AFNOR [agosto 1995], el aceite esencial de «badiana de la China» se obtiene por destilación con vapor de agua de los frutos, hojas y pecíolos. Su contenido en *E*-anetol oscila de 86 a 93%, mientras que el de su isómero *Z* es inferior a 1%; en el caso de los demás constituyentes, las especificaciones son ligeramente diferentes a las de la Farmacopea (la cual, solo menciona el aceite esencial de frutos desecados, ver pág. 507): estragol (0,6-6%), aldehído anísico (0,1-0,5%), linalol (0,2-0,5%), α -terpineol (< 0,3%), etc. (cf. norma NF T 75-252).

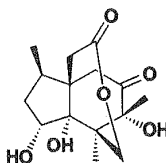
● **BADIANA DEL JAPÓN**, *Illicium anisatum* L.
= *I. religiosum* Sieb. & Zucc., Illiciaceae

La badiana oficial se confunde a veces con el fruto del badianero del Japón. En este último, conocido con el nombre de shikimi, el fruto y las semillas contienen lactonas sesquiterpénicas (anisatina, neoanisatina, pseudoanisatina y derivados relacionados) que confieren a la droga propiedades convulsivantes. El aceite esencial, menos abundante (2,5-10 ml/kg), se compone mayoritariamente de terpenos (60-80%); los compuestos fenilpropánicos están representados por el safrol, metileugenol y, en pequeña cantidad, miristicina.

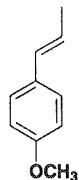
Morfológicamente, el fruto del badianero del Japón es más pequeño y los folículos forman una estrella irregular. La diferenciación de las dos especies es difícil (olor alcanforado, caracteres microscópicos muy parecidos): se puede llevar a cabo, incluso con droga pulverizada, por CCF y gracias a la presencia (badiana del Japón) o ausencia (badiana de la China) de miristicina. Se puede también realizar esta diferenciación por espectrometría de masas, directamente sobre la droga.



anisatina



pseudoanisatina



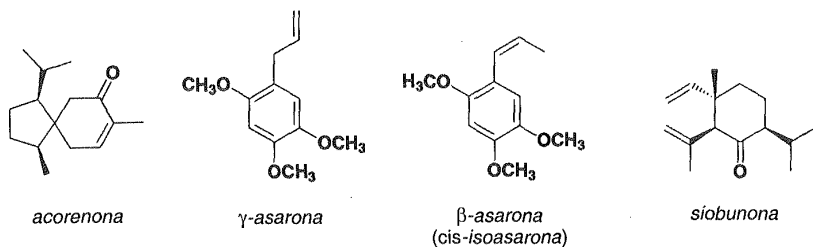
E-anetol

● **ÁCORO**, *Acorus calamus* L., Araceae

Esta especie merece atención por su posible toxicidad, aunque no esté descrita en la última edición de la Farmacopea, ni inscrita en la lista de drogas de la *Note Explicative* de 1998.

La planta de origen asiático es bastante común en los bordes de estanques y zonas pantanosas de Europa y del este de América del Norte. A veces llamado cálam oloroso, es vivaz por un rizoma y se caracteriza por sus hojas rojizas en la base y las flores, agrupadas en una espiga compacta con el eje carnoso rodeado por una espata de gran tamaño. Politépica, la especie comprende diversas variedades: var. *americanus* (Raf.) Wulff (2n, América), var. *calamus* L. (3n, Europa, estéril) y var. *angustatus* Bess. (4n, India, variedad «Jammu»); existe también una variedad en la India hexaploide.

La droga (*i.e.* el rizoma) produce un aceite esencial cuyo contenido varía de 20 a 90 ml/kg. El aceite esencial de la variedad europea contiene derivados mono- y sesquiterpénicos (canfeno, *p*-cimenol, β -gurjunol, α -selineno, δ -cadineno, linalol, α -terpineol, α -cadinol, acorenol, calamendiol, isosiobunol, etc.) y derivados fenilpropánicos



cuyo contenido raramente sobrepasa el 10% y que están representados principalmente por β-asarona (Z-isoasarona). Esta no se encuentra en el aceite esencial de la variedad americana. La β-asarona es mayoritaria en la variedad de la India: hasta un 96%. El aceite esencial del triploide contiene acorenona, el del tetraploide γ-asarona.

Las propiedades farmacológicas del aceite esencial (espasmolítico) y de la β-asarona (sedante del SNC) han sido objeto de múltiples trabajos. Por otra parte, se ha demostrado que la β-asarona es tóxica: administrada durante un periodo prolongado en rata, el aceite esencial de ácoro de la India induce la aparición de tumores a nivel duodenal. En el ratón, la β-asarona pura puede originar el desarrollo de tumores hepáticos.

Droga antiguamente conocida y reputada como «estimulante digestivo», se utiliza sobre todo por la industria agroalimentaria: aunque el ácoro y sus productos están prohibidos en Estados Unidos, se autorizan en Europa (límite máximo tolerado de β-asarona en alimentos y bebidas: 0,1 mg/kg y, en bebidas alcohólicas y como ingrediente para sazonar galletas aperitivas, 1 mg/kg). El aceite esencial se emplea en perfumería y cosmética mientras que la industria agroalimentaria recurre principalmente al extracto hidroalcohólico. Este, preparado a partir de la variedad europea por maceración en alcohol al 60%, sólo contiene pequeñas cantidades de β-asarona. Se debe señalar que las asaronas se isomerizan rápidamente en presencia de la luz. A pesar de ello y habida cuenta de los límites establecidos, se impone una estricta selección de las variedades utilizadas y un riguroso control de la materia prima.

12. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Adams, R.P. (1995). Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/ Mass Spectroscopy, Allured Publishing Corp., Carol Stream (IL).
- Adams, T.B., Hallagan, J.B., Putnam, J.M., Gierke, T.L., Doull, J., Munro, I.C., Newberne, P., Portoghese, P.S., Smith, R.L., Wagner, B.M., Weil, C.S., Woods, L.A. et Ford, R.A. (1996). The FEMA GRAS Assessment of Alicyclic Substances Used as Flavour Ingredients, *Fd. Chem. Toxicol.*, **34**, 763-828.
- AFNOR (1992). Contrôle de la qualité des produits alimentaires - épices et aromates, 3.^e éd., AFNOR - DGCCRF, Paris.
- AFNOR (1996). Huiles essentielles, recueil de normes françaises, 5.^e éd., **1**, échantillonnage et méthodes d'analyse, **2**, spécifications, AFNOR, Paris.
- Bicchi, C., Manzin, V., D'Amato, A. et Rubiolo, P. (1995). Cyclodextrin Derivatives in GC Separation of Enantiomers of Essential Oil, Aroma and Flavour Compounds, *Flavour Fragr. J.*, **10**, 127-137.
- Buchbauer, G. et Jirovetz, L. (1994). Aromatherapy - Use of Fragrances and Essential Oils as Medicaments, *Flav. Fragr. J.*, **9**, 217-222.
- Caldwell, J., Sutton, J.D. et Howes, A.J. (1990). Comparative Studies on the Metabolism of Food Additives ; Case Examples in the Safety Evaluation of the Allylbenzene Natural Flavors, *J. Nutr. Biochem.*, **1**, 396-409.
- Charlwood, B.V. et Charlwood, K.A. (1991). Monoterpenoids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 7, Terpenoids », (Charlwood, B.V. et Banthorpe, D.V., eds.), p. 43-98, Academic Press, Londres.
- Denny, E.F.K. (1991). Field Distillation for Herbaceous Oils, 2.^e éd., Denny-McKenzie Associates, Lilydale (Tasmanie).
- Gatfield, I.L. (1995). Enzymatic and Microbial Generation of Flavors, *Perfum. Flav.*, **20**, (5), 5-14.
- Hay, R.K.M. et Waterman, P.G. (1993). Volatile Oil Crops : their Biology, Biochemistry and Production, Longman, Harlow.
- Joulain, D. (1994). Methods for Analyzing Essential Oils. Modern Analysis Methodologies: Use and Abuse, *Perfum. Flav.*, **19**, (2), 5-17.
- Lawrence, B.M. (1995). Essential Oils 1992-1994, Allured Publishing Corporation, Carol Stream; (5.^e volume de la série. Se poursuit dans chaque livraison de *Perfum. Flavor*, 1995 →).
- Linskens, H.F. et Jackson, J.F., eds. (1997). Plant Volatile Analysis, Speinger-Verlag, Berlin.
- Martini, M.-C. et Seiller, M., eds. (1992). Actifs et additifs en cosmétologie, Tec. et Doc. -Lavoisier, Paris.
- Mengal, P., Behn, D., Gil, M.B. et Monpon, B. (1993). VMHD : extraction d'huile essentielle par micro-ondes, *Parfums, Cosmétiques, Arômes*, (114), 66-67.
- Müller, P.M. et Lamparsky, D., eds. (1991). Perfumes, Art, Science and Technology, Elsevier, Londres.
- Ohloff, G. (1994). Scent and Fragrances - The Fascination of Odors and their Chemical Perspectives, Springer-Verlag, Berlin.
- Pellerin, P. (1991). Supercritical Fluid Extraction of Natural Raw Materials for the Flavor and Perfume Industry, *Perfum. Flavor*, **16**, (4), 37-39.
- Stahl-Biskup, E., Intert, F., Holthuijzen, J., Stengele, M. et Schulz, G. (1993). Glycosidically Bound Volatiles - A review 1986-1991, *Flav. Fragr. J.*, **8**, 61-80.
- Teranishi, R., Buttery, R.G. et Sugisawa, H., eds. (1993). Bioactive Volatile Compounds from Plants, American Chemical Society, Washington.

- Carson, C.F. et Riley, T.V. (1995). Antimicrobial Activity of the Major Components of the Essential Oil of *Melaleuca alternifolia*, *J. Appl. Bacteriology*, **78**, 264-269.
- Cornwell, C.P., Leach, D.N. et Wylie, S.G. (1995). Incorporation of Oxygen-18 into Terpinen-4-ol from the H₂¹⁸ Steam Distillates of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree), *J. Essent. Oil Res.*, **7**, 613-620.
- Markowitz, K., Moynihan, M., Liu, M. et Kim, S. (1992). Biologie Properties of Eugenol and Zinc Oxide-eugenol - A Clinically Oriented Review, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **73**, 729-737.
- Osawa, K., Yasuda, H., Morita, H., Takeya, K. et Itokawa, H. (1996). Macrocarpals H, I, and J from the Leaves of *Eucalyptus globulus*, *J. Nat. Prod.*, **59**, 823-827.
- Ramanoelina, P.A.R., Viano, J., Bianchini, J.-P. et Gaydou, E.M. (1994). Occurrence of Various Chemotypes in Niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) Essential Oils from Madagascar Using Multivariate Statistical Analysis, *J. Agric. Food Chem.*, **42**, 1177-1182.

Rutaceae

- Boelens, M.H. (1991). A Critical Review on the Chemical Composition of *Citrus* Oils, *Perfum. Flav.*, **16**, (03-04), 17-34.
- Collins, N.F., Graven, E.H., van Beek, T.A. et Lelyveld, G.P. (1996). Chemotaxonomy of Commercial Buchu Species (*Agathosma betulina* and *A. crenulata*), *J. Essent. Oil Res.*, **8**, 229-235.
- Dugo, G. (1994). The Composition of the Volatile Fraction of the Italian Citrus Essential Oils, *Perfum. Flav.*, **19**, (11-12), 29-51.
- Köpke, T., Dietrich, A. et Mosandl, A. (1994). Chiral Compounds of Essential Oils XIV: Simultaneous Stereoanalysis of Buchu Leaf Oil Compounds, *Phytochem. Analysis*, **5**, 61-67.
- Mondello, L., Verzera, A., Previti, P., Crispo, F. et Dugo, G. (1998). Multidimensional Capillary GC-GC for the Analysis of Complex Samples. 5. Enantiomeric Distribution of Monoterpene Hydrocarbons, Monoterpene Alcohols, and Linalyl Acetate of Bergamot (*Citrus bergamia* Risso et Poiteau) Oils, *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 4275-4282.

Otras drogas

- Lai-King Sy et Brown, G.D. (1998). Novel Phenylpropanoids and Lignans from *Illicium verum*, *J. Nat. Prod.*, **61**, 987-992.
- Lander, V. et Schreiber, P. (1990). Acorenone and γ -Asarone : Indicators of the Origin of Calamus Oils (*Acorus calamus* L.), *Flavour Fragr. J.*, **5**, 75-79.
- Motley, T.J. (1994). The Ethnobotany of Sweet Flag *Acorus calamus* (Araceae), *Econ. Bot.*, **48**, 397-412.
- Schultze, W., Zänglein, A., Lange, G. et Kubeczka, K.-H. (1990). Sternanis und Shikimi. Zur Unterscheidung der Früchte von *Illicium verum* Hook. f. und *Illicium anisatum* L.. Teil 2: Phytochemische Unterscheidungsmerkmale, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **130**, 1194-1201 ; pour partie 1, voir, *ibid.*, **129**, 2819-2828.
- Van Gils, C. et Cox, P.A. (1994). Ethnobotany of Nutmeg in the Spice Islands, *J. Ethnopharmacol.*, **42**, 117-124.
- Wannmacher, L., Fuchs, F.D. et al. (1990). Effect of Infusions of *Aloysia triphylla*, on Experimental Anxiety in Normal Volunteers, *Fitoterapia*, **61**, 449-453.

Oleorresinas y productos relacionados

1. Definiciones y ejemplos	571
oleorresinas (571), gomo-resinas, gomo-oleorresinas (572), bálsamos	574
2. Pinos y trementinas	574
3. Otros productos proporcionados por las Coníferas.	576
aceites esenciales de agujas (576), aceite de cada (577), enebro	579
4. Bibliografía	580

1. DEFINICIONES Y EJEMPLOS

Oleorresinas

Las oleorresinas naturales son productos de consistencia blanda o semilíquida, mezclas de aceites esenciales y de resinas. La norma NF T 75-006 de febrero de 1998 las define como «exudados constituidos principalmente por compuestos resinosos y compuestos volátiles». Abundan especialmente en las Coníferas (trementinas, «bálsamo» del Canadá, etc.) y en determinadas familias de Dicotiledóneas:

- Anacardiaceae, ej.: trementina de Quíu y mastic o almáciga de *Pistachia*;
- Burseraceae, ej.: elemí de Manila. Esta oleorresina es el producto de un árbol de Filipinas, *Canarium luzonicum* (Miq.) A. Gray; especialmente utilizada en jabonería. Por destilación seca a presión reducida de la oleorresina (o por arrastre en corriente de

vapor de agua), se prepara el aceite esencial de elemí (norma NF ISO 10624*, [1998]) que se caracteriza por la presencia de limoneno (45-72%), α -felandreno (10-24%), sabineno (3-8%), elemicina (0,5-8%), elemol (1-15%), α -terpineol (0,4-2%);

- Dipterocarpaceae, ej.: los productos del gurrún fijadores en perfumería y materia prima para la preparación de guayazuleno, se obtienen a partir de las secreciones de diversos *Dipterocarpus* del sudeste asiático;

- Caesalpiniaceae, ej.: copaiba de *Copaifera* spp. procedentes de América del Sur, utilizada como fijador en perfumería y cuya fracción volátil contiene más del 50% de cariofileno.

Gomo-resinas, gomo-oleorresinas

Las gomo-resinas son exudados constituidos principalmente por compuestos resinosos y gomas (ej.: «goma» guta, exudación de *Garcinia hanburyi* Hook. f., (Clusiaceae). Las gomo-oleorresinas son exudados constituidos principalmente por compuestos resinosos, gomas y ciertas cantidades de compuestos volátiles. La fracción resinosa de estos productos suele estar formada por triterpenos o, en el caso de las oleorresinas de Coníferas, por diterpenos. Las gomo-oleorresinas prácticamente no se utilizan en farmacia, pero algunas de ellas conservan empleos importantes en el sector de la perfumería. Principalmente son elaboradas por Burseraceae y Apiaceae.

La familia Burseraceae proporciona especialmente:

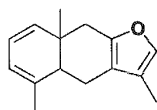
- **INCIENSO** u olíbano. Se trata de la secreción recogida después de practicar una incisión en el tronco de unos arbustos del nordeste de África y de Arabia: *Boswellia carterii* Birdw., (incienso bíblico, olíbano), *B. frereana* Birdw. y otras especies del género (ej.: *B. papyrifera* [Del.] Hochst). La secreción está compuesta por una fracción resinosa soluble en alcohol (65-85%), una fracción polisacáridica hidrosoluble y entre 50 y 90 ml/kg de una fracción volátil con mono- y sesquiterpenos (hidrocarburos [α -pineno, 35-45%, *B. frereana*, Somalia], alcoholes, ésteres [acetato de octilo, 50%, *B. carteri*, Somalia] y otros). Los análisis publicados reflejan gran diversidad de composición (mezclas de orígenes variados). Se señala que la oleorresina contiene diterpenos de tipo cembrano (incensol, cembreno, etc., cerca de 30% en algunas muestras de *B. carteri*);

- **OPOPANAX** (mirra bisabolol, bdellium perfumado). Parecido al incienso, lo produce un arbusto somalí (*Boswellia erythraea* Engl. var. *glabrescens* Engl.), se utiliza —como el incienso— como fijador y para dar una nota «oriental» a los perfumes;

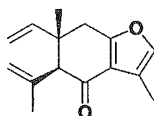
* En su definición, la norma designa la materia prima con el vocablo de «gomo-oleorresina». París y Moysse la clasifican en las oleorresinas. Evocando las oleorresinas, gomo-resinas y gomo-oleorresinas, W.C. Evans [1996] subraya según él: «no hard and fast distinction can be made between these groups» [Trease & Evans' Pharmacognosy, pág. 259, Saunders, Londres].

• **MIRRA.** Las especies productoras son *Commiphora* [*C. myrrha* (Nees) Engl., *C. abyssinica* (O. Berg.) Engl., *C. schimperi* (O. Berg.) Engl.], pequeños árboles de Etiopía, Somalia, Arabia. La fracción volátil de la droga (50-150 ml/kg) debe su olor característico a los furanosesquiterpenos (furanoeudesmanos como la curzerenona, así como furanoelementos y furanogermacranos). Propiedades analgésicas, demostradas en ratón, han sido en 1996 atribuidas a los sesquiterpenos, furoeudesma-1,3-dieno y curzareno, cuya actividad es antagonizada por la naloxona. La mirra es objeto desde hace poco tiempo de una monografía en la Farmacopea europea (3ª ed., add. 1999).

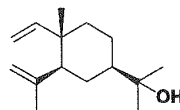
La *Note Explicative* de 1998 relativa a las peticiones de autorización para la comercialización, precisan que la mirra se utiliza tradicionalmente por vía tópica para: 1º tratamiento de pequeñas heridas después de abundante lavado; 2º en caso de obstrucción nasal, catarro. Tópicamente, se puede utilizar como antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o de la faríngea. En Alemania, la Comisión E señala para esta droga indicaciones muy semejantes. Se puede emplear la tintura de mirra (al 20% en etanol de 90º) diluida (enjuagues de boca, gargarismos) o pura, aplicada sobre las zonas dañadas (gingivitis, estomatitis, heridas debidas a prótesis dentales).



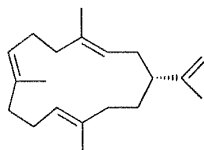
furanoeudesma-1,3-dieno



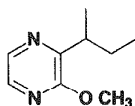
curzerenona



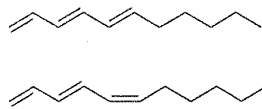
elemol



cembreno



2-metoxi-3-isobutylpirazina



1,3,5-undecatrienos (galanolenos)

La familia Apiaceae proporciona especialmente:

• **GÁLBANO.** Esta secreción se recoge por incisión en la parte superior de las raíces (a nivel del suelo) de una especie de Irán del género *Ferula*, *F. gummosa* Boiss. ('*galbaniflua*' Boissier & Buhse). La fracción volátil debe contener para atenerse a la norma NF T 75-350 de 1992, esencialmente hidrocarburos terpénicos: α -pineno, (7-21%), β -pineno (45-65%), Δ^3 -careno (2,5-16%); debe su marcado olor a compuestos específicos: hidrocarburos como el (3*E*,5*Z*)-1,3,5-undecatrieno [0,4-1,5%], y su isómero 3*E*, 5*E* (su relación varía entre 2 y 5,5), derivados nitrogenados (2-metoxi-3-isobutylpirazina) y derivados azufrados (S-sec-butil-3-metil-2-butenioato, metilalil- y

propenildisulfuros). El gálbano es un buen fijador y se utiliza también para crear notas verdes en las composiciones.

- **ASAFÉTIDA.** Esta secreción fue utilizada como antiespasmódica y antihelmíntica. Actualmente no se emplea en Francia.

Hay que señalar sin embargo que la asafétida, gomo-oleorresina de *Ferula asafoetida* L. y otras especies (*F. rubricaulis* Boiss., *F. foetida* [Bunge] Regel) figura todavía en la última edición (1990) de la *British Herbal Pharmacopoeia*. La fracción volátil (15% en los lotes afganos) se caracteriza por la presencia de disulfuros de 2-butil-1-propenilo y de 1-(1-metiltiopropil)-1-propenilo y compuestos relacionados. La fracción resinosa contiene ácido ferúlico y derivados sesquiterpenil- y farnesil-cumarínicos. La droga es un reputado carminativo preconizado en casos de colitis. Raramente tóxica –ha provocado metahemoglobinemia en un niño muy pequeño–, está autorizada como aromatizante.

Bálsamos

Un bálsamo es «una oleorresina natural especial caracterizada por la presencia de constituyentes benzoicos y/o cinámicos». Debido a su composición particular, los bálsamos han sido mencionados en el capítulo de los ácidos-fenólicos. Se señalará en este apartado que el nombre de bálsamo se emplea generalmente para designar –sin razón– productos que no responden a la definición oficial: los bálsamos de copaiba, gurrún o del Canadá son oleorresinas, mientras que el bálsamo de *Calophyllum* es una mezcla de aceite esencial, triglicéridos y neoflavonoides, etc.

Resinas

Según la norma indicada anteriormente una resina es el residuo de la destilación de una oleorresina natural. Las obras de Farmacognosia parecen hacer un uso menos restrictivo del término: corrientemente hablan de resina de euforbio, resina de guayaco, resina de cáñamo, resina de escamonea, resina de jalapa, etc. En realidad, los progresos de la fitoquímica han permitido conocer, frecuentemente, la composición de estas «resinas» lo que nos lleva a mencionarlas en los capítulos correspondientes: diterpenos (resina de grindelias), terpeno fenoles (resina de cáñamo), glicósidos complejos de las resinas de Convolvulaceae, etc.

2. PINOS Y TREMENTINAS

- **PINOS, *Pinus* spp., Pinaceae**

Casi todos los pinos se localizan en el hemisferio norte y producen en sus canales secretores una oleorresina, la trementina. Aunque la trementina de Burdeos (que fue oficial) se obtiene tradicionalmente a partir del pino de las Landas (*Pinus pinaster*

Aiton), más frecuentemente se obtiene a partir de otras especies: *P. palustris* Miller (*long leaf pine*) y *P. elliottii* Engelm. (*slash pine*) de América del Norte, *P. sylvestris* L., *P. nigra* J.F. Arnold (y sus numerosas subespecies y variedades), *P. halepensis* Miller y otras especies europeas, etc.

Producción de trementina. La trementina o, mejor, las trementinas, se pueden obtener por tres procedimientos:

1. El primero, tradicional, consiste en practicar el sangrado, es decir descortezar y después incidir el tronco de los pinos y recoger la oleorresina —la *resina de pino*— que fluye. El flujo de la resina puede aumentar mediante la aplicación de ácido sulfúrico diluido. A continuación, la resina bruta se somete a hidrodestilación lo que da lugar a la esencia de trementina (*gum turpentine* de los anglosajones) y a la colofonia (*gum rosin*);

2. El segundo procedimiento utiliza los residuos de la industria de la madera, especialmente los tocones obtenidos en las talas de árboles. Estos, lavados y molidos, se extraen con un disolvente orgánico y las virutas agotadas sirven de combustible para alimentar los destiladores. La destilación del producto de extracción bruto proporciona dipenteno, «aceite de pino», trementina de madera (*wood turpentine*) y colofonia de madera (*wood rosin*);

3. El último procedimiento recupera los constituyentes terpénicos contenidos en la madera de pino en el momento de su transformación en pasta de papel. La pulpa utilizada en papelería se obtiene generalmente por cocción de la madera (proceso kraft: cocción con sulfato): los vapores de la cocción, condensados, producen la esencia de trementina sulfatada. Por otra parte, las aguas residuales dan lugar al aceite de pino bruto (*tall oil*) que producirá ácidos grasos, sitosterol y colofonia (*tall oil rosin*).

La producción mundial de esencia de trementina se sitúa entre 240.000 y 260.000 toneladas/año, alrededor del 50% se produce por sangrado (China, países de la CEI, Indonesia, India, México, Brasil, etc.); Estados Unidos y Canadá por su parte producen aproximadamente 100.000 toneladas de trementina sulfatada.

La calidad del producto varía en función de numerosos criterios: naturaleza del material (resinas, troncos); especie vegetal; origen geográfico, etc.

Composición. La esencia de trementina contiene mayoritariamente hidrocarburos monoterpénicos: (+)- y (-)- α -pinenos, (-)- β -pineno, canfeno, β -felandreno, Δ^3 -careno (mayoritario en ciertas esencias). Las proporciones relativas de (+)- y (-)- α -pinenos explican las importantes diferencias observadas en el poder rotatorio para la esencia de trementina*. Además, se ha observado que —para un mismo árbol— el poder rotatorio de la trementina secretada varía en función de la época de extracción.

* A título de ejemplo, el perfil cromatográfico normativo propuesto por la Farmacopea francesa para el aceite esencial de trementina de tipo Portugal —obtenido a partir de la oleorresina procedente del sangrado— es el siguiente: α -pineno (71-85%), canfeno (0,8-1,5%), β -pineno (12-20%), Δ^3 -careno (< 0,1%), β -mirceno (0,4-1,5%), limoneno (1-5%), longifoleno (0,3-2,5%), β -cariofileno (0,5-3%), óxido de β -cariofileno (< 0,5%). Su ángulo de rotación óptica se encuentra comprendido entre -28° y -35° . Este perfil es el mismo que el de AFNOR (NF T 75-359) que propone también una norma para el aceite esencial de agujas y ramas de pino marítimo, tipo Francia (NF T 75-360), mucho menos rico en α -pineno (35-45%) y más rico en β -pineno (20-30%).

La colofonia contiene principalmente ácidos diterpénicos: ácido (+)-pimárico y ácido abiético, este último se forma por isomerización del ácido (-)-pimárico que se encuentra en el producto bruto, antes de la hidrodestilación.

Utilización de las trementinas. Los empleos farmacéuticos de la trementina son escasos. En otro tiempo se utilizaba como expectorante y modificador de las secreciones bronquiales, en la actualidad se sigue empleando por vía tópica como rubefaciente. Cerca del 45% de la producción se consume en la industria de los perfumes y aromas, el resto se destina a diversas industrias (disolventes, pegamentos, detergentes...). La colofonia se utiliza en numerosas industrias, al natural y después de transformación química.

Transformación de la esencia de trementina. Los pinenos constituyen un producto industrial de primera importancia, permitiendo su marcada reactividad la síntesis de numerosos productos. Este aspecto del conocimiento de las sustancias naturales sobrepasa el marco habitual de la Farmacognosia, señalaremos simplemente las principales vías sintéticas. Se trata esencialmente de:

1. Reacciones ácido-catalizadas que provocan la ruptura del núcleo ciclobutánico con o sin transposición: dando lugar a α -terpineol, cloruro de bornilo y acetato de isobornilo.
2. Reacciones de pirólisis. La termólisis del β -pineno conduce, vía reacciones radicalarias, a hidrocarburos como el mirceno, que constituye la materia prima que da lugar a gran número de compuestos interesantes en perfumería (vía los cloruros de geranilo y de nerilo). La termólisis puede ir precedida por una hidrogenación, lo que permite también utilizar α -pineno. La termólisis del *cis*-pinano origina, por intermedio del dihidromirceno, citronelol, citronelal y sus derivados.
3. Reacciones de hidroperoxidación. La industria utiliza preferentemente el (-)- α -pineno puro como sustrato. Según las condiciones de la hidroperoxidación y el tratamiento aplicado al peróxido, estas secuencias permiten obtener verbenol, linalol y sus derivados.

3. OTROS PRODUCTOS PROPORCIONADOS POR CONÍFERAS

• Aceites esenciales de agujas (de pino, de abeto)

Diversas industrias (perfumería, jabonería, difusores ambientales...) utilizan los aceites esenciales de agujas de pino (o de abeto) obtenidas por hidrodestilación de hojas frescas (*agujas*). En farmacia se utilizan, en ocasiones, en la formulación de preparados para inhalación.

En la práctica, el término corrientemente utilizado «esencia de pino» se aplica a menudo impropriamente* (pág. 577) a los productos procedentes de los pinos (*Pinus*, *pine oils*), abetos (*Abies*, *fir oils*), piceas (*Picea*, *spruce oils*), incluso alerces (*Larix*). Estos aceites esenciales contienen hidrocarburos monoterpénicos; deben su olor a los ésteres, representados principalmente por el acetato de (-)-bornilo.

Se utilizan especialmente**:

– **aceite esencial de «pino» de Siberia**, *Abies sibirica* Ledeb. (No confundir con el aceite esencial de conos o *templin oil*). Este aceite esencial, inscrito en la Farmacopea, contiene del 25 al 35% de acetato de bornilo, 10 a 22% de α -pineno, 5 a 15% de Δ_3 -careno, 15 a 26% de canfeno, así como pequeñas cantidades de cineol (1-5%), limoneno (4-8%), β -pineno (1-3%), α -terpineol y borneol (1-5% de cada uno);

– **aceite esencial de «pino» de Canadá**, *Abies balsamea* (L.) Miller que contiene de 8 a 16% de acetato de bornilo (no confundir con el «bálsamo» de Canadá que es una oleorresina recolectada después de practicar una incisión en troncos de la misma especie);

– **aceite esencial de pino**, producido por *Pinus sylvestris* L. (países escandinavos, CEI). Su contenido en acetato de bornilo es bajo: 1,5-5%. Se utilizan también otras especies del sur de Europa como *P. mugo* Turra cuya composición en ésteres es muy semejante;

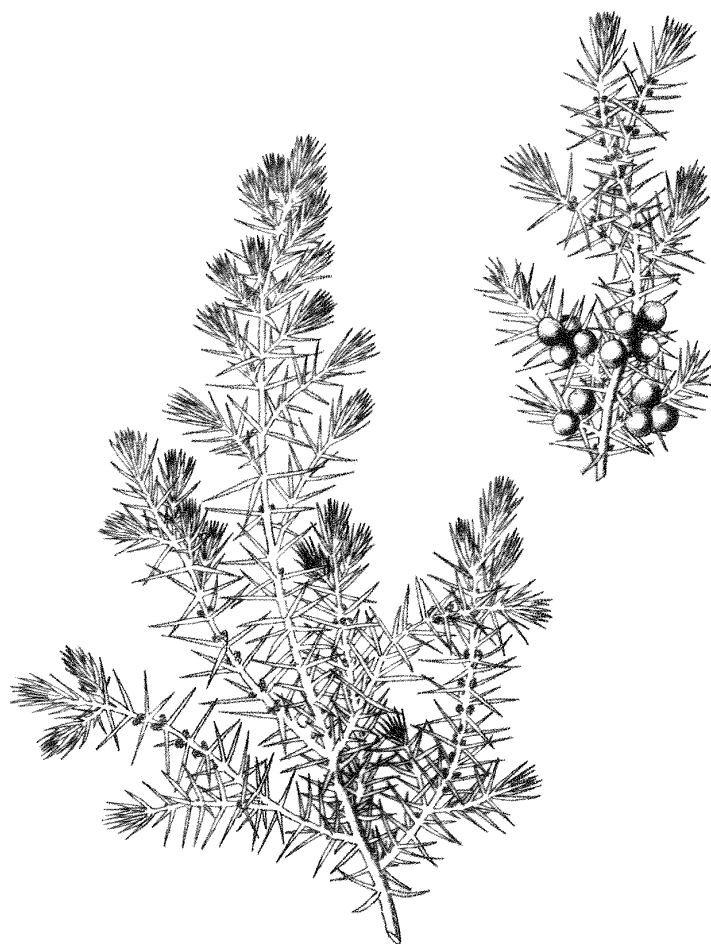
– **aceite esencial de picea**, producido por especies de origen norteamericano, *Picea mariana* (Mill.) Britton, Sterns & Poggenb. (*black spruce*) y *P. glauca* (Moench) Voss (*white spruce*). El contenido en acetato de bornilo oscila entre el 37 y el 45%. (La especie más común en Europa es *P. abies* (L.) Karsten ssp. *abies* (= *P. excelsa* [Lam.] Link = *P. vulgaris* Link.), con hojas tetragonales verde oscuro).

• **Aceite (alquitrán) de cada**

Es la fracción más ligera obtenida tras pirogenación del leño de *Juniperus oxycedrus* L., Cupressaceae de la región mediterránea. Producto muy coloreado y de olor empireumático, el aceite de cada contiene sesquiterpenos (δ -cadineno, cadaleno,

* Los pinos se reconocen por sus pequeños manojos de 2-5 agujas reunidas en su base en un pequeño ramo muy corto. Los abetos y las piceas se distinguen por la morfología de las ramas que han perdido sus hojas: las cicatrices forman rodetes (piceas) o no están en relieve (abetos); los conos de las piceas son colgantes y caen a tierra, los de los abetos son erguidos y quedan en el árbol. Los alerces (con hojas caducas), como los cedros (con hojas perennes), poseen largas ramas con hojas aisladas decurrentes y ramas cortas con hojas en ramillete. Los tejos, a veces confundidos con abetos, presentan hojas con peciolo decurrente sobre las ramas. Las Cupressaceae (excepto los *Juniperus*) tienen hojas en escamas.

** Debemos señalar que se contemplan dos drogas en la *Note Explicative* de 1998: la yema de pino silvestre y la yema de abeto plateado (*A. alba* Miller (= *A. pectinata* [Lam.] DC.). La yema desecada de pino silvestre (Ph. fsa, 10ª ed.) debe contener como mínimo 5 ml/kg de aceite esencial. Ambas drogas pueden reivindicar las mismas indicaciones: por vía interna, tradicionalmente utilizada en el tratamiento sintomático de la tos y de afecciones bronquiales agudas benignas y, por vía tópica, en caso de obstrucción nasal, catarros, así como antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o faríngea.



Juniperus communis L.

calacoreno, γ_1 -muuroleno, etc. [en la fracción volátil] y fenoles (guayacol, cresol). Reputado parasiticida y antiséptico, se ha empleado en pomadas para el tratamiento de afecciones de la piel (queratosis, eczemas, neurodermatitis...). Sigue utilizándose en medicina veterinaria y en diversos productos de higiene (champús, dermatitis seborreicas del cuero cabelludo). Las aplicaciones deben ser de corta duración (riesgo de cancerogénesis).

● **ENEBRO**, *Juniperus communis* L. Cupressaceae

El enebro es un arbusto montaraz con las ramas apretadas o un pequeño arbolillo habitual en las regiones montañosas y las landas del hemisferio norte. Las hojas, estrechas, lineales y verticiladas agrupadas de tres en tres, son aciculares y punzantes, terminando en una punta aguda. La droga está constituida por el pseudo-fruto o «baya», formado por la soldadura de tres escamas ovulíferas. La droga contiene 5-20 ml/kg de un aceite esencial de composición muy variable según el origen geográfico y el grado de madurez. Contiene mayoritariamente hidrocarburos (pínenos [10-80%], sabineno [0-60%], α - y β -cadinenos, limoneno, canfeno, mirceno, terpin-1- en-4-ol, acetatos de bornilo). La droga contiene asimismo glúcidos, flavonoides, flavan-3,4 dioles y numerosos diterpenos.

El pseudo-fruto está inscrito en la 10ª edición de la Farmacopea francesa. Es de color marrón-negro, esférico, carnoso, triseminado, de olor aromático y sabor dulce; su extremo está marcado por tres hendiduras convergentes. Se identifica por sus caracteres macroscópicos y por la reacción de diterpenos (H_2SO_4), la droga no debe contener más del 5% de conos parasitados y no maduros; el contenido en agua debe ser inferior al 15% y el de aceite esencial debe ser como mínimo de 7,5 ml/kg.

Reputado antiséptico, el pseudo-fruto estimula en el animal la eliminación de agua; aunque se sospecha, la responsabilidad del terpineol en esta actividad no ha sido demostrada. La droga y el aceite esencial son tóxicos reconocidos: irritantes a nivel del epitelio renal, pueden inducir hematurias. Basándose en esto, en Alemania la Comisión E solo ha mantenido para el pseudofruto la siguiente indicación: trastornos dispépticos (flatulencias, eructos, etc.); el embarazo y las situaciones inflamatorias renales (nefritis, pielitis) constituyen contraindicaciones y el etiquetado de los productos semiterminados debe indicar que su empleo prolongado puede producir efectos secundarios (disuria, albuminuria, dolores renales). En Francia, la droga y sus preparados pueden reivindicar las siguientes indicaciones (vía oral, [Note Expl., 1998]): utilizado tradicionalmente 1º para estimular el apetito; 2º para favorecer la eliminación renal de agua; 3º como coadyuvante en curas de diuresis en trastornos urinarios benignos. Algunos autores consideran que la toxicidad renal depende del contenido en hidrocarburos del aceite esencial; también se refieren a falsificaciones del aceite esencial con trementina. Como no se ha demostrado su inocuidad, existe la duda sobre la oportunidad de emplear esta droga y, sobre todo, el aceite esencial.

Recordemos la utilización de las «bayas» como condimento (choucroute) y en licoería (*gin*, ¡la toxicidad de éste se atribuye, en primer lugar, al enebro!).

• **Otras aplicaciones de las Gimnospermas.** La aromaterapia recurre a veces al aceite esencial de ramas y hojas de sabina (*Juniperus sabina* L., Cupressaceae). Muy irritante e incluso vesicante, este aceite esencial con sabineno y/o acetato de sabinilo debe ser conocido por su toxicidad (embriotóxico en roedores).

Por su parte, la perfumería utiliza los aceites esenciales de cedro obtenidos a partir de leños de diversos *Cedrus* (*C. atlantica* [Endl.] Carrière, *C. deodara* [D. Don] G. Don f.) y también de *Cupressus* (*C. funebris* Endl., leño de cedro de China) y de *Juniperus* (*J. mexicana* Schiede, leño de cedro de Texas, *J. virginiana* L., leño de cedro de Virginia, *J. procera* Hochst. ex Endl., de África oriental).

Para otros usos, remitirse a otros capítulos de esta obra: *Ginkgo* (flavonoides, pág. 305), ciprés (proantocianidoles, pág. 397), tejos (diterpenos, pág. 635). Sobre el interés de otras Gimnospermas, ver utilización de las *Ephedra* (pág. 870) toxicidad de las Cycadales (heterósidos cianógenos, pág. 197). También se pueden mencionar otras utilidades anecdóticas, por ejemplo, que las semillas de pino piñonero son comestibles.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Bauer, K., Garbe, D. et Surburg, H. (1990). Common Fragrance and Flavor Materials, Preparation, Properties and Uses, 2^o éd., VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim.
- Borchardt, J.K. (1996). Myrrh : an Analgesic with a 4,000-Year History, *DN & P*, **9**, 554-556.
- Caramiello, R., Bocco, A., Buffa, G. et Maffei, M. (1995). Chemotaxonomy of *Juniperus communis*, *J. sibirica* and *J. intermedia*, *J. Essent. Oil Res.*, **7**, 133-145.
- Dolara, P., Ghelardini, C., Monserrat, C., Aioli, S., Luceri, F., Lodovici, M., Menichetti, S. et Romanelli, M.N. (1996). Analgesic Effects of Myrrh, *Nature*, **379**, 29.
- Hayashi, S., Amemori, H., Kameoka, H., Hanafusa, M. et Furukawa, K. (1998). Comparison of Volatile Compounds from Olibanum from Various Countries, *J. Essent. Oil Res.*, **10**, 25-30.
- Michie, C.A. et Cooper, E. (1991). Frankincense and Myrrh as Remedies in Children, *J. Royal Soc. Med.*, **84**, 602-605.
- Plocek, T. (1998). Turpentine: a Global Perspective, *Perfum. Flavor*, **23** (4), 1-6.
- Schilcher, H. et Heil, B.M. (1994). Nierentoxizität von Wacholderbeerbereitungen - Ein kritische Literaturauswertung von 1844 bis 1993, *Z. Phytother.*, **15**, 205-213.
- Teissere, P.J. (1991). Chimie des substances odorantes, Tec. et Doc. -Lavoisier, Paris.
- Villanueva, M.A., Torres, R.C., Baser, K.H.C., Özek, T. et Kürkçüoğlu, M. (1993). The Composition of Manila Elemi Oil, *Flavour. Fragr. J.*, **8**, 35-37.
- Wiendl, R.M. et Franz, G. (1994). Myrrhe - Neue Chemie einer alten Droge, *Dtsch. Apoth. -Ztg.*, **134**, 27-32.

Iridoides

1. Generalidades	581
2. Estructura de los iridoides	582
3. Origen biosintético	584
4. Extracción, caracterización	585
5. Propiedades biológicas y farmacológicas	587
6. Principales drogas con iridoides.	587
valeriana	587
harpagofito	592
olivo	595
genciana	596
centaurea	597
trébol de agua	599
verbena oficial	599
ortiga muerta	600
galios	601
7. Bibliografía	601

1. GENERALIDADES

Los iridoides *stricto sensu* son monoterpenos que se caracterizan por un esqueleto ciclopenta [c]piránico, a veces denominado con el término de iridano (*cis*-2-oxabicyclo-[4,3,0]-nonano). *Lato sensu*, se admite incluir en este grupo a los secoiridoides, procedentes de los anteriores por ruptura del enlace 7,8 del núcleo ciclopentánico. Algunos autores limitan incluso su definición únicamente a la noción de «metilciclopentano».

• **Otras aplicaciones de las Gimnospermas.** La aromaterapia recurre a veces al aceite esencial de ramas y hojas de sabina (*Juniperus sabina* L., Cupressaceae). Muy irritante e incluso vesicante, este aceite esencial con sabineno y/o acetato de sabinilo debe ser conocido por su toxicidad (embriotóxico en roedores).

Por su parte, la perfumería utiliza los aceites esenciales de cedro obtenidos a partir de leños de diversos *Cedrus* (*C. atlantica* [Endl.] Carrière, *C. deodara* [D. Don] G. Don f.) y también de *Cupressus* (*C. funebris* Endl., leño de cedro de China) y de *Juniperus* (*J. mexicana* Schiede, leño de cedro de Texas, *J. virginiana* L., leño de cedro de Virginia, *J. procera* Hochst. ex Endl., de África oriental).

Para otros usos, remitirse a otros capítulos de esta obra: *Ginkgo* (flavonoides, pág. 305), ciprés (proantocianidoles, pág. 397), tejos (diterpenos, pág. 635). Sobre el interés de otras Gimnospermas, ver utilización de las *Ephedra* (pág. 870) toxicidad de las Cycadales (heterósidos cianógenos, pág. 197). También se pueden mencionar otras utilidades anecdóticas, por ejemplo, que las semillas de pino piñonero son comestibles.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Bauer, K., Garbe, D. et Surburg, H. (1990). Common Fragrance and Flavor Materials, Preparation, Properties and Uses, 2^o éd., VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim.
- Borchardt, J.K. (1996). Myrrh : an Analgesic with a 4,000-Year History, *DN & P*, **9**, 554-556.
- Caramiello, R., Bocco, A., Buffa, G. et Maffei, M. (1995). Chemotaxonomy of *Juniperus communis*, *J. sibirica* and *J. intermedia*, *J. Essent. Oil Res.*, **7**, 133-145.
- Dolara, P., Ghelardini, C., Monserrat, C., Aioli, S., Luceri, F., Lodovici, M., Menichetti, S. et Romanelli, M.N. (1996). Analgesic Effects of Myrrh, *Nature*, **379**, 29.
- Hayashi, S., Amemori, H., Kameoka, H., Hanafusa, M. et Furukawa, K. (1998). Comparison of Volatile Compounds from Olibanum from Various Countries, *J. Essent. Oil Res.*, **10**, 25-30.
- Michie, C.A. et Cooper, E. (1991). Frankincense and Myrrh as Remedies in Children, *J. Royal Soc. Med.*, **84**, 602-605.
- Plocek, T. (1998). Turpentine: a Global Perspective, *Perfum. Flavor*, **23** (4), 1-6.
- Schilcher, H. et Heil, B.M. (1994). Nierentoxizität von Wacholderbeerbereitungen - Ein kritische Literaturauswertung von 1844 bis 1993, *Z. Phytother.*, **15**, 205-213.
- Teissere, P.J. (1991). Chimie des substances odorantes, Tec. et Doc. -Lavoisier, Paris.
- Villanueva, M.A., Torres, R.C., Baser, K.H.C., Özek, T. et Kürkçüoğlu, M. (1993). The Composition of Manila Elemi Oil, *Flavour. Fragr. J.*, **8**, 35-37.
- Wiendl, R.M. et Franz, G. (1994). Myrrhe - Neue Chemie einer alten Droge, *Dtsch. Apoth. -Ztg.*, **134**, 27-32.

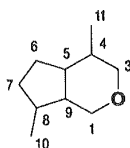
Iridoides

1. Generalidades	581
2. Estructura de los iridoides	582
3. Origen biosintético	584
4. Extracción, caracterización	585
5. Propiedades biológicas y farmacológicas	587
6. Principales drogas con iridoides.	587
valeriana	587
harpagofito	592
olivo	595
genciana	596
centaurea	597
trébol de agua	599
verbena oficial	599
ortiga muerta	600
galios	601
7. Bibliografía	601

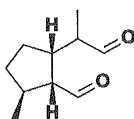
1. GENERALIDADES

Los iridoides *stricto sensu* son monoterpenos que se caracterizan por un esqueleto ciclopenta [c]piránico, a veces denominado con el término de iridano (*cis*-2-oxabicyclo-[4,3,0]-nonano). *Lato sensu*, se admite incluir en este grupo a los secoiridoides, procedentes de los anteriores por ruptura del enlace 7,8 del núcleo ciclopentánico. Algunos autores limitan incluso su definición únicamente a la noción de «metilciclopentano».

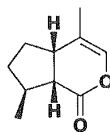
El grupo (aproximadamente 500 estructuras conocidas) está formado mayoritariamente por heterósidos de iridoides (>300), heterósidos de secoiridoides (>100) y compuestos no heterosídicos (>100). No se tratarán en este apartado los «alcaloides»: aunque algunos son productos naturales, otros no son más que artefactos de extracción, en los que un átomo de nitrógeno reemplaza al oxígeno piránico; tampoco contemplaremos las combinaciones de secoiridoides con una amina derivada del triptófano o de la fenilalanina (*cf.* alcaloides indólicos e isoquinoleínicos).



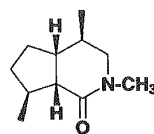
iridano



iridodial



nepetalactona



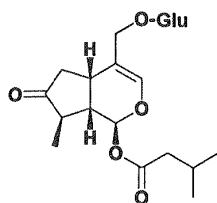
esquitantina

Los iridoides toman su nombre de unas hormigas del género *Iridomirmex* a partir de las cuales se aislaron compuestos implicados en los mecanismos de defensa propios de estos insectos: iridodial, iridomirmecina y compuestos semejantes. Por otra parte, en los vegetales existen estructuras igual de sencillas: nepetalactona de *Nepeta cataria* L. (Lamiaceae), o teucrum lactona C de *Teucrium marum* L. que han manifestado marcadas propiedades (los efectos de la primera sobre los gatos le han valido a la especie nombres evocadores: nébeda, gataria, hierba de los gatos, *Katzenmelisse*, *catnip*). Estructuras tan sencillas realmente son raras: a continuación veremos que los iridoides que contienen habitualmente diez átomos de carbono, también pueden llevar más y que las variaciones estructurales son numerosas, desde la simple funcionalización hasta la formación de estructuras policíclicas.

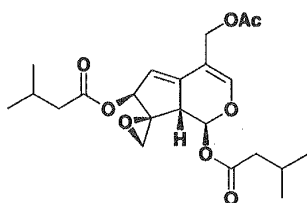
El grupo, biosintéticamente homogéneo, solo tiene representación en las Angiospermas Dicotiledóneas con excepción de algunas estructuras propias de insectos. También se debe indicar que los iridoides se elaboran principalmente por las gamopétalas: Dipsacales, Gentianales, Lamiales, Escrofulariales, lo que hace de ellos interesantes marcadores quimiotaxonómicos.

2. ESTRUCTURA DE LOS IRIDOIDES

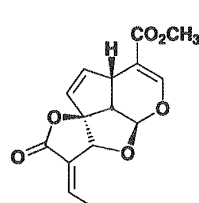
La mayoría de los glicósidos de iridoides *lato sensu* son glucósidos, el enlace heterosídico se establece entre el hidroxilo situado sobre el carbono anomérico de la D-glucosa y el hidroxilo en C-1 de la genina. En la actualidad se conocen un número pequeño de estructuras en las cuales la parte azucarada de la molécula es un oligosacárido (ej.: rehmanniósidos). Se conocen también estructuras donde la glucosa está unida al hidroximetilo en C-11 (Caprifoliaceae, ej.: ebulósido). Los iridoides no



ebulósido



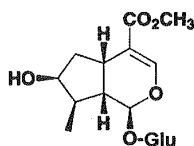
valtrato



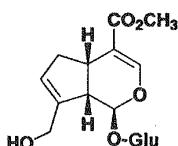
plumericina

heterosídicos pueden ser alcaloídicos (esquitantina), policíclicos (plumericina), ésteres (valepotriatos), éteres internos (rehmaglutina B), etc. Los secoiridoides no heterosídicos son excepcionales (*Syringa* sp., *Olea* [Oleaceae]).

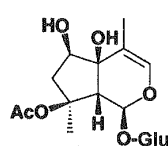
Generalmente los iridoides poseen diez átomos de carbono. El carbono C-11 habitualmente está incluido en un grupo carbometoxílico (loganósido, genipósido) o carboxílico (monotropeósido); más raramente, este grupo es reemplazado por un hidroximetilo (Valerianaceae, Caprifoliaceae), incluso por un aldehído o un metilo (lamiósido). En determinados casos, falta el carbono C-11 (aucubósido, catalpol, harpagósido). El ciclo piránico únicamente se encuentra abierto en casos excepcionales (como en el caso del genciobiosido, del iridodial y del nepetariásido, precursor de la nepetalactona).



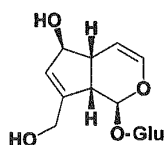
loganósido



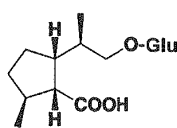
genipósido



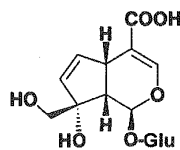
lamiósido



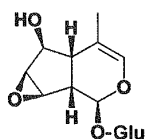
aucubósido



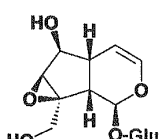
nepetariásido



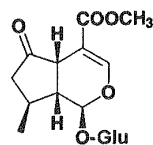
monotropeósido



deutciósido



catalpol

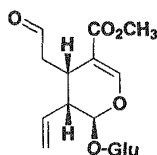


verbenalósido

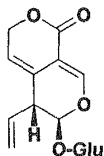
Las variaciones estructurales observadas son numerosas y han permitido a algunos autores proponer subdivisiones dentro del grupo. Se observará que el metilo situado normalmente sobre el carbono C-8 puede estar más o menos oxidado: hidroximetilo (aucubósido, monotropeósido), epóxido (valtrato); raramente falta (deutciósido). Puede existir una insaturación en 7 (genipósido, aucubósido), que puede oxidarse (catalpol) e hidratarse (lamiósido). También es posible la oxidación del carbono C-6 (aucubósido, verbenalósido, harpagósido) así como la posible insaturación en 6 (monotropeósido).

Se conocen varios tipos de geninas de los secoiridoides:

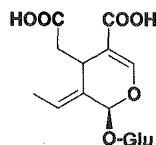
- las que, como el secologanósido, llevan un grupo vinilo en C-9. La polifuncionalización permite lactonizaciones (genciopicrosido);
- las que, como el oleósido, llevan un grupo etilideno o hidroxietilideno en C-9. El carboxilo puede estar esterificado (oleuropeósido);
- las que están amidificadas por una amina aromática (*cf.* alcaloides).



secologanósido



genciopicrosido



oleósido

En ambos grupos (iridoides y secoiridoides) se conocen estructuras dímeras (ej.: centaurósido de *Centaurium erythraea* Rafn.) así como numerosas estructuras aciladas tanto sobre la parte osídica (Gentianaceae) como sobre la genina (ej.: amarogenciósido).

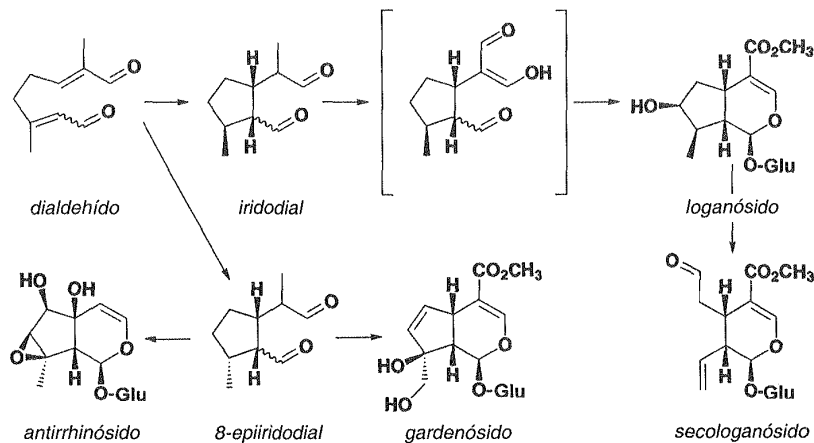
3. ORIGEN BIOSINTÉTICO

El estudio del origen biosintético de los iridoides se ha visto impulsado fuertemente por el importantísimo papel que juega un compuesto como el secologanósido en la formación de los alcaloides indol-monoterpénicos y de algunos alcaloides isoquinoleínicos: la condensación del secologanósido con la triptamina y la 3,4-dihidroifeniletilamina da lugar a la estrictosidina y al desacetilpecósido respectivamente, precursores inmediatos por una parte de los alcaloides indólicos de las Apocinaceae, Loganiaceae y Rubiaceae y por otra, de los isoquinoleínicos de las ipecacuanas y de algunas otras Rubiaceae (pág. 951).

La incorporación del ácido mevalónico así como del geraniol marcados en las estructuras iridoídicas y en los alcaloides indólicos, demuestra el carácter terpénico de estos metabolitos. Se han sugerido diversos procesos como, por ejemplo, en el que interviene la ciclación del 10-oxo-geranial en iridodial (o en 8-epiiridodial) (este proceso ha sido demostrado). La glucosilación y la oxidación del iridodial conduce a la

formación del loganósido, precursor inmediato de la mayor parte de los iridoides. El mismo proceso se aplica al 8-epiiridodial que conduce, *vía* el 8-epiloganósido, al antirrhinósido así como al aucubósido o al gardenósido.

La apertura del ciclo que dará lugar a los secoiridoides se produce a nivel del loganósido. Esta apertura, por un mecanismo todavía sin elucidar, lleva al secologanósido, precursor de todos los secoiridoides y, consecuentemente, a los alcaloides indólicos que lo incorporan.



Origen biosintético simplificado de los iridoides

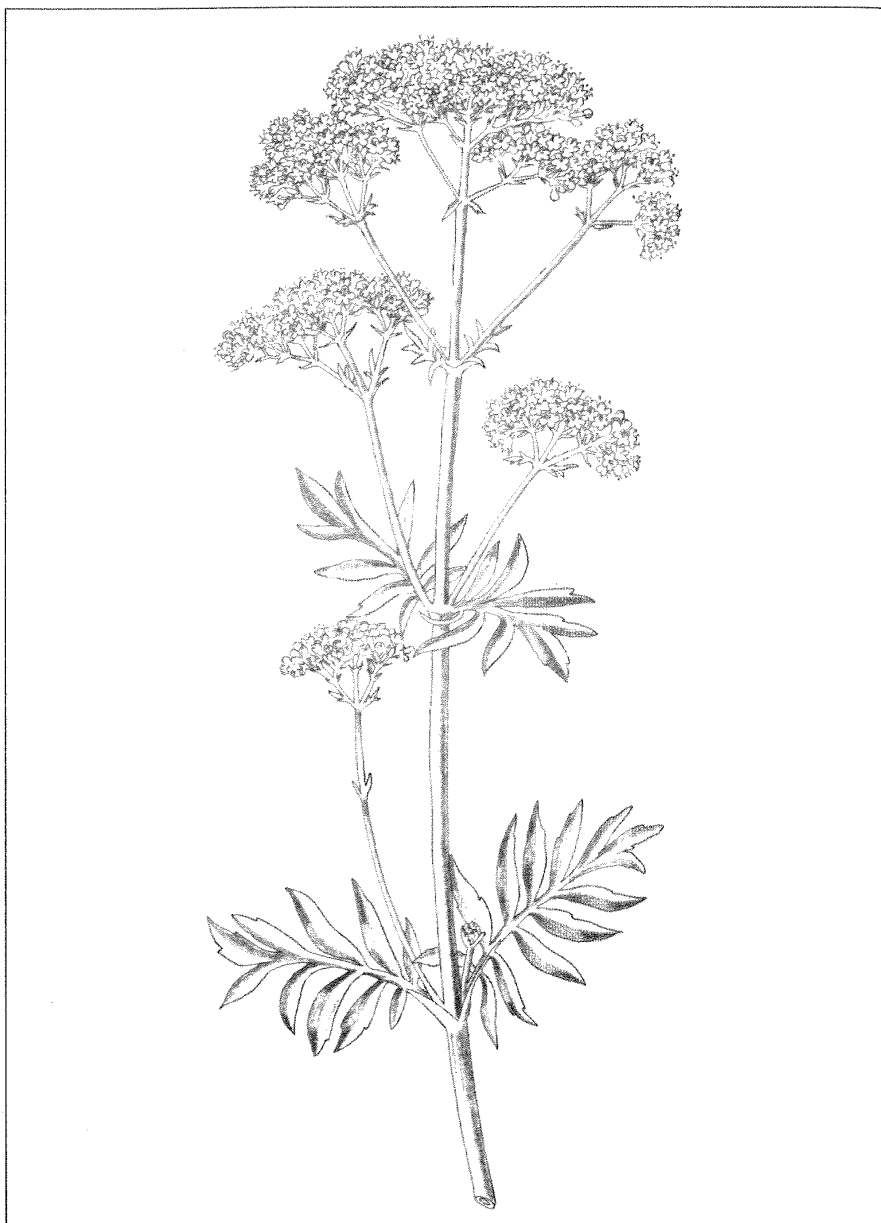
alcaloides indolmonoterpénicos

4. EXTRACCIÓN, CARACTERIZACIÓN

La extracción de estos heterósidos es especialmente delicada debido a su gran inestabilidad. Por otra parte, esta inestabilidad es la que explica el oscurecimiento que, rápidamente después de la recolección, tiene lugar en un número considerable de vegetales que contienen iridoides. Esta inestabilidad explica también el nombre de pseudoindicán o de heterósido cromógeno dado antiguamente a algunos de estos compuestos.

La extracción se lleva a cabo con ayuda de disolventes polares (alcoholes de graduación variable) y una primera separación se obtiene con frecuencia por reextracción del residuo extractivo disuelto en agua con ayuda de disolventes no miscibles de polaridad creciente. El fraccionamiento propiamente dicho se efectúa por cromatografía sobre alúmina, carbón (riesgo de adsorción irreversible), polímero poroso (ej.: XAD-2) con eluyentes polares y, cada vez más, por CLAR en fases reversas. La purificación recurre a los procedimientos clásicos (CCF, CLAR).

La detección de los iridoides en una droga vegetal se realiza a menudo con el reactivo de Trim y Hill: disolución diluida de sulfato de cobre y ácido clorhídrico. Para el reve-



***Valeriana officinalis* L.**

lado de la CCF se utilizará un reactivo no específico –vainillina sulfúrica– o, sencillamente, HCl con posterior calentamiento.

5. PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

Como se puede prever por la función defensiva de este tipo de compuestos en las hormigas, son numerosos los iridoides que están implicados en interacciones planta-animal. En el plano farmacológico, el interés de este tipo de compuestos es más bien limitado: las drogas con iridoides que se utilizan actualmente no producen principios activos importantes. Algunas ejercen actividad antiinflamatoria. Poco marcada por vía oral, es más evidente por vía tópica: 1 mg de aucubósido, verbenalósido o loganósido poseen actividad prácticamente similar a la de 0,5 mg de indometacina sobre el edema de oreja de ratón inducido por TPA.

Algunas plantas con iridoides forman parte –en diversas formas farmacéuticas– de especialidades alopáticas (valeriana), otras son típicamente, drogas de fitoterapia (harpagofito, olivo). Otras solo tienen interés por sus aplicaciones no farmacéuticas (genciana). Por otra parte, ¿cuál es la responsabilidad de los iridoides en drogas de la medicina popular como el gordolobo (pág. 113), los plantagos (pág. 106), el galio y la ortiga muerta (ver a continuación), la eufrasia*, la verónica** o el sauzgatillo (pág. 746).

6. PRINCIPALES DROGAS CON IRIDOIDES

● VALERIANA, *Valeriana officinalis* L., Valerianaceae

La droga (Ph. eur., 3ª edición) está constituida por «los órganos subterráneos de *V. officinalis* L. s.l. comprendiendo el rizoma, las raíces y los estolones cuidadosamente desecados a una temperatura inferior a 40°C. Debe contener como mínimo 5 ml/kg de aceite esencial».

* **EUFRASIA**, *Euphrasia rostkoviana* Hayne = *E. officinalis* L. nom. ambig., Scrophulariaceae. Conocida con el nombre de rompegafas, esta especie se utilizó –y se utiliza todavía a veces– en medicina popular, sin ninguna justificación farmacológica en afecciones oculares (conjuntivitis, blefaritis, fatigas visuales) y, por vía interna como astringente y antiinflamatorio. La droga es conocida por su contenido en ácidos fenólicos, un éster heterosídico fenilpropánico (eukovósido), un lignano glucosilado y numeroso iridoides (aucubósido, catalpol, ixorósido, eufrosido).

** **VERÓNICA**, *Veronica officinalis* L., Scrophulariaceae. La tradición popular hace de esta especie, característica de bosques claros, un expectorante y un remedio contra la artritis y los reumatismos. Como ninguna de estas actividades ha sido validada, la Comisión E de Alemania precisa que no puede aprobar su utilización terapéutica. La droga contiene entre un 0,5 y un 1% de iridoides (catalpol y su derivado benzoiado en 6, verprósido, etc.).

La planta. *V. officinalis* lato sensu es una especie colectiva muy polimorfa que reagrupa, en forma natural, varias subespecies que se diferencian entre ellas por su grado de ploidismo. El tipo, diploide, $2n = 14$, (*V. officinalis*) es una planta herbácea vivaz con el tallo hueco y acanalado que lleva las hojas basales en roseta, opuestas sobre el tallo, pennatisectas. Comprenden de 11 a 19 foliolos lanceolados, todos de la misma longitud. Las flores zigomorfas, pentámeras, blancas o rosadas, se agrupan en inflorescencias cimosas terminales. El gineceo tricarpelado y unilocular por reducción da lugar a un aquenio exalbuminado. El cáliz se desarrolla en un vilano plumoso (pappus). La especie, común en bosques húmedos, fosas y cursos de agua de casi toda Europa, se cultiva para las necesidades de la herboristería.

Otras subespecies* poseen caracteres muy próximos: *V. officinalis* ssp. *collina* (Wallr.) Nyman ($2n = 28$) tiene hojas con 15-27 foliolos, todos de la misma longitud y *V. officinalis* ssp. *sambucifolia* (Mikan f.) Celak = *V. excelsa* Poirét, ($2n = 56$) tiene hojas con 5-9 foliolos, siendo el foliolo terminal claramente más largo que los otros. Al contrario que en otras subespecies, el rizoma de esta última es netamente estolonífero (estolones epi- e hipogeos). Según *Flora Europea*, *V. repens* Host. (= *V. procurrens* Wallr.), se podría considerar como una cuarta subespecie. Generalmente se adjuntan a la especie taxones inciertos y de distribución restringida (ej.: *V. salina* Pleigel o *V. versifolia* Brügger).

La droga. La droga, cuyo olor desagradable rápidamente hace sospechar su identidad, comprende un rizoma de ovoide a cilíndrico (50 × 30 mm) gris amarillento, cubierto por numerosas raíces de pequeño diámetro (1-3 mm) y acompañado de estolones en los entrenudos estriados.

La droga procede del cultivo de especies octaploides. Los trabajos para la mejora se dirigen en la actualidad a aumentar el contenido en compuestos sesquiterpénicos. La producción de valepotriatos (ver posteriormente) es posible a partir de valerianas de diversas procedencias, más ricas en iridoides:

- valeriana de la India —para la medicina ayurvédica es sedante— *V. walichii* DC. (= *V. jatamansi* Jones) cultivada en diversos países y que contiene de 3 a 6 (12)% de valepotriatos y hasta 9 ml/kg de un aceite esencial con alcohol de pachulí y maaliol;
- valerianas de América central como *V. edulis* Nutt., ssp. *procera* F.G. Meyer (= *V. mexicana* DC.) que contiene de 4 a 7% de valepotriatos y cuya fracción arrastrable por corriente de vapor de agua está constituida casi exclusivamente por productos de descomposición de valepotriatos (ácido isovalérico) y de hidrocarburos sesquiterpénicos.

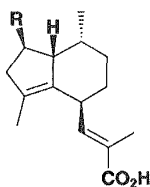
Composición química. Las sustancias, actualmente conocidas, que pueden intervenir en la actividad son de naturaleza terpénica: sesquiterpenos e iridoides.

Los sesquiterpenos más importantes son ácidos carboxílicos ciclopentánicos. Químicamente estables, no son volátiles: ácido valerénico, ácido acetoxivalerénico y, en las

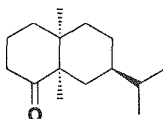
* Aceptamos las subdivisiones indicadas por *Flora Europea*. Por su parte la flora de Francia (Guinochet, M. y Vilmorin, R., [1975], ediciones del CNRS, París, 2, pág. 514 sq.) reduce *V. officinalis* l.s. a *V. officinalis* (incl. *V. collina* Walr.) y a *V. sambucifolia* (incl. *V. procurrens* Walr.).

drogas mal conservadas, ácido hidroxivalerénico. El contenido en ácido valerénico y sus derivados (0,2-0,7%) de las mejores variedades cultivadas es máximo en marzo, época en que podría alcanzar 0,9%. Otros sesquiterpenos son volátiles: valerenal, valerianol, valerenol y sus ésteres (acetato, valerato), valeranona, alcohol kesfílico, eudesmatrieno y otros hidrocarburos. Estos sesquiterpenos constituyen una fracción del aceite esencial que contiene asimismo numerosos monoterpenos (acetato de bornilo, acetato de mirtenilo, canfeno, etc.). La fracción volátil representa entre 2 y 20 ml/kg de la droga desecada; su composición varía según la subespecie, la estación, las condiciones de cultivo y, sobre todo, el procedimiento de obtención (droga desecada o fresca, hidrodestilación o extracción). El ácido valerénico y sus derivados no hidrosolubles, pueden ser extraídos con disoluciones hidroalcohólicas que contengan como mínimo un 40% de alcohol etílico.

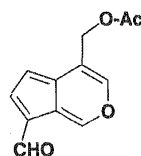
Los iridoides son en este caso muy específicos. No heterosídicos, son ésteres lipófilos de trioles derivados del iridano, 8,10-epoxidados*, 3(4)-5(6)-diénicos (valtrato, isoaltrato, acevaltrato) o 3(4)-monoénicos (dihidrovaltrato, isovalerohidroxidihidrovaltrato [IVHD]). Estructuras muy próximas unas a otras —se diferencian sobre todo por la naturaleza de los ácidos alifáticos (acético [Ac], isoalérico [isoV]) que esterifican a los tres hidroxilos en C-1, C-7 y C-11—, forman una mezcla difícil de separar en la cual el valtrato e isoaltrato son ampliamente mayoritarios. Generalmente el contenido en valepotriatos se encuentra comprendido entre 0,8 y 1,7%. Estos compuestos son especialmente inestables: se hidrolizan y después se descomponen rápidamente por influencia de la humedad, el calor (> 40°C) o la acidez (pH < 3) dando lugar a aldehídos insaturados de color ama-



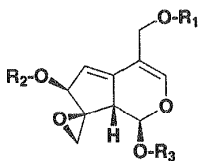
R = H: ácido valerénico
R = OCOCH₃: ácido acetoxivalerénico



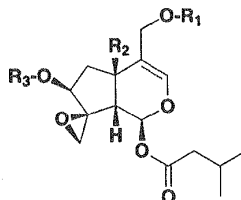
valeranona



baldrinal



R₁ = Ac, R₂ = R₃ = isoV: valtrato
R₁ = R₃ = isoV, R₂ = Ac: isoaltrato
R₁ = Ac, R₂ = 3-Ac-isoV, R₃ = isoV: acevaltrato



R₁ = Ac, R₂ = H, R₃ = isoV: dihidrovaltrato
R₁ = 2-isoV-isoV, R₂ = OH, R₃ = Ac: IVHD

* De ahí el origen de la terminología: valeriana, epóxidos, triésteres (i.e. triatos).

rillo (baldrrinal, isopropilbaldrrinal). Una tintura de la droga conservada a 20°C, dos semanas después de su preparación no contiene más que aproximadamente 1/3 de los valepotriatos inicialmente presentes. Los baldrrinales son por sí mismos reactivos, lo que podría explicar que no se puedan detectar en estas condiciones. La experiencia muestra por otra parte que los valepotriatos, no extraíbles con agua, no son extraídos de la droga más que en disoluciones hidroalcohólicas con un título mínimo de 70% de etanol (la extracción sólo es realmente eficaz con etanol puro). Se han aislado además a partir de los órganos subterráneos de la planta trazas de alcaloides (actinidina, naftiridilmetilcetona), diversos ácidos fenoles y ácido γ -amino-butiírico.

Acción farmacológica. La bibliografía sobre las posibilidades farmacológicas de la valeriana es abundante y rica en contradicciones. Aunque por unanimidad se reconoce a la valeriana una actividad tranquilizante menor, la controversia sobre la identidad de las sustancias responsables de este efecto no está cerrada. La actividad, que por un momento se achacó a los ésteres del borneol, fue rápidamente atribuida a los valepotriatos. Trabajos experimentales efectuados con estos iridoides sobre diversas especies animales, demuestran en efecto una disminución de la actividad locomotora (ratón), un efecto espasmolítico, disminución de la agresividad (gato), pero ¿quiere esto decir que posean actividad «tranquilizante»? Otros autores, utilizando pruebas de comportamiento, no han encontrado ninguna actividad. Lo que es más, se sabe desde hace tiempo que los valepotriatos no se encuentran en la mayoría de las preparaciones comerciales, especialmente en las tinturas, y que son parcialmente degradados y muy mal absorbidos a nivel del tubo digestivo.

Seguidamente se ha estudiado la posible actividad de los sesquiterpenos, valeranona y ácido valerénico. La primera es sedante, hipotensora y anticonvulsivante, el segundo espasmolítico. Hay que señalar que las raíces de valerianas japonesas, utilizadas como sedantes, contienen prácticamente solo sesquiterpenos y que sus extractos prolongan el sueño inducido por barbitúricos (derivados kesílicos). Las experiencias más recientes se han realizado sobre todo con extractos totales. *In vitro*, el extracto acuoso estimula la liberación e inhibe la recaptación de GABA a nivel de las terminaciones nerviosas. Otros datos muestran la afinidad de los extractos acuosos e hidroalcohólicos por los receptores del GABA y la inhibición del metabolismo de este mediador por el ácido valerénico. Ensayado en ratones (i.p.), el extracto etanólico desprovisto de valepotriatos no modifica en absoluto la motilidad, nocicepción o la temperatura corporal pero se opone, como también lo hace por otra parte el ácido valerénico [12,5 mg/kg, i.p.], a las convulsiones inducidas por picrotoxina (pero no por harmano); prolonga el sueño inducido por tiopental. Esta prolongación del sueño podría ser debida a una interacción de los constituyentes del extracto a nivel de los receptores de GABA y a las benzodiacepinas.

Al ser diferentes las formas de preparación de los extractos ensayados, su composición y la vía de administración, la interpretación de los datos divergentes de la farmacología experimental no se puede apenas tener en cuenta de manera razonable.

¿Qué ocurre en estas condiciones con los datos clínicos? Se dispone de diversas observaciones y ensayos. Éstos, desgraciadamente no carentes de errores y realizados a menudo con preparaciones de composición no definida, se dirigen a verificar una mejoría en la calidad del sueño con criterios subjetivos o, en algunos casos, registran-

do datos electrofisiológicos. Sus resultados no conducen a ninguna conclusión definitiva y hablan a favor de una acción tranquilizante moderada y de una acción benéfica sobre la calidad del sueño y sobre los trastornos del adormecimiento, en especial en los niños. Entre los ensayos más recientes y más rigurosos (aunque no incluyen generalmente más que un número bajo de pacientes), uno objetiva el aumento del sueño de ondas lentas, y el otro –vs. placebo y flunitracepam– evidencia una mejoría de la percepción subjetiva de la calidad del sueño, una ligera disminución de la vigilia después de la toma del producto y ausencia de efectos residuales al despertar.

En Alemania, donde se utilizan los valepotriatos puros, se les reconoce un efecto psicoestimulante, timoléptico (mejora del humor, propiedad atribuida a los ésteres diénicos), así como una acción tranquilizante (propiedad atribuida a los ésteres monoinsaturados). Estos ésteres se destruyen por la acidez gástrica, pero los productos de degradación –baldriales y otros derivados– conservan actividad; por otra parte, WAGNER considera que éstos constituyen las formas activas. Una cosa es cierta, los valepotriatos, inhibidores de la síntesis de los ácidos nucleicos, son nucleófilos fuertemente citotóxicos (células de hepatomas), mutágenos y genotóxicos. Los baldriales son también citotóxicos. Hasta el momento, estos efectos solo han sido observados *in vitro*: el riesgo en el hombre, incluso en tratamientos prolongados, es sin duda despreciable. A pesar de todo, este riesgo está por evaluar.

Ensayos. La droga se identifica por la caracterización de los valepotriatos después de su extracción con diclorometano (color azul en medio aceto-clorhídrico consecutivo a la formación, por desacilación y sustitución, de iones ciclopenta[c]pirilio diclorados). El ensayo consta de una CCF (caracterización de los ácidos valerénico y acetoxivalerénico y, eventualmente, del valtrato e isovaltrato en el extracto clorometilénico), valoración de la materia extraíble en etanol diluido (>15%), valoración de las cenizas sulfúricas (<15%) y de las insolubles en ácido clorhídrico (<7%), así como valoración del aceite esencial.

Empleos. Las formas habituales de empleo de la valeriana son preparaciones galénicas sencillas, la mayoría de las cuales se encuentran –las técnicas cromatográficas lo atestiguan– desprovistas de valepotriatos. Únicamente, la droga pulverizada estabilizada conservaría un contenido suficiente en ésteres iridoídicos. Esto también ocurriría para el nebulizado obtenido después de la extracción hidro-alcohólica. De esta forma, la importancia que actualmente se atribuye a los sesquiterpenos (y a las posibles sustancias activas hidrosolubles) desplaza el problema. Todas las obras y publicaciones consultadas consideran que la droga es atóxica. En el estado actual de los conocimientos, es a pesar de todo prudente recomendar las preparaciones desprovistas de valepotriatos.

La valeriana se utiliza tradicionalmente en el tratamiento sintomático de los estados neurotónicos de adultos y niños, especialmente en casos de trastornos menores del sueño [Note Expl. 1998], al igual que la flor y sumidad florida de espio albar, o la parte aérea de pasiflora u otras numerosas drogas, a las cuales se asocia con frecuencia en tisanas compuestas así como en formulaciones galénicas simples. Los preparados a base de la droga total pulverizada, así como los extractos hidroalcohólicos de título > 30% deben haber satisfecho un estudio toxicológico abreviado y deben satisfacer un contenido límite en sustancia activa.

En Alemania, el etiquetado de los productos a base de valeriana semiterminados deben llevar las siguientes indicaciones: tensión nerviosa; dificultades para conciliar el sueño; dolores nerviosos de tipo calambre en la región gástrica. La monografía de la Comisión E no incluye contraindicaciones, efectos secundarios o interacciones, pero la mayoría de los autores anglosajones recomiendan evitar su uso en embarazadas. Las especialidades con título garantizado en valepotriatos se utilizan más allá del Rin como tranquilizante, las que carecen de ellos –generalmente asocian varias plantas– son más bien indicadas como sedantes. Los valepotriatos puros (frecuentemente mezclados) se proponen allí en el tratamiento de problemas psicosomáticos, estados de ansiedad y de estrés, dificultades de concentración.

Extracto seco de valeriana. Oficinal (Ph. fsa, 10.^a ed.) se prepara por lixiviación con etanol de 60° y se seca por un método apropiado (ej.: nebulización) a una temperatura inferior a 50°C. Debe contener entre 0,25 y 0,35% de ácidos sesquiterpénicos totales expresados en ácido valerénico. La valoración de éstos ácidos se efectúa por CLAR sobre una dilución metanólica del extracto. En las condiciones experimentales descritas, la reacción de caracterización de los valepotriatos es negativa (contenido < 0,08%).

● HARPAGOFITO,

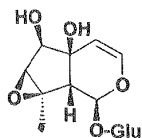
Harpagophytum procumbens (Burch.) DC. ex Meissn., Pedaliaceae

Introducida en Europa desde hace unos treinta años, la «raíz secundaria tuberizada, troceada y desecada» de harpagofito, llamada raíz de Windhoek o garras del diablo, es objeto de una monografía en la Farmacopea europea (3.^a ed.) en su país de origen, la medicina popular le reconoce principalmente propiedades para tratar desordenes digestivos y fiebres y aliviar los dolores de las parturientas.

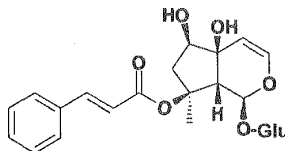
La planta, la droga. El harpagofito es planta perenne con tallos rastreros radiales, hojas opuestas, que llama la atención por sus flores solitarias grandes (4-6 cm) cuyo tubo, amarillo claro, se ensancha en una corola lobulada de color rojo violáceo intenso y por su fruto, una cápsula leñosa provista de agujones terminados por una corona de ganchos curvos y acerados (el nombre de garra del diablo deriva de la agitación frenética que se apodera de los animales en cuyas pezuñas o vellones se incrustan). Esta especie xerófila es específica del sur del continente africano: Namibia, Bostwana y Africa del Sur (provincia del Cabo, Transvaal). Habitualmente crece sobre suelos ricos en óxido de hierro de las sabanas semidesérticas y tiende a convertirse en ruderal. Según un estudio publicado, a principios de 1997, por la revista Nature, el previsible aumento de la producción actual (600-800 t/año) plantea dudas sobre la supervivencia de esta especie (únicamente explotada a partir de yacimientos espontáneos).

La droga está constituida por las raíces laterales tuberizadas, cortadas en taleolas para facilitar la desecación (contienen más del 90% de agua). Macroscópicamente, se presentan en fragmentos retraídos, que tienen forma de abanico o de rodajas que recuerdan el aspecto de una seta desecada, de color marrón claro, con los bordes enrollados y marcados por estrías radiales y concéntricas. Puede encontrarse triturada en pedaduras. Su sabor es especialmente amargo.

Composición química. La raíz es rica en osas (estaquiosa, rafinosa y osas simples), contiene también fitosteroles libres y heterosídicos, triterpenos (ácido oleanólico), flavonoides, ácidos fenólicos y ésteres heterosídicos fenilpropánicos (verbascósido [= acteósido], isoacteósido). Los principios considerados responsables de la actividad son iridoide. El constituyente mayoritario, el harpagósido, es el cinamato de un iridoide hidroxilado en C-8, el harpágido. Va acompañado de 8-(4-cumaroil)-harpágido, de procumbido y del éster 4-cumaroílico en 6' de éste, así como del derivado 3,6-anhidro del procumbido, el procumbósido. Los iridoide representan 0,5-3% de la masa de la droga desecada.



procumbido



harpagósido

Acción farmacológica. Los resultados de los trabajos farmacológicos realizados con esta droga —por otra parte poco numerosos— parecen a primera vista contradictorios, en la medida en que han sido realizados sobre diferentes modelos animales (procesos inflamatorios agudos o subagudos), con extractos diferentes administrados por distintas vías. Los datos más recientes demuestran que el extracto acuoso es activo sobre el edema de pata de rata inducido por los carragenanos, cuando el extracto se administra por vía intraperitoneal y de manera dosis-dependiente (de 100 a 400 mg/kg). El mismo extracto es inactivo cuando se administra por vía oral, lo que se podría explicar por la destrucción del principio activo a nivel gástrico. Por otra parte este extracto es inactivo por vía parenteral cuando se trata en medio ácido, antes de su administración. Por el contrario la actividad del extracto es normal cuando se administra por vía intraduodenal. Ensayado en las mismas condiciones, el harpagósido es inactivo aunque participa en la acción analgésica periférica que se ha puesto de manifiesto experimentalmente para el extracto acuoso (100 mg/kg, i.p.). Estos datos incitan a sus autores a sugerir la puesta a punto y utilización de formas galénicas apropiadas. La identidad del principio activo continúa siendo controvertido*.

* Recientemente, se ha establecido que el extracto acuoso de *Scrophularia frutescens* es antiinflamatorio (rata, edema por carragenanos, *per os*), lo que no es debido a su contenido en harpagósido [García, D., Fernández, A., Sáenz, T. y Ahumada, C. (1996). Antiinflammatory Effects of Different Extracts and Harpagoside Isolated from *Scrophularia frutescens* L., *Il Farmaco*, **51**, 443-446]. Varias especies del género *Scrophularia* son reputadas antiinflamatorias. Es el caso de la *Escrofularia nudosa* (*S. nodosa* L.) que, en Francia, puede reivindicar idénticas indicaciones a las de la raíz tuberizada de harpagofito; también utilizada tradicionalmente en uso tópico en casos de eritema solar, quemaduras superficiales y poco extensas, eritemas de nalgas [Note Expl., 1998]. Su composición química es semejante a la del harpagofito: ácidos fenólicos; flavonoides; harpagósido, harpágido, aucubósido, catalpol, etc. La farmacología y la toxicología de esta especie son desconocidas.

Para algunos, las observaciones recogidas en el hombre tienden a indicar que la utilización a largo plazo de preparados de harpagofito (ej.: nebulizado valorado en harpagósido) sería capaz de *mejorar* sensiblemente las diferentes localizaciones de artrosis. Sin embargo, un estudio comparativo del extracto acuoso vs. indometacina no ha demostrado un efecto benéfico en pacientes artríticos. Más recientemente, un ensayo doble ciego sobre pacientes que sufren de dolores dorsales no ha finalizado con resultados concluyentes; no obstante se desprende una sospecha de actividad para el extracto acuoso (6 g/día \times 4 semanas) que, únicamente, otros ensayos podrían confirmar o rectificar. De cualquier forma, queda por explicar el origen de la actividad: únicamente se sabe que la administración prolongada del polvo al hombre sano (2 g/día, *per os* \times 21 días) no modifica en nada el metabolismo del ácido araquidónico. Aparentemente la droga carece de toxicidad aguda y a corto plazo (roedores, perro) y las observaciones recopiladas en el hombre no señalan ningún efecto secundario notable (excepto diarreas). La toxicidad a largo plazo parece que no ha sido estudiada.

Ensayos. La droga se identifica mediante el examen microscópico del polvo (fragmentos de parénquima cortical con grandes células que a veces contienen inclusiones granulosa pardo rojizas y gotículas amarillas, vasos con espesamientos y traqueidas, etc.) y por CCF del extracto metanólico (revelado con floroglucina y ácido clorhídrico). El ensayo comprende principalmente la búsqueda de almidón y la valoración del harpagósido por CLAR después de extracción con metanol; la droga debe contener como mínimo 1,2%.

Un estudio publicado en 1997 ha demostrado que algunos extractos comerciales están sin duda preparados a partir de una mezcla de *H. procumbens* y de una especie próxima *H. zeihleri* Decne. Esta es menos rica en harpagósido (0,7-1,4%), pero contiene 0,9-1,8% de 8-(4-cumaril)-harpágido. La experimentación en roedores ha demostrado que las actividades analgésicas y antiinflamatorias del extracto de raíces de *H. zeihleri* no son significativamente diferentes de las del extracto de la droga oficial (*H. procumbens*).

Empleos. A pesar de las reservas de algunos y de la ausencia de datos clínicos concluyentes, la fitoterapia contemporánea utiliza ampliamente el nebulizado, extracto seco, droga pulverizada o las infusiones y decocciones de la droga, en caso de afecciones reumatológicas benignas. En Francia, los fitomedicamentos preparados a base de raíz secundaria tuberizada de harpagofito [Note Expl., 1998] se utilizan tradicionalmente, tanto por vía oral como para uso tópico, en el tratamiento sintomático de manifestaciones articulares dolorosas menores. No necesitan ningún estudio toxicológico, sea cual sea su forma (extracto acuoso o hidroalcohólico, droga pulverizada, etc.). De todos modos, parece razonable no utilizar la droga sola, sino como complemento de la terapéutica habitual. El prescriptor puede indudablemente recurrir a ella también en el caso de que no se necesite la prescripción de antiinflamatorios con efectos secundarios. Observación: puede inducir diarreas en algunos pacientes. Algunos autores desaconsejan además el uso de esta droga en embarazadas.

En Alemania, la Comisión E atribuye a la raíz de harpagofito propiedades coleréticas, estimulantes del apetito, antiinflamatorias y débilmente analgésicas. Esto explica que la Comisión precise, bajo el apartado Uso: pérdida de apetito, dolores digestivos, tera-

péutica de las manifestaciones degenerativas del aparato locomotor. Señala por último que la úlcera gastroduodenal es una contraindicación (lo que incluye en el Reino Unido, el *British Herbal Compendium*).

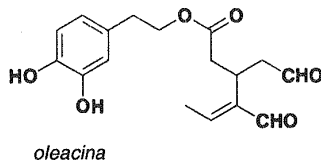
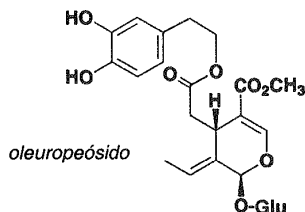
● OLIVO, *Olea europaea* L., Oleaceae

Cultivado por sus frutos oleaginosos (ver pág. 143), este árbol típicamente mediterráneo es oficial por sus hojas desecadas (Ph. fsa, 10ª ed.), a las cuales los fitoterapeutas atribuyen propiedades hipotensoras.

La planta, la droga. Se caracteriza esta especie por su tronco tortuoso con la corteza agrietada, hojas persistentes, pequeñas flores blancas tetrámeras agrupadas en racimos. Se conoce también la aceituna, drupa elipsoide de núcleo duro cuyo mesocarpio es rico en aceite. Las hojas opuestas, subsesiles, enteras y coriáceas, poseen la cara superior gris verde y la inferior blanquecina tornasolada, consecuencia de la presencia, sobre esta última de una fina lanilla que se separa fácilmente por raspado. La droga tiene sabor amargo. Se puede identificar por sus caracteres microscópicos, especialmente por la presencia de numerosos pelos tectores en escudo y de escleritos fácilmente visibles en la droga pulverizada; largos y de paredes gruesas, están acodados de trecho en trecho, muy refringentes y terminados en un aplastamiento.

Estos elementos permiten asegurar la identidad de la droga, que además, se caracteriza por la presencia de triterpenos (color rojo del extracto etéreo con la mezcla anhídrido acético-ácido sulfúrico). El ensayo comprende principalmente una CCF (oleuropeósido).

Composición química. La hoja de olivo se caracteriza por la presencia de varios secoiridoide: oleuropeósido (mayoritario, 60-90 mg/g), 11-demetiloleuropeósido, diéster metílico (7,11) del oleósido, ligustrósido, oleurósido y aldehídos secoiridoídicos no heterosídicos (oleaceína). Se observa igualmente la presencia de triterpenos y flavonoides, rutósido y glicósidos de apigenina y luteolina.



Acción farmacológica. Aunque la tradición atribuye a la hoja de olivo numerosas propiedades (febrífugas, hipoglucemiantes, hipotensoras, diuréticas) pocas han sido objeto de trabajos experimentales. La infusión y decocción de las hojas de olivo son hipotensoras en perro. La misma actividad sobre este animal hipertenso se observa con el oleuropeósido (vía i.v.) y también en gato normotenso (vía i.v.). La infusión y el

oleuropeósido son dilatadores coronarios y antiarrítmicos, pero sin duda el iridoide no es el único agente activo de la droga. El extracto etanólico inhibe las contracciones de aorta aislada de conejo inducidas por el ion potasio; su fraccionamiento muestra que la actividad se debe principalmente al 3,4-dihidroxifeniletanol, producto de degradación del oleuropeósido. Ensayado sobre aurículas aislada de cobaya, el oleuropeósido disminuye la amplitud de las contracciones y ralentiza ligeramente el ritmo (las actividades inotropa, cronotropa, y dromotropa negativas se habían observado precedentemente sobre corazón aislado de varias especies animales). Los efectos no parece que sean el resultado de una acción a nivel de los canales de calcio. Igualmente se sabe que, *in vitro*, el extracto acuoso inhibe el enzima convertidor de angiotensina y que esta propiedad se debe a la oleaceína; que también procede de la hidrólisis enzimática de los secoiridoides.

Empleos. Los fitoterapeutas recurren a la hoja de olivo para ayudar a mantener un nivel adecuado de presión arterial a pesar de que la posible toxicidad de la droga sea mal conocida y que las observaciones en el hombre sean escasas, antiguas, realizadas con una metodología elemental y, para algunos, poco convincentes. Son preferibles las formas estabilizadas, debido a la poca estabilidad de los iridoides. La *Note Explicative* de 1998 no contiene por su parte* más que dos indicaciones para la droga: 1º utilizada tradicionalmente para facilitar las funciones de eliminación renales y digestivas y, 2º, empleada tradicionalmente para facilitar la eliminación renal de agua.

● GENCIANA, *Gentiana lutea* L., Gentianaceae

Para la Farmacopea europea (3ª edición) la droga está constituida por los órganos subterráneos fragmentados y desecados.

Planta herbácea grande robusta (1-1,5 m), vivaz por una cepa, la genciana posee hojas paralelinervias, opuestas-decussadas, amplexicantes en la parte superior del tallo, flores amarillo oro agrupadas en pseudo-verticilos en la axila de las hojas. Es una especie común de las regiones montañosas de Europa, que crece generalmente entre 1.000 y 2.500 metros. La mayor parte del consumo francés está cubierto por la recolección (1.000 a 1.500 toneladas) practicada principalmente en Auvernia. Igualmente se puede cultivar aunque la recolección no puede efectuarse hasta los 7 a 10 años.

La droga está constituida por las raíces rugosas, duras, robustas (10-40 mm de diámetro) de fractura corta, amarillo más o menos rojizo, pero nunca pardo. Para estar dentro de las normas, la droga no debe contener otras gencianas (análisis por CCF de un extracto metanólico); su índice de amargor no debe ser inferior a 10.000 (determinado en relación al de la quinina). Debe contener al menos 33% de materias extraíbles por agua.

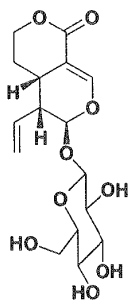
* El anexo II de la *Note* no incluye las indicaciones utilizando los términos «hipotensor» o «antihipertensivo». Sin duda esto es consecuencia del apartado 3 del párrafo 2.2 del capítulo 1º: «Algunos usos se han excluido voluntariamente en la medida en que corresponden a patologías para las cuales sería peligroso no recurrir a las terapéuticas cuya eficacia ha sido establecida según los criterios en vigor».

El sabor amargo de la droga se debe al 2-3% de secoiridoides: genciopicrosido (mayoritario), amarogenciosido y otros ésteres del swerosido y de la swertiamarina. El color amarillo se debe a la presencia de xantonas (genticina, isogenticina, genciosido). Se observa igualmente la presencia de fitosteroles, ácidos fenólicos, oligosacáridos, pectina; la droga no contiene almidón.

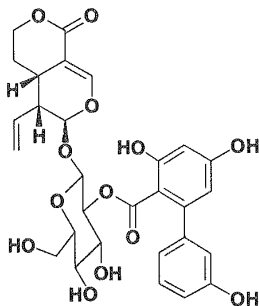
Utilizada tradicionalmente por vía oral para estimular el apetito [Note Expl., 1998], la genciana se emplea principalmente en licorería. Otras especies del género se pueden utilizar para este uso (*G. pannonica* Scop., *G. punctata* L., *G. purpurea* L.). En Alemania, la Comisión E precisa que las sustancias amargas de la droga estimulan —por vía refleja— las secreciones salivares y gástricas y que este tónico se utiliza en casos de dolores gástricos y de pérdida de apetito. El etiquetado de los productos semiterminados debe mencionar los posibles efectos secundarios (ocasionales dolores de cabeza en personas sensibles) así como las contraindicaciones (úlceras gastroduodenales).

● CENTAUREA MENOR, *Centaurium erythraea* Rafn., Gentianaceae

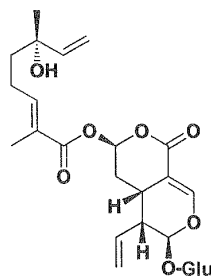
La sumidad florida, desecada, entera o fragmentada de *C. erythraea* (= *Erythraea centaurium* [L.] Persoon) se encuentra inscrita en la Farmacopea europea (3ª ed., add. 1999). Esta planta herbácea pequeña, anual o bianual, espontánea en los prados y claros de Europa y América del Norte, se caracteriza por un tallo erguido provisto de hojas opuestas decusadas y terminado en una cima corimbiforme de flores tubuladas rosas. La



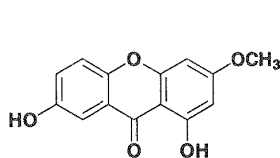
swerosido



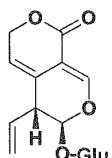
amarogenciosido



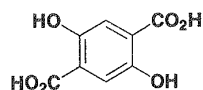
mentiafolina



genticina



genciopicrosido



ácido 2,5-dihidroxi-
tereftálico



***Menyanthes trifoliata* L.**

droga se identifica por sus caracteres macroscópicos, por los elementos del polvo, y por CCF (presencia de swertiamarina en un extracto metanólico). Su índice de amargor, determinado en relación al del clorhidrato de quinina, no debe ser inferior a 2.000.

La droga es rica en ácidos fenólicos (ácidos tereftálicos y ácidos en C_6-C_1 y C_6-C_3). Contiene también flavonoides y, como muchas Gentianaceae, xantonas polisustituidas (metilbellidifolina, eustomina). La presencia de varios secoiridoides explica el amargor de la droga: swertiamarina, swerósido, genciopicrosido, centaurosido, centapicrina, desacetilcentapicrina. Los datos bibliográficos sobre la farmacología de la centaurea son escasos. Muy recientemente, se ha demostrado que el extracto acuoso de la droga posee, sobre modelos animales, propiedades antiinflamatorias y antipiréticas. La swertiamarina y el genciopicrosido son antibacterianos. Se sabe también que la swertiamarina se metaboliza a nivel intestinal en gencianina, sedante del SNC.

Los fitomedicamentos a base de centaurea menor, como los de genciana, se utilizan tradicionalmente, por vía oral, para estimular el apetito y facilitar el aumento de peso [Note Expl., 1998]. En Alemania, sus utilizaciones son idénticas a las de la genciana.

● TRÉBOL DE AGUA, *Menyanthes trifoliata* L.

Diversos autores sitúan el género en una pequeña familia (5 géneros) separada de las Gentianaceae y que Cronquist sitúa en la Solanales: las Menyanthaceae. Al contrario que las Gentianaceae, sus hojas son alternas.

La hoja de esta especie vivaz de flores blancas con anteras rojo violáceas es oficial (Farmacopea francesa, 10ª edición). Planta de zonas muy húmedas, el trébol de agua es una herbácea bastante común en Europa, excepto en la zona mediterránea. La hoja, trifoliada, posee un pecíolo extendido en una vaina en la base. La droga contiene numerosas sustancias fenólicas (ácidos fenólicos, escopoletol, flavonoides), fitosteroles, así como iridoides a los cuales debe su sabor amargo: loganósido, mentiafolina, dihidromentiafolina. La medicina tradicional sueca recomienda la droga para tratar glomerulonefritis. La experimentación sobre riñón de rata isquémica perfundida, demuestra un efecto beneficioso de la decocción del rizoma, que podría deberse a una inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, LTB_4 y del PAF.

En Francia [Note Expl., 1998], la hoja de trébol de agua, como la sumidad florida de centaurea, se utiliza tradicionalmente por vía oral, para estimular el apetito y facilitar el aumento de peso. En Alemania, se utiliza igualmente para remediar la falta de apetito y la Comisión E precisa que posee el efecto de estimular las secreciones salivares y gástricas. En el Reino Unido las hojas (BHP 1990) forman parte de la composición de especialidades antirreumáticas; están contraindicadas en caso de diarrea.

● VERBENA «OFICIAL», *Verbena officinalis* L., Verbenaceae

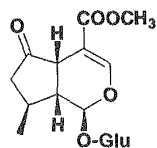
Contrariamente a la hierba Luisa (*Aloysia triphylla* [L'Hérit.] Britt.) con la cual no se debe confundir, esta planta herbácea vivaz común no se encuentra inscrita en la última edición de la Farmacopea francesa.

La droga está constituida por las partes aéreas; se sabe que contiene 0,2-0,5% de iridoides —verbenalósido, hastatósido— y heterósidos fenilpropánicos (verbascósido [= acteósido], eukovósido). En Francia, las partes aéreas se utilizan tradicionalmente por vía oral para favorecer la eliminación renal de agua y, en uso tópico, como tratamiento suavizante y antipruriginoso en afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de las grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos, así como en casos de eritema solar, quemaduras superficiales poco extensas, eritemas de nalgas [Note Expl., 1998]. En Alemania, la Comisión E califica a la droga de secretolítica enumerando los numerosísimos empleos y estima que no puede recomendar su utilización terapéutica ya que ninguna de sus indicaciones ha sido justificada. No se sabe nada sobre sus efectos secundarios ni sobre la posible toxicidad de esta especie. Parece preferible desaconsejar su utilización a mujeres embarazadas.

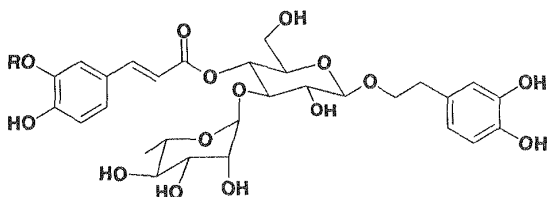
● **ORTIGA MUERTA** (lamio blanco), *Lamium album* L., Lamiaceae

Impropriadamente llamada ortiga blanca, esta especie fue oficial por sus flores en el siglo XIX. Desde 1989, la corola desecada y mondada es objeto de monografía (Ph. fsa, 10ª ed.). Planta común en los bordes de los caminos, el lamio blanco es una herbácea vivaz cuyas hojas, acuminado-dentadas pero no urticantes, recuerdan a las de las ortigas.

Los únicos constituyentes cuya presencia y estructura han sido establecidas son el ácido clorogénico, flavonoides (rutósido, tilirósido), heterósidos fenilpropánicos (acteósido, galactosilacteósido [= lamalbósido]) e iridoides: lamálbido, 6-desoxilamálbido,

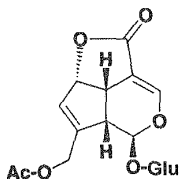


verbenalósido

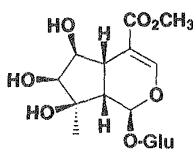


R = H: verbascósido (= acteósido)

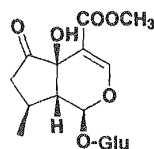
R = CH₃: eukovósido



asperulósido



lamálbido



hastatósido

albósidos A y B, carioptósido. Aunque no existen trabajos de farmacología experimental fiables, la droga se utiliza tradicionalmente, por vía oral, para facilitar las funciones de eliminación urinarias y digestivas y para favorecer la eliminación renal de agua [Note Expl., 1998]. En uso tópico, se puede utilizar en los pruritos y descamaciones del cuero cabelludo con caspa. En medicina popular la droga ha sido utilizada durante mucho tiempo en duchas vaginales para el tratamiento de leucorreas. Este empleo se menciona, en Alemania en la monografía de la Comisión E que precisa además, que el lamio blanco se utiliza por vía interna en caso de obstrucción de vías respiratorias superiores y, localmente, en inflamaciones ligeras de la garganta, de la cavidad bucal y de la piel. La planta forma parte igualmente de la formulación de productos cosméticos (champús, lociones).

● GALIOS, *Galium* spp., Rubiaceae

En Francia, la *Note Explicative* de 1998 precisa que el galio puede formar parte de la composición de fitomedicamentos utilizados tradicionalmente en el tratamiento sintomático de estados neurotóxicos de adultos y niños, especialmente en casos de trastornos menores del sueño. ¿De que galio se trata?, hay que lamentar que el texto no sea más preciso porque el uso y los manuales de botánica consultados denominan galio a diversas especies del género *Galium*: *G. mollugo* L. (cuajaleche blanco, galio mollugino), *G. verum* L. (cuajaleche amarillo), *Cruciata laevipes* Opiz [= *G. cruciata* (L.) Scop.] (galio crucecita), *G. aparine* L. (amor del hortelano), *G. palustre* (galio de las marismas), *G. uliginosum* L. (galio de los fangos), etc. Los cuatro primeros se encuentran inscritos en la lista revisada de plantas medicinales (01-01-1993). De cualquier modo no existe justificación farmacológica ni clínica de su utilización. En el Reino Unido, *G. aparine* L. está inscrita en la lista de plantas con categoría de *herbal medicine* (*General Sale List*, 1-R1a); y es objeto de monografía en la BHP (ed. 1990) que describe sus caracteres microscópicos.

Aunque estas especies son poco conocidas desde el punto de vista fitoquímico, se sabe que contienen ácidos fenoles, flavonoides, y de forma casi constante, iridoides, en especial el asperulósido. En el Reino Unido, *G. aparine* se considera ligeramente diurético (sin justificación) y se utiliza en el tratamiento de diversas afecciones cutáneas.

7. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Carmen Recio, M. del, Giner, R.M., Máñez, S. et Ríos, J.L. (1994). Structural Considerations on the Iridoids as Anti-inflammatory Agents, *Planta Med.* **60**, 232-234.
- Ghisalberti, E.L. (1998). Biological and Pharmacological Activity of Naturally Occurring Iridoids and Secoiridoids, *Phytomedicine*, **5**, 147-163.
- Inouye, H. (1991). Iridoids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 7, Terpenoids », (Charlwood, B.V. et Banthorpe, D.V., eds.), p. 99-143, Academic Press, Londres.



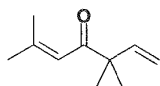
***Gentiana lutea* L.**

monoterpenos irregulares

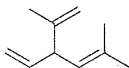
Piretrinas

Los monoterpenos «irregulares» producto del acoplamiento no clásico del IPP y del DMAPP (ver generalidades) se encuentran, según algunos autores, en los aceites esenciales: es el caso de la artemisia-cetona de diversas Asteraceae, o el del acetato de lavandulilo de las lavandas, o el santolinatrieno, rotrockeno, etc.

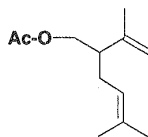
De hecho, los únicos monoterpenos irregulares que realmente se utilizan son las piretrinas, ésteres de ácidos ciclopropánicos con esqueleto del crisantemano aislados de una Asteraceae, el pelitre. Son insecticidas atóxicos para el hombre y otros mamíferos que han dado origen a una serie de compuestos sintéticos, los piretrinoides.



artemisia-cetona



santolinatrieno



acetato de lavandulilo



rotrockeno

- **PELITRE DE DALMACIA,**
Tanacetum cinerariifolium (Trev.) Schultz Bip.
= *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Trev.) Vis., Asteraceae

La utilización de los pelitres para luchar contra los insectos se remonta a la Antigüedad: el pelitre del Cáucaso (*C. coccineum* Willd. y *C. marshalii* Aschers) era utilizado contra los piojos. Aunque el pelitre de Dalmacia (también llamado crisantemo

insecticida) es de empleo más reciente (sin duda desde principios del siglo XIX), ha suscitado numerosos trabajos: selección de clones productivos, separación e identificación de sustancias activas (1920-1960) y, desde 1950, síntesis de las piretrinas y sus análogos, los piretrinoides (o piretroides). Estos ésteres sintéticos son más eficaces y más estables que las piretrinas naturales, sin embargo conservan las características principales, a saber, la biodegradabilidad y la casi inocuidad para los homeótermos.

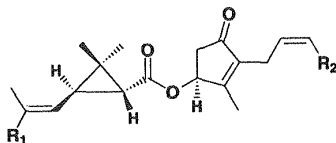
La planta, la droga. Es una mata herbácea, con tallos erguidos (50-80 cm), vivaz por un rizoma, el pelitre se caracteriza por sus hojas profundamente divididas y recubiertas las dos caras por una capa algodonosa densa. Los capítulos, solitarios y rodeados de 2-3 filas de brácteas escamosas y pubescentes, recuerdan los de *Leucanthemum* (margaritas): flores femeninas liguladas blancas en la periferia de un receptáculo casi plano y numerosas flores hermafroditas, tubulosas, amarillas, en el centro.

Sin duda originaria de la actual Irán e inicialmente producida en las zonas montañosas costeras de los Balcanes, donde es indígena, se cultivó desde antiguo, primero en Japón después en diversos países africanos: altas mesetas de Kenia y de Tanzania, así como en América del Sur (Ecuador) y en Tasmania donde se han puesto en cultivo clones muy productivos y con floración sincronizada, multiplicados por micropropagación *in vitro*. Aunque la producción ha disminuido claramente desde hace una decena de años, la demanda de productos naturales sigue siendo importante, especialmente para las preparaciones insecticidas de uso doméstico.

La droga está constituida por los capítulos abiertos (en efecto, en los aquenios jóvenes el contenido en piretrinas es máximo). Los capítulos se distinguen fácilmente de los de *Leucanthemum* por la morfología de las flores periféricas cuya lígula tridentada está más intensamente veteada.

Composición química. El olor débil y aromático de la droga se debe a una pequeña cantidad de aceite esencial. Al igual que muchas Asteraceae la planta contiene lactonas sesquiterpénicas. Los constituyentes activos son ésteres monoterpénicos: las piretrinas. El contenido varía del 0,5% en los pelitres espontáneos al 2% en los clones seleccionados. El término general de piretrina designa de hecho una mezcla de seis ésteres (piretrinas I y II, cinerinas I y II, jasmolinas I y II) que resultan de la esterificación de dos ácidos y tres alcoholes de estructuras semejantes.

Fórmula general de las piretrinas



$R_1 = \text{CH}_3$ (ácido pirétrico): serie I

$R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ (ácido crisantémico): serie II

$R_2 = \text{CH}-\text{CH}_2$: piretrinas I y II

$R_2 = \text{CH}_3$: cinerinas I y II

$R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$: jasmolinas I y II

.....

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$: (S)-bioaletrina

Las piretrinas, claramente mayoritarias, representan más de los dos tercios de los ésteres totales.

Los dos ácidos que constituyen los diferentes ésteres poseen como elemento estructural predominante un núcleo ciclopropánico sustituido. En ambos casos la configuración del carbono 1 es (*R*) y la orientación de la cadena isobutenílica es *trans* en relación al carboxilo (el carbono C-3 es *S*). En la serie I el ácido es el pirétrico y, en la serie II, se observa una funcionalización de la cadena isobutenílica por un carbometoxilo: es el ácido crisantémico.

Los alcoholes son secundarios –los retrolones– que tienen en común un núcleo metilciclopentenolónico y que se distinguen por la naturaleza de la cadena lateral: (2'-*Z*)-2',4'-pentadienílico (piretrolona), (2'-*Z*)-2'-pentenílico (cinerolona) o (2'-*Z*)-2'-butenílico (jasmolona). Todos estos ésteres son compuestos líquidos, oleosos, no hidrosolubles, inestables. Los mono- y diésteres, se pueden hidrolizar fácilmente, son insaturados y por tanto fácilmente fotoisomerizados y oxidados, tanto sobre la cadena isobutenílica del ácido como sobre la, mono- o biinsaturada, del alcohol: se calcula que la «semivida» de las piretrinas naturales a la luz del día no sobrepasa una decena de minutos.

Propiedades biológicas de las piretrinas. Las piretrinas son tóxicas para los animales de sangre fría: peces, batracios, insectos. Estos insecticidas «de contacto» se caracterizan por un *knock down* importante (*i.e.* aptitud para hacer caer el insecto al suelo) pero su efecto letal es menos marcado. Conviene matizar esta afirmación: el éster metílico de los compuestos de la serie II se degrada rápidamente por las células nerviosas de los insectos y, por este motivo, el efecto letal es débil mientras que su aptitud para paralizar los insectos es grande. *A contrario*, el *knock down* de los ésteres de la serie I es menos marcado pero su estabilidad más prolongada aumenta su efecto letal. Las piretrinas poseen igualmente propiedades insectífugas (*repellent*).

Las piretrinas son venenos nerviosos que actúan tanto a nivel de las fibras sensitivas como de las fibras motoras, originando falta de coordinación, hiperactividad y posteriormente parálisis y muerte del insecto. La experimentación sobre axon gigante de cucaracha demuestra que las piretrinas mantienen abiertos los canales de sodio, provocando una serie continua de potenciales de acción, induciendo una pérdida de la excitabilidad que puede llegar a ser irreversible. La fotoinestabilidad de las piretrinas no permite el almacenamiento de insecticidas, por lo que su eficacia está limitada en el tiempo. Su toxicidad aguda para el hombre y los animales domésticos es despreciable por vía oral (DL_{50} aproximadamente 2 g/kg) y su labilidad excluye la posibilidad de efectos acumulativos. No parece que los ésteres naturales induzcan resistencia. Para aumentar la actividad y retrasar la detoxificación por el insecto, es normal utilizar las piretrinas asociadas con unas moléculas llamadas «sinergistas» tales como el butóxido de piperonilo.

Empleos. Aunque la extracción con dióxido de carbono supercrítico permite obtener con gran selectividad extractos muy ricos en sustancias activas, la forma más corriente de utilización es el extracto obtenido con ayuda de disolventes (hexano, éter de petróleo) y que contiene de 25 a 50% de piretrinas que se estabilizan con BHT; se utilizan también los capítulos pulverizados. Los extractos comerciales, solos o asociados a sinergistas o a otros insecticidas, se utilizan tras ser diluidos en un disolvente apropiado

en forma de disoluciones, emulsiones o aerosoles. Estas diferentes preparaciones se comercializan sobre todo como insecticidas domésticos: lucha contra las moscas, pulgas, cucarachas y otros insectos. También se emplean en medicina veterinaria para combatir los parásitos externos de los animales domésticos. El uso fitofarmacéutico de las piretrinas se encuentra limitado por su inestabilidad a la luz y su rápido metabolismo.

PIRETRINOIDES (PIRETROIDES) DE SÍNTESIS

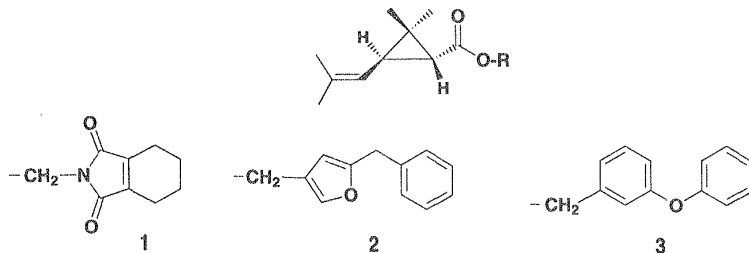
La eficacia y la carencia de toxicidad de las piretrinas han hecho de ellas un modelo interesante para la síntesis de análogos estructurales. Este tema de investigación, que ha demostrado ser muy productivo, ha dado lugar a la comercialización de una amplia gama de productos sintéticos muy activos, muchos de los cuales se utilizan en agricultura debido a su gran estabilidad en el tiempo y a la luz.

Una primera dirección en la síntesis consiste en modificar la parte alcohólica de la molécula. El acortamiento de la cadena lateral pentadiénflica de la piretrolona da lugar a la aletrina uno de cuyos ocho estereoisómeros, la (*S*)-bioaletrina, se utiliza ampliamente. Las demás modificaciones son más profundas y consisten en la sustitución del alcohol por una estructura cíclica: 5-bencil-3-furilmetil (resmetrina), 3-fenoxibencil (fenotrina), tetrahidroftalimidometil (tetrametrina). Posteriormente se ha demostrado que la actividad podría ser intensamente aumentada introduciendo una quiralidad a nivel del carbono bencílico del alcohol; en este caso la actividad se debe a un solo enantiómero (ver, a continuación, los ésteres de tipo (2*S*)-2-hidroxi-2-(3-fenoximetil) acetonitrilo [deltametrina]).

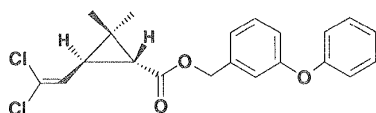
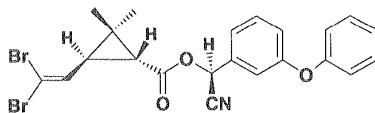
La otra vía de acceso a los análogos estructurales tiene lugar por una modificación del ácido ciclopropanico. Aunque no se puede modificar la configuración del carbono 1 (que debe permanecer como *R*), se puede variar la cadena isobutenflica: inversión de su orientación en relación al carboxilo (*trans/cis*), sustitución por un grupo diclorovinilo (ej.: permetrina, cipermetrina) o dibromovinilo (deltametrina). La geometría del doble

Piretrinoides:
reemplazamiento de las retrolonas

1 : tetrametrina
2 : resmetrina
3 : fenotrina



enlace (compuestos no simétricos) tiene igualmente influencia sobre la actividad (es *E* en el caso del ácido crisantémico y *Z* en los diésteres norpirétricos más recientemente desarrollados). Por otra parte, esta insaturación puede ser suprimida; lo mismo ocurre con la propia cadena (fenpropatrina). Se han desarrollado otras series desprovistas del elemento ciclopropánico (fenvalerato).

*permethrina**deltamethrina*

El consumo mundial de piretrinoides de síntesis crece regularmente y su campo de aplicación sobrepasa ampliamente el de los compuestos naturales: se utilizan en formas variadas tanto como insecticidas domésticos contra moscas, cucarachas y mosquitos (bioaletrina) como en la mayoría de los productos pediculicidas o también para la protección de los cereales almacenados (gorgojos, calandras) y para el tratamiento de cultivos, al aire libre (doríforas, escarabajuelos, orugas).

BIBLIOGRAFÍA

Casida, J.E. et Quistad, G.B., eds. (1995). *Pyrethrum Flowers*, University Press, Oxford.



Arnica montana L.

Lactonas sesquiterpénicas

1. Estructura	612
2. Interés de las lactonas sesquiterpénicas	613
3. Principales drogas con lactonas sesquiterpénicas	615
artemisa anual (qinghao)	615
árnica	619
helenio	621
matricaria	623
4. Lactonas sesquiterpénicas y alergia	626
5. Bibliografía	626

Las lactonas sesquiterpénicas constituyen un grupo numéricamente importante de sustancias –alrededor de 3.000 estructuras conocidas– que ya fueron descritas en los tratados antiguos de Materia Médica, bajo el nombre evocador de «principios amargos*». La distribución botánica de las lactonas sesquiterpénicas es bastante esporádica. Se encuentran en Hongos y Briofitas, en algunas Angiospermas (Apiaceae, Lauraceae, Menis-

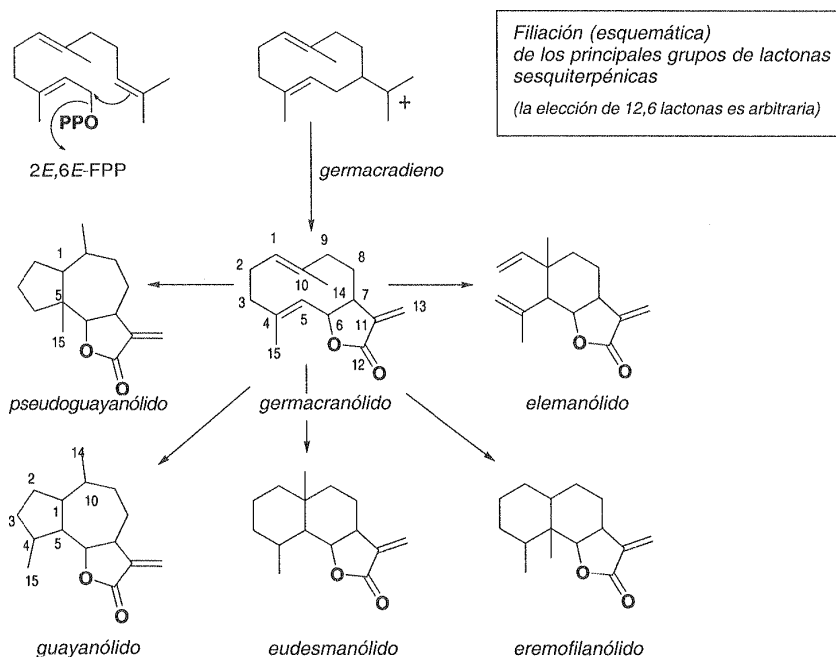
* Esta terminología obsoleta reúne un conjunto de compuestos muy homogéneo: con algunas excepciones (lúpulo, quina) el amargor de las drogas se debe a la presencia de lactonas terpénicas. Monoterpénicas como los amargos de las Gentianaceae (pág. 596), sesquiterpénicas como las de la achicoria (pág. 86) o el ajenjo (pág. 518), diterpénicas como la colombina de *Jateorrhiza palmata* Miers. (pág. 910) o triterpénicas como los limonoides de las Rutaceae y los cuasinoides de las Simaroubaceae (pág. 757), se utilizaban –y en la actualidad algunas todavía se utilizan– como tónicas, estimulantes del apetito y de las secreciones digestivas.

permaceae) y, muy mayoritariamente en las Asteraceae. En estas últimas, las lactonas se localizan frecuentemente en pelos secretores situados a nivel de las hojas, tallos y brácteas de la inflorescencia. A menudo se encuentran en los aquenios, son raras en los órganos subterráneos (lactucina de las raíces de achicoria, helenina del helenio).

1. ESTRUCTURA

Las lactonas sesquiterpénicas poseen estructuras variadas, pero todas relacionadas con el producto de ciclación, ciclodecadienílico, del *2E, 6E*-farnesil-pirofosfato. Se admite que los principales esqueletos derivan, vía los germacránolidos*, de la ciclación del catión ciclodecadienílico, aunque las pruebas experimentales sean escasas.

Lógicamente, la estructura del producto de ciclación depende de la conformación inicial adoptada por el macrociclo y de la posición de los dobles enlaces que permiten



* La nomenclatura consiste en añadir el sufijo -olido al nombre del esqueleto sesquiterpénico, indicando así el carácter lactónico. En el caso particular de los germacránolidos, la configuración de los dobles enlaces determina cuatro subgrupos: germacránolidos (*trans, trans*), heliangiólidos (1(10)-*trans, 4-cis*), melampólidos (1(10)-*cis, 4-trans*) y *cis, cis*-germacránolidos.

ciclaciones intramoleculares electrófilas variadas: la enzima implicada en la reacción debe comportarse como una matriz para el precursor, debe condicionar la estereoespecificidad del proceso. Algunos de los esquemas biosintéticos propuestos se pueden admitir por la existencia de síntesis biomiméticas.

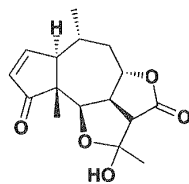
Las variaciones estructurales secundarias son numerosas y se producen:

- sobre la lactona que puede ser *cis*-12,6, *cis*-12,8, *trans*-12,6 o, el caso más frecuente, *trans*-12,8. Por regla general es del tipo α -metilén- γ -lactona y, en todos los casos (excepto en las Briofitas), el protón en C-7 es α ;
- sobre los grupos metilo, a menudo funcionalizados (alcoholes, ácidos carboxílicos);
- sobre las insaturaciones, que pueden encontrarse reducidas u oxidadas (epóxidos, hidroxilos); cuando existen hidroxilos, suelen estar esterificados.

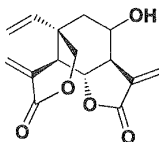
No existe un método específico de extracción para las lactonas sesquiterpénicas. Se pueden extraer con diclorometano o con una mezcla éter dietílico-éter de petróleo-metanol y fraccionar los extractos por medio de una técnica cromatográfica apropiada. El revelado de las CCF se puede efectuar con diferentes reactivos: vapores de yodo, disolución diluida de KMnO_4 , vainillina sulfúrica, cloruro de cobalto en disolución sulfúrica acuosa...

2. INTERÉS DE LAS LACTONAS SESQUITERPÉNICAS

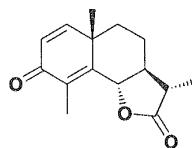
Dejando aparte a los derivados de la artemisinina, la terapéutica actual prácticamente no utiliza drogas con lactonas sesquiterpénicas y no contempla más que un número muy pequeño de drogas que las contienen. Aunque la medicina popular y la fitoterapia han recurrido a algunas drogas con «sustancias amargas», no está probado —al menos en algunos casos— que las virtudes que se les atribuyen tengan alguna relación con la presencia de este tipo de constituyentes en su composición.



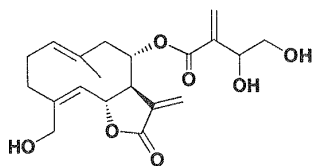
tenulina



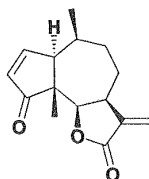
vernolepina



(+)- α -santonina



cnicina



ambrosina

No obstante, no se puede despreciar el potencial interés de las lactonas sesquiterpénicas, lo que es lógico si se tiene en cuenta su importante reactividad: el encadenamiento α -metilén- γ -lactona y los frecuentes epóxidos son por tanto lugares reactivos para los nucleófilos biológicos, principalmente grupos tiol y amínicos de los lugares activos de diversas enzimas (glucógeno sintetasa, ADN polimerasa, timidilato sintetasa...) que se rán alquilados irreversiblemente, de ahí la amplia gama de actividades biológicas.

Numerosas lactonas son antibacterianas, sobre todo frente a bacterias Gram positivo: caso de las lactonas de helenio o la cnicina del cardo santo, *Cnicus benedictus* L. (Asteraceae), que fue en otro tiempo empleado como estomáquico, tónico y, por vía tópica, para el tratamiento de llagas y úlceras. Algunas moléculas de la serie también son antifúngicas. Hay que señalar que determinadas estructuras son antiparasitarias —la artemisinina es un antimalárico que ha demostrado su eficacia en el hombre— mientras que otras son antihelmínticas* o molusquicidas: caso de la ambrosina y la damsina de *Ambrosia*** *maritima* L., Asteraceae herbácea de zonas costeras húmedas y de las cuencas fluviales del continente africano. Algunos han pensado utilizar esta droga para el control de los moluscos vectores de la esquistosomiasis y de la distomatosis (*Biomphalaria*, *Bulinus*, *Lymnaea*). Su eficacia se ha confirmado mediante ensayos de campo: se observa la desaparición del 90% de los moluscos durante tres meses en los canales de riego tratados.

Las posibilidades alquilantes de las lactonas sesquiterpénicas han llevado a estudiar su citotoxicidad. Aunque numerosas estructuras presentan una gran actividad

* A este grupo pertenece la santonina, principio activo de una droga que fue mucho tiempo utilizada como vermífuga: el semen contra (*Artemisia cina* Berg. ex Polj., Asteraceae). Se utilizaban los capítulos que contienen, además de 10-20 ml/kg de aceite esencial con cineol, un 2-3% de lactonas sesquiterpénicas: santonina y otros eudesmanóidos de estructura semejante. La santonina, prescrita durante mucho tiempo como nematocida, se ha dejado de utilizar debido a su toxicidad nada despreciable (trastornos gastrointestinales y visuales, cefaleas, vértigos).

** A propósito de las *Ambrosia*, y aunque las lactonas sesquiterpénicas no sean la causa, se puede señalar que diversas especies del género, no medicinales, son responsables de alergias polínicas. Están implicadas principalmente: *A. trifida* L. y *A. artemisiifolia* L. (ajenojo de Canadá). Esta última, una mala hierba inicialmente confinada sobre los taludes, terraplenes y terrenos sin cultivar, se extiende desde hace algunos años por los cultivos. Más aún, la congelación de las tierras prevista por la política agrícola comunitaria de la UE no puede más que favorecer su diseminación (señalemos sin embargo que la ley del 21 de febrero de 1994 obliga a los agricultores a mantener la cubierta vegetal sin granar). Su expansión es especialmente importante en la zona del Ródano: el 6% de la población de Lyon estaría afectada por esta alergia. Algunos departamentos de la región han podido posteriormente desarrollar proyectos de información y de lucha contra esta especie; desde 1995 —siguiendo el ejemplo canadiense—, prefecturas y comunidades han promulgado órdenes incitando a la erradicación de la especie.

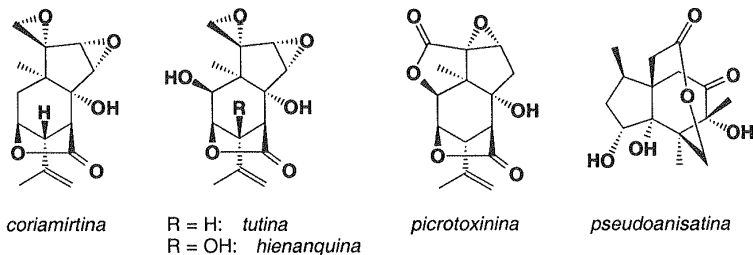
Este problema de alergia a los pólenes de las ambrosias es bien conocido en América del Norte donde la pequeña y la gran «hierba de los piojos» (*ragweed*, *A. artemisiifolia* y *A. trifida*) constituyen una de las principales causas de alergias polínicas: en el este de Canadá, esta planta puede ocasionar problemas de salud al 10-12% de la población.

Cf. *inter alia*, Dechamp, C., Rimet, M.L., Méon, H. y Deviller, P. (1997). Quatorze années de comptes polliniques d'ambrosies (capteur de P. Cour), gérés à Lyon par l'AFEDA. Regard particulier sur 1995, année du premier plan de campagne d'éradication du Grand Lyon, *Rev. Fr. Allergol.*, **37**, 39-75.

(vernolepina, eupatoriopicroina, tenulina, etc.) ninguna ha sido ensayada en clínica, en gran parte a causa de una toxicidad demasiado marcada.

Debemos señalar también que algunas moléculas de este grupo constituyen interesantes herramientas para los biólogos: la taspigargina (de *Thapsia garganica* L., Apiaceae) moviliza el calcio intracelular según mecanismos muy particulares.

Por último, se debe señalar el peligro bastante importante que en ocasiones constituyen las plantas con lactonas sesquiterpénicas para los animales del suelo (*Helenium*, *Centaurea*, *Geigeria*, *Hymenoxys*), y también —aunque más raramente— para el hombre. Esto ocurre con moléculas policíclicas como la picrotoxina aislada de un veneno de pesca en la India e Indonesia, la coca de Levante (*Anamirta cocculus* [L.] Wight. & Arn.), como la tutina e hienanquina que contaminan a veces las mieles neozelandesas o como la coriamirtina. Esta última es responsable de los accidentes, a veces mortales, de los que son víctimas, en el sur de Francia y en Cataluña, los niños que consumen frutos de la emborrachacabras (= roldón = zumaque de Montpellier = *Coriaria myrtifolia* [Bauhin] L., Coriariaceae). La ingestión de estos frutos, cuyo aspecto recuerda al de las moras, induce trastornos digestivos, respiratorios, neurológicos y, a veces, coma, interrumpido por crisis convulsivas. Todas las intoxicaciones severas precisan el acudir a servicios de reanimación. La estructura de estos antagonistas del ácido γ -aminobutírico no es muy diferente de la de los sesquiterpenos convulsivantes presentes en los *Illicium* (anisatina y derivados, ver pág. 563).



3. PRINCIPALES DROGAS CON LACTONAS SESQUITERPÉNICAS

En otros capítulos de esta obra se contemplan diversas drogas que contienen este tipo de compuestos: alcachofa (pág. 247), manzanilla romana, milenrama (flavonoides, pág. 333 ss.), manzanilla alemana (pág. 514), achicoria, diente de león (polisacáridos, pág. 86 ss.), bardana (pág. 172), etc. Únicamente citaremos en este capítulo el árnica, helenio, tanaceto, y una reciente adquisición de la terapéutica antimalárica, la artemisia anual (*qinghao*).

● ARTEMISA ANUAL = QINGHAO, *Artemisia annua* L., Asteraceae

La demostración, a comienzos de los años 1970, de las propiedades antimaláricas de los extractos de esta droga ha llevado al aislamiento del principio activo, la

artemisinina, así como a numerosos trabajos químicos, farmacológicos y clínicos. En la actualidad se utilizan los tallos con hojas para la extracción de artemisinina y para la transformación de una parte de ésta en éteres y ésteres dihidrogenados.

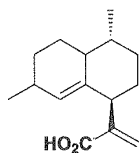
La planta, la droga. Utilizada tradicionalmente por la medicina china para tratar las fiebres y la malaria, esta artemisa de origen asiático se localiza en el centro y sur de Europa —en el sur de Francia— y en América del Norte. Planta herbácea anual muy olorosa, se caracteriza por grandes panículos de pequeños capítulos globulosos de 2-3 mm de diámetro con involucre blanquecino, hojas palmatisectas que desaparecen después de la floración. En la actualidad es una planta cultivada.

Composición química. El contenido y la composición del aceite esencial varía según su origen: el quimiotipo chino es muy rico (40 ml/kg) y se caracteriza por la presencia de monoterpenos irregulares (artemisia-cetona, 64%) mientras que el quimiotipo vietnamita no contiene más que 14 ml/kg de aceite esencial con alcanfor y germacreno D. Se constata además la presencia de flavonoides, polinos, cumarinas y la de numerosas lactonas sesquiterpénicas con esqueleto cadinano o que proceden de un reagrupamiento de éste: artemisinina, ácido artemisínico (= ácido arteanuico, hasta un 2,5%), arteanuina B, etc.

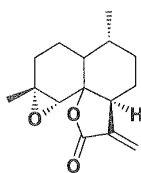
La artemisinina o *qinghaosu* («extracto de *qinghao*») constituye el principio activo. Su concentración en los órganos aéreos desecados varía, en la droga de origen chino, de 0,01 a 0,08% en función del origen, de las condiciones edáficas y climáticas y del periodo de vegetación. Se ha demostrado, en plantas cultivadas en Vietnam, que el rendimiento máximo en artemisinina y en hojas se obtiene en un estadio vegetativo precoz (plantas de 5 meses, R = 0,86% de la masa seca, o sea 4,6 g de artemisinina por m² de cultivo) y que decrece seguidamente. Según otros autores, el contenido podría sobrepasar el 1% en algunos clones chinos.

Biogénesis. La artemisinina es un endoperóxido que se forma probablemente a partir del ácido artemisínico (= ácido arteanuico) *vía* la arteanuina B: la apertura del epóxido conduce a la formación de un dihidroxi-cadinanolido precursor, por fragmentación, de un secocadinano (cuya forma enólica ha sido aislada en la planta). Este compuesto que se lactoniza con facilidad, se oxida seguidamente y se transforma, *vía* artemisitenol, en artemisinina.

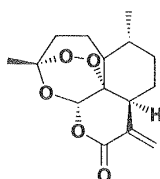
Acción farmacológica. La artemisinina es antimalárica. Es selectivamente tóxica sobre diversas especies de *Plasmodium* (*falciparum*, *vivax*, *ovale*) tanto *in vitro* como *in vivo*, incluyendo las especies resistentes a la cloroquina y esto ocurre a concentraciones nanomolares. La molécula es activa a partir de la fase endoeritrocitaria del ciclo del parásito; esta actividad es máxima sobre los anillos y los trofozoitos en fase de crecimiento. Tóxico en los primeros estadios de los gametofitos, la artemisinina es inactiva sobre los merozoítos, las formas pre-eritrocitarias y las formas implicadas, en el insecto, con la esporogonia. La artemisinina y sus derivados previenen la cito adherencia al endotelio vascular y, cuando se administran en fase muy temprana la formación de rosetas. La acción parasiticida se manifiesta rápidamente, y la desaparición del



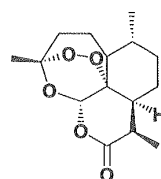
ácido arteanuico
= ácido artemisinínico



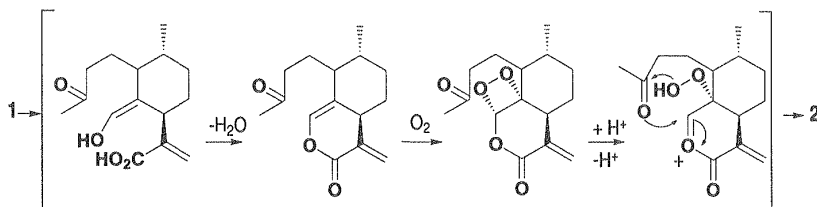
arteanuina B: 1



artemisitenol: 2



artemisinina
(qinghaosu)



Mecanismo propuesto para explicar la transformación de arteanuina B en artemisitenol

parásito y la respuesta sintomática son más rápidas que con la cloroquina. El mecanismo de acción, que aún no se ha demostrado, puede ser debido a la estructura peroxídica: generación activada por el hierro (analogía con la reacción de Fenton de descomposición del peróxido de hidrógeno) de radicales y de productos de descomposición reactivos y, por este motivo, nocivos con respecto al parásito cuyas proteínas son rápidamente alquiladas y las estructuras de membrana se alteran. Paralelamente, la artemisinina forma aductos con la hemina (ferriprotoporfirina IX) y su forma ferrosa (ferroprotoporfirina IX) que resulta de la digestión de la hemoglobina por el parásito: es posible que la artemisinina inhiba la polimerización de la hemina en hemozoína, es decir su detoxificación en «pigmento malárico».

Se ha intentado mejorar la biodisponibilidad y eficacia preparando derivados activos: α - y β -arteméteres (éteres metílicos epímeros de la dihidroartemisinina), arteéter, artesunato sódico (*i.e.* el hemisuccinato de la dihidroartemisinina), artelinato sódico, etc. Todos estos derivados liberan en el organismo dihidroartemisinina que parece ser la forma activa.

A mediados del decenio, más de 1,5 millones de personas habían sido tratadas con artemisinina, especialmente en el este y en el sudeste del continente asiático, así como en Gambia y Kenia. Es posible por tanto evaluar en la actualidad el interés de esta molécula y de sus derivados que actúan con mucha rapidez, sobre todo en los paludismos *falciparum* resistentes y en los accesos perniciosos: en este caso, los ensayos clínicos muestran que el artemeter actúa al menos igual o más eficazmente que la quinina por vía parenteral. Sin embargo, no parece modificar de forma significativa una mortalidad que sigue siendo importante.

La artemisinina y sus derivados no han inducido hasta el momento aparición de resistencias. Su inconveniente es una elevada tasa de recaídas, que puede disminuir por asociación con mefloquina. Estos peróxidos parece que no son tóxicos para el hombre y no inducen en éste la aparición de efectos secundarios importantes. La aparición de lesiones neurológicas en perros (10 mg/kg) y en ratas tratadas prolongadamente con los éteres, recomiendan proceder con cautela* y desarrollar estudios toxicológicos (tanto más cuanto que los síntomas de la encefalopatía parasitaria pueden enmascarar las manifestaciones de una posible neurotoxicidad).

Ensayos. Los sesquiterpenos de esta artemisia anual, extraíbles por éter de petróleo, se pueden analizar por CCF (revelando con vainillina o anisaldehído sulfúrico o con vapores de yodo). Diferentes métodos de valoración utilizan la CLAR (detección a 210 nm), a veces después de transformación en derivados que absorban al UV (apertura de los heterociclos oxigenados en medio alcalino seguida de lactonización en medio ácido) o con detectores adaptados a la naturaleza peroxídica de la artemisinina (detección electroquímica). La CG/EM, a pesar de la inestabilidad térmica de la artemisinina, se muestra eficaz (detección de los productos de degradación). El acoplamiento CLAR/EM y los métodos inmunoquímicos son útiles para detectar cantidades muy pequeñas de lactonas y de sus metabolitos.

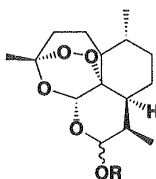
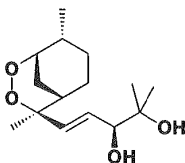
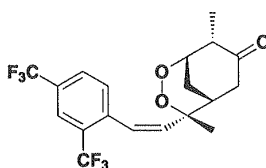
Empleos. La artemisinina es poco soluble en agua así como en fase lipídica y puede ser administrada en suspensión acuosa u oleosa (i.m.), o en comprimidos y en supositorios. Desde 1993, la OMS recomienda que no se utilice la artemisinina ni sus derivados en profilaxis y reservarlos para tratamientos curativos de formas de paludismo *falciparum* multirresistentes, bajo prescripción médica. Se pueden utilizar:

1° artemisinina, inicialmente prescrita a razón de 50 mg/kg para un tratamiento de 3 (5) días (vía oral). Utilizada también por vía i.m. y en supositorios (2,8 g/3 días, cómodos en medio rural);

2° desde 1994, el β -artemeter se comercializa en parte del continente africano (Paluther®). El producto —una disolución inyectable al 8% en aceite de cacahuete— se presenta en ampollas dosificadas con 80 mg. Se emplea por vía i.m.: 160 mg el primer día; 80 mg cada uno de los 4 días siguientes (dosis para un adulto; en niños la dosis total por tratamiento es de 9,6 mg/kg). Si es necesario, la dosis curativa total (480 mg) puede administrarse en 3 días. Las indicaciones terapéuticas son el tratamiento del paludismo severo por *Plasmodium falciparum* o cuando se sospecha la existencia de resistencias a otros antimaláricos;

3° artesunato. Se puede preparar extemporáneamente por acción del hidrogenocarbonato de sodio sobre el ácido artesúnic y después administrar por vía i.v. o i.m. (formas severas: 2,4 mg/kg a las 12 y 24 horas, seguida de 1,2 mg/kg por

* El artesunato ha sido recientemente objeto de investigación: Miller, L.G. et Panosian, C.B. (1997). Ataxia and Slurred Speech after Artesunate Treatment for *falciparum* Malaria, *New Engl. J. Med.*, 336, 1328.

R = CH₃: *arteméter*R = C₆H₅: *arteéter*R = COCH₂CH₂CO₂Na: *artesanato sódico**yingzhaosu**artefleno* (Ro 42-1611)

día). También se comercializa en comprimidos de 50 mg (Arsumax®): 2 × 100 mg el primer día, después 2 × 50 mg (del 2º al 5º día). El artesunato se utiliza a veces conjuntamente con la mefloquina para disminuir las recidivas.

El interés suscitado por la artemisinina ha dado lugar a numerosos trabajos químicos: síntesis totales a partir de la (*R*)-pulegona o del (–)-β-pineno (no rentables), puesta a punto de una hemisíntesis a partir del ácido artemisinico (que se realiza con un rendimiento del 40%), síntesis de derivados y estudios de relaciones estructura-actividad. También se han realizado investigaciones sobre diversos trioxanos y tetraoxanos sintéticos que pueden ser prometedores, así como análogos de peróxidos naturales (ej.: artefleno [= Ro 42-1611], análogo del yingzhaosu A aislado de las raíces de una Annonaceae, *Artabotrys uncinatus* [L.] Merr.). Las tentativas realizadas para producir artemisinina por cultivo de tejidos y células han fracasado hasta la fecha.

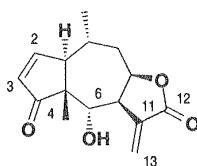
● ÁRNICA, *Arnica montana* L., Asteraceae

La droga (Ph. fsa, 10ª ed.) está constituida por el capítulo desecado. Se utiliza por sus propiedades «vulnerarias» en uso tópico (*vulnus*, *eris*, herida → *vulnerarius*: que es apropiado para la curación de llagas y heridas). La droga, escasa, se encuentra protegida y en varios países europeos se sustituye por una especie cercana: *A. chamissonis* Less. ssp. *foliosa* (Nutt.) Maguire (DAB 10).

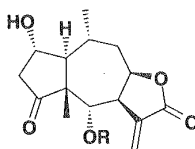
La planta, la droga. El árnica es una especie de regiones montañosas, que se identifica fácilmente por sus capítulos grandes (60-80 mm) de flores amarillo anaranjado situadas sobre un pedúnculo de 2-3 cm y rodeadas por un involucre de 18-24 brácteas agudas provistas de pelos amarillos. Las flores liguladas (l = 20-30 mm) contienen 7-10 nerviaciones y son tridentadas. En las flores tubulosas (l = 15 mm) así como en las liguladas, el ovario lleva un vilano de pelos sedosos blanquecinos, no plumosos.

Composición química. El color de la droga se debe a los carotenoides. El olor a 2-5 ml/kg de aceite esencial que se vuelve pastoso por su alto porcentaje en ácidos grasos y que contiene, entre otros, hidrocarburos terpénicos y derivados del timol. El amargor proviene de las lactonas sesquiterpénicas (0,2-0,5% de helenalina, 11,13-dihidrohelenina-

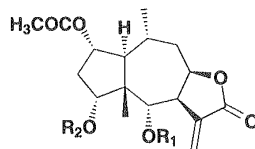
lina y sus ésteres: acetatos, isobutiratos, tiglatos, isovalerianatos, etc.). Sus proporciones varían en función del origen geográfico (Europa central y España). Se observa igualmente la presencia de triterpenoides, fitosteroles, ácidos grasos, alcanos, polisacáridos, ácidos fenólicos, cumarinas, polinos y de 0,2 a 0,3% de flavonoides (heterósidos de hispidulina, patuletina, betuletol, espinacetina, quercetagetina). *A. chamissonis* puede ser más rica en lactonas (hasta 1,5%) y contiene, además de los compuestos precedentes, sus homólogos 2,3-dihidro-2 α -hidroxilados (arnifolinas) y 2,3-dihidro-2 α ,4 α -dihidroxilados (chamissonólidos). Aquí también las proporciones de los distintos compuestos son muy variables, en algunos lotes son semejantes a las de *A. montana*. Las dos especies también difieren por su composición en flavonoides y *A. chamissonis* se caracteriza por la presencia de heterósidos de flavonoides acilados (por los ácidos acético o 2-metilbutírico).



helenalina



arnifolinas



chamissonólidos

Acción farmacológica – Toxicidad. La tradición atribuye al árnica propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antiequimóticas. No se excluye que las lactonas sesquiterpénicas tengan responsabilidad en esta acción: se conoce su capacidad para inhibir la migración de los polimorfonucleares y la ruptura de las membranas lisosomiales. También se ha observado actividad inhibidora sobre la agregación plaquetaria. Las preparaciones de árnica y sus constituyentes son, experimentalmente, antimicrobianas, antifúngicas, antiinflamatorias y citotóxicas sobre diversas líneas celulares. Todas las formas galénicas de árnica son alergizantes y frecuentemente se puede observar, en personas sensibles, reacciones cruzadas con las Asteraceae y otras especies con lactonas.

Es conocida también la toxicidad sistémica de las lactonas: en su recopilación bibliográfica Hausen [1992] relata casos de vómitos, disfunciones respiratorias y cardíacas, expectoraciones sanguinolentas, trastornos cerebrales e incluso muertes consecutivas a la toma de preparados de árnica con fines abortivos.

Ensayos. La droga se identifica por sus caracteres microscópicos, principalmente por la presencia de pelos tectores gemelos con una pared común punteada. La droga sólo es válida si el contenido en aquenios es < 2% (elementos extraños totales < 4%). Aunque la monografía de la Farmacopea solo prescribe una CCF para los compuestos fenólicos y la búsqueda de caléndula (ausencia de rutósido), se puede distinguir también, tanto por CCF como por CLAR, *A. montana*, de *A. chamissonis* y de otras especies (ej.: *Heterotheca inuloides* Cass., así como la caléndula) basándose en su contenido en flavonoides y/o en lactonas sesquiterpénicas.

Empleos. La droga y sus preparados se reservan para uso tópico: por vía oral pueden provocar cefaleas, algias abdominales así como trastornos vasomotores (palpitaciones) y respiratorios. Una forma frecuente de utilización es la tintura, diluida en agua o en alcohol de baja graduación y aplicada en compresas sobre las contusiones, equimosis, esguinces y otras magulladuras, lo que la *Note Explicative* de 1998 precisa autorizando la indicación «tradicionalmente utilizada en el tratamiento sintomático de equimosis». La droga y sus preparaciones se utilizan tradicionalmente también contra las quemaduras de sol, quemaduras superficiales y poco extensas, eritemas de nalgas. Se debe evitar la aplicación de preparaciones de árnica en llagas así como cerca de los ojos y boca.

En Alemania, la Comisión E precisa que la aplicación sobre piel lesionada puede provocar dermatitis edematosas, su uso prolongado puede inducir eczemas y las formas más concentradas pueden provocar vesículas e incluso necrosis. En este país, las indicaciones habituales son de la misma naturaleza. El etiquetado de los productos semiterminados debe precisar claramente las contraindicaciones (hipersensibilidad a las Asteraceae), los efectos secundarios (alergia) y la necesidad de utilizar el producto únicamente por vía tópica.

En homeopatía, el árnica se utiliza para favorecer la reabsorción de derrames sanguíneos y para prevenir las hemorragias. Un ensayo clínico realizado en Canadá, en 1993, ha mostrado la ausencia de efecto estadísticamente significativo del árnica 5 CH, sobre el tiempo de sangría y otros parámetros de la coagulación [Baillargeon *et al.*, 1993].

● HELENIO, *Inula helenium* L., Asteraceae

La raíz y el rizoma desecados de esta planta vivaz con grandes capítulos (6-8 cm) de flores amarillas poseen propiedades diuréticas, béquicas y antihelmínticas (Ph. fsa, 10^a ed.).

La droga contiene eudesmanólidos (alantolactona, isovalantolactona y sus derivados más o menos hidrogenados), un germacranólido, triterpenos y esteroides y, según la estación, del 20 al 45% de inulina. Por hidrodestilación de los órganos subterráneos, se ha aislado entre un 1 y un 3% de una fracción olorosa que se solidifica parcialmente a temperatura ambiente.

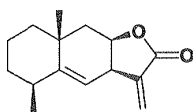
El rizoma y las raíces de helenio se presentan en fragmentos irregulares con olor balsámico y sabor aromático y amargo, frecuentemente excoriados, lo que permite ver un parénquima cortical grisáceo. El corte histológico y la droga pulverizada muestran, al microscopio, granos de inulina y células que contienen resina. Tres tipos de CCF permiten:

- verificar la ausencia de alcaloides (contaminación con raíces de belladona);
- detectar los productos de la hidrólisis sulfúrica de la inulina;
- estudiar las lactonas sesquiterpénicas después de la hidrodestilación, especialmente caracterizar la alantolactona.

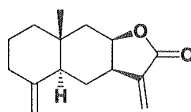
La alantolactona y la isovalantolactona, citotóxicas, muestran, *in vitro*, propiedades antibacterianas y antifúngicas: a la concentración de 10 µg/ml inhiben el crecimiento de *Microsporum cookei*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichothecium roseum* y otros hongos patógenos para el hombre (*Trichophyton* y *Epidermophyton*). Estas lactonas



Inula helenium L.



alantolactona



isovalantolactona

también son antihelmínticas e hipotensoras: sus propiedades antihelmínticas son débiles y desiguales, debido posiblemente a una absorción digestiva rápida.

En ausencia de propiedades realmente demostradas, el rizoma y las raíces de helenio y sus preparados se pueden utilizar, en Francia [Note Expl., 1998], tradicionalmente por vía oral para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva y en el tratamiento sintomático de la tos (la única reserva es la obligación, para las fórmulas a base de polvo total de droga, de satisfacer un ensayo toxicológico abreviado). En Alemania, la Comisión E indica su utilización en afecciones respiratorias, digestivas, renales y urinarias, precisando que ninguna de estas indicaciones está totalmente validada. Después de subrayar que las lactonas pueden originar reacciones alérgicas y que dosis elevadas de helenio pueden inducir vómitos, diarreas y otros trastornos, la Comisión juzga que no es posible justificar la utilización del helenio para fines terapéuticos. En el Reino Unido, donde la droga (BHP, ed. 1990) se emplea en casos de bronquitis y de tos, el embarazo y la lactancia constituyen contraindicaciones. También se recomienda por muchos autores evitar una utilización abusiva o prolongada.

● **MATRICARIA**, *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip.,
Asteraceae

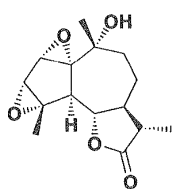
La droga (Ph. fsa, 10ª ed.) está constituida por las partes aéreas, enteras o fragmentadas, desecadas. La utilización de esta especie en fitoterapia es relativamente reciente en Francia.

La planta, la droga. La matricaria es una planta herbácea de gran tamaño (70-80 cm) vivaz, originaria de Asia menor, muy común en zonas sin cultivar de Europa. Los tallos, casi cuadrangulares y más o menos ramificados, llevan hojas polimorfas, pennadas o bipennadas, divididas en 5-9 segmentos con el limbo acanalado en sus bordes. Los capítulos de flores tubulosas amarillas y liguladas blancas están agrupados en corimbos de 5 a 30 capítulos largamente pedicelados, con un diámetro que oscila entre 12 y 22 mm. El fruto es un aquenio pardo de 5 a 10 costillas blancas, rematado por una corta corona membranosa, acanalada.

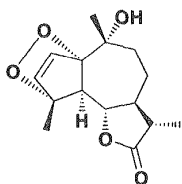
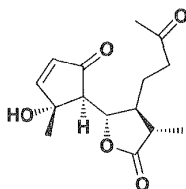
La droga pulverizada se caracteriza por la presencia de numerosos pelos tectores 5-7-celulares, uniseriados, con una célula basal trapezoidal; su segmento terminal a menudo acodado en ángulo recto, es muy largo, plano, afilado y con una pared delgada.

Composición química. El fuerte olor de la droga se debe a un aceite esencial (3-8 ml/kg en las hojas) cuyos constituyentes mayoritarios son el alcanfor y el acetato

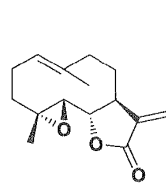
de crisantemilo (este último puede hidrolizarse parcialmente en la droga desecada dando lugar a crisantemol). Se observa así mismo la presencia de flavonoides, glucuronatos de flavonoides hidrosolubles y flavonoles lipófilos di-3,7- y tri-3,7,3'-metilados. El principio activo parece ser una lactona sesquiterpénica, el partenólido. Este germacranólido, aislado tanto a partir de lotes europeos como norteamericanos, no se encuentra en las muestras mejicanas en las cuales se ha detectado la presencia de un eudesmanólido, la santamarina (que también se encuentra junto con el partenólido, en las plantas norteamericanas). Prácticamente en la totalidad de los lotes estudiados se encuentran otros germacranólidos (costunólido y derivados, artemorina), eudesmanólidos (reynosina) así como guayanólidos (canina, artecanina, tanapartina, derivado de la cumambrina B, etc.). Algunas variedades son especialmente ricas en partenólido (*f. floculosum*) y el contenido en esta lactona varía en función del ciclo vegetativo —es máxima en el momento de la floración— y según el órgano: concentrado en las sumidades floridas (1,38%) y en las hojas (0,95%) es poco abundante en los tallos (0,08%) y casi ausente en las raíces (0,01; valores determinados sobre un lote de plantas procedentes del Reino Unido). La experiencia ha demostrado que la droga triturada conservada sin observar especiales precauciones puede ver como su contenido en partenólido disminuye cerca de un 50% en 9 meses.



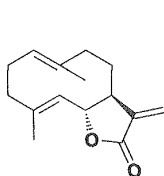
canina

tanapartina- α -peróxido

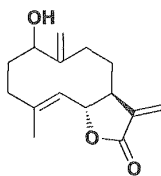
seco-tanapartólido A



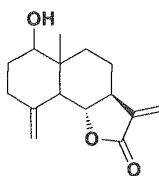
partenólido



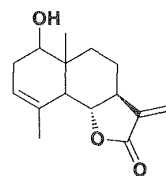
costunólido



artemorina



reynosina



santamarina

Acción farmacológica. Los extractos de la droga inhiben la agregación plaquetaria y la liberación de serotonina (\approx 5-HT) inducida por ADP o adrenalina, lo que explica la actividad antimigrañosa tradicionalmente atribuida a la droga. Por otra parte se ha demostrado la afinidad —débil— del partenólido hacia los receptores 5HT_{2A}. Se observa igualmente una inhibición de la degranulación de los linfocitos polinucleares y de la liberación de las enzimas implicadas en los fenómenos inflamatorios, una inhibi-

ción de la fosfolipasa A₂ y de la síntesis de prostaglandinas, así como un efecto protector sobre las células endoteliales vasculares. La actividad observada parece que es consecuencia de una adición de tipo Michael de la metilen lactona sobre los agrupamientos tiol de las enzimas (la inactivación del partenólido por la cisteína anula sus efectos). El estudio de la actividad de los extractos sobre la musculatura lisa de los vasos ha demostrado que aunque el extracto clorofórmico de planta fresca inhibe de manera no selectiva e irreversible la actividad contracturante de diversos agonistas, no ocurre lo mismo con los extractos preparados con la droga desecada cuya acción es inversa, pero cuyo análisis demuestra que no contienen partenólido. Esta estimulación reversible de la contracción de fibras lisas vasculares parece ser debida a un mecanismo de bloqueo de canales de potasio inducido por una sustancia no identificada. ¿Esta vasoconstricción es la que se encuentra implicada en un efecto antimigrañoso como ocurre con los alcaloides del cornezuelo o con el sumatriptan? Puede ser una hipótesis. Hay que señalar así mismo que las propiedades del partenólido han sido estudiadas *in vitro*, pero que no ha podido precisarse la biodisponibilidad de una molécula tan reactiva como ésta. Finalmente, no se puede excluir que otros constituyentes intervengan en la actividad: flavonoides (¿?) y acetato de crisantemilo de los que se conoce sus propiedades inhibitoras de la prostaglandin-sintetasa.

Los primeros ensayos clínicos realizados intentaban demostrar el interés del polvo de la hoja de matricaria en la prevención de la aparición de crisis de migraña, pero la selección de los pacientes incluidos en estos estudios fue sometida a crítica. Más recientemente, un estudio en doble ciego realizado sobre unos cuarenta pacientes con cápsulas de un extracto etanólico con 0,5 mg de partenólido, ha llegado a la conclusión de que no existe un efecto favorable de este extracto en la prevención de las crisis. Por este motivo es deseable la realización de otros ensayos, por otra parte, la única prueba realizada para medir el impacto de la planta en el tratamiento de la artritis reumatoide tampoco ha demostrado ninguna actividad beneficiosa.

Ensayos. Para la identificación, el estudio de las características macroscópicas y microscópicas se completa con el análisis por CCF de un extracto metanólico que muestra la presencia, después de revelado con vainillina en medio sulfúrico, del partenólido. El ensayo propiamente dicho comprende la determinación de los elementos extraños (< 12%; tallos de diámetro > 5 mm: < 10%), la determinación de las cenizas totales (< 12%) y la valoración del partenólido. Esta lactona, valorada por CLAR sobre un extracto metanólico, debe representar al menos un 0,2% de la masa de la droga.

Empleos. En Francia [Note Expl., 1998], las partes aéreas de la matricaria se utilizan por vía oral en las siguientes indicaciones: tradicionalmente utilizada 1º en la prevención de cefaleas*; 2º en el tratamiento de reglas dolorosas. Las especialidades a base de polvo de droga total y los extractos hidroalcohólicos de título > 30% deben satisfacer un estudio toxicológico abreviado. En Canadá, se ha podido comercializar

* El texto en vigor hasta febrero de 1998 decía: «prevención de crisis migrañosas».

un producto OTC con 125 mg de polvo de hojas que puede reivindicar una eficacia en la profilaxis de cefaleas migrañosas.

No se han observado efectos secundarios importantes en personas que consumen regularmente esta planta (úlceras bucales, dolores abdominales). Los autores anglosajones están de acuerdo en que el embarazo constituye una contraindicación y, en Canadá, se recomienda no proseguir el tratamiento más allá de 4 meses sin consejo médico. Las dermatitis alérgicas debidas a esta Asteraceae son escasas. A pesar de ello existe el riesgo, al menos en aquellas personas que presentan hipersensibilidad a las lactonas sesquiterpénicas (reacciones cruzadas).

Nota. Un análisis sistemático de las hojas, polvos, cápsulas, tinturas y otras formas disponibles en el mercado ha demostrado que su calidad era (en 1991) muy desigual: en aproximadamente un tercio de las formas sólidas destinadas a vía oral, no se pudo detectar partenólido; en las demás, su contenido variaba entre 0,01 y 1%. Se han descrito numerosas falsificaciones (*Matricaria maritima* L., *M. recutita* [L.] Rausch., *Tanacetum vulgare* L.). Las normas admitidas en la actualidad (Francia, Canadá) deberían contribuir a mejorar la calidad de los productos disponibles.

4. LACTONAS SESQUITERPÉNICAS Y ALERGIA

Las Asteraceae con lactonas sesquiterpénicas son frecuentemente responsables de dermatitis de contacto de origen alérgico. Actuando como haptenos, estas moléculas se unen a las proteínas para formar alergenos que inducen la sensibilización de linfocitos. Se admite que esto se debe a la reactividad de la α -metilén- γ -lactona. Las especies de huerta (alcachofa, cardo [cinaropicrina], endibia [lactucopicrina]) y otras especies como crisantemos [arteglasina], margaritas, ínulas, cosmos, gaillardias, rudbeckias, etc., así como por otra parte el girasol (niveusina) y algunas especies medicinales (manzanilla romana [pág. 333], manzanilla alemana [pág. 514], milenrama [pág. 333], matricaria, helenio [*vide supra*]) dan lugar a diversos casos de dermatitis papulosas y de conjuntivitis en profesionales implicados: agricultores, horticultores o floristas.

Las Asteraceae no son las únicas especies con lactonas alergizantes. También se pueden observar dermatitis con el laurel-sauce (costunólido y otras lactonas), así como con Hepáticas pertenecientes al género *Frullania*: *F. dilatata* (L.) Dum., *F. tamarisci* (L.) Dum., etc. (frullanólido y otras lactonas, eudesmanólidos y eremofilanólidos).

También pueden observarse dermatitis de contacto de origen alérgico con artículos de perfumería a base de Asteraceae (árnica, manzanillas).

5. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

Fischer, N.H. (1991). Sesquiterpenoid Lactones, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 7, Terpenoids », (Charlwood, B.V. et Banthorpe, D.V., eds.), p. 187-212, Academic Press, Londres.

- Geerts, S., Belot, J., Sabbe, F., Triest, L. et Sidhom, M. (1991). *Ambrosia maritima* : Effects on Molluscs and Non-target Organisms, *J. Ethnopharmacol.*, **33**, 1-12.
- Alonso Castell, P., Moreno Galdó, A., Sospedra Martínez, E., Roqueta Mas, J., Hidalgo Albert, E. et Iglesias Berengué, J. (1997). Intoxicación grave por *Coriaria myrtifolia* : a proposito de un caso, *An. Esp. Pediatr.*, **46**, 81-82.
- Marles, R.J., Pazos-Sanou, L., Compadre, C.M., Pezzuto, J.M., Bloszyk, E. et Arnason, J.T. (1995). Sesquiterpene Lactones Revisited : Recent Developments in the Assessment of Biological Activities and Stucture Relationships, in « *Phytochemistry of Medicinal Plants* », (Amason, J.T., Mata, R. et Romeo, J.T. eds.), p. 333-356, Plenum Press, New York.

Artemisia annua

- Avery, M.A., Mehrotra, S., Johnson, T.L., Bonk, J.D., Vroman, J.A. et Miller, R. (1996). Structure-Activity Relationships of the Antimalarial Agent Artemisinin. 5. Analogs of 10-Deoxyartemisinin Substituted at C-3 and C-9, *J. Med. Chem.*, **39**, 4149-4155.
- Brown, G. (1994). Cadinanes from *Artemisia annua* that may be Intermediates in the Biosynthesis of Artemisinine, *Phytochemistry*, **36**, 637-641.
- Ferreira, J.F.S., Charles, D.J., Wood, K., Janick, J. et Simon, J.E. (1994). A Comparison of Gas Chromatography and High Performance Chromatography for Artemisinin Analyses, *Phytochem. Analysis*, **5**, 116-120.
- Hien, T.T., Day, N.P.J., Phu, N.H., Mai, N.T.H., Chan, T.T.H., Loc, P.P., Sinh, D.X., Chuong, L.V., Vinh, H., Waller, D., Peto, T.E.A. et White N.J. (1996). A Controlled Trial of Artemether or Quinine in Vietnamese Adults with Severe *falciparum* Malaria, *New Engl. J. Med.*, **335**, 76-83.
- Kamchonwongpaisan, S. et Meshnick, S.R. (1996). The Mode of Action of the Antimalarial Artemisinin and its Derivatives, *Gen. Pharmac.*, **27**, 587-592.
- Van Geldre, E., Vergauwe, A. et Van den Eeckhout, E. (1997). State of the Art of the Production of the Antimalarial Compound Artemisinin in Plants, *Plant Mol. Biol.*, **33**, 199-209.
- White, N.J. (1996). The Treatment of Malaria, *New Engl. J. Med.*, **335**, 800-805.
- Woerdenbag, H.J., Bos, R., Salomons, M.C., Hendriks, H., Pras, N. et Malingré, T.H. (1993). Volatile Consituents of *Artemisia annua* L. (Asteraceae), *Flavour Fragr. J.*, **8**, 131+137.
- Woerdenbag, H.J., Pras, N., van Uden, W., Wallart, T.E., Beekman, A.C. et Lugt, C.B. (1994). Progress in the Research of Artemisinin-related Antimalarials : an Update, *Pharmacy World & Science*, **16**, 169-180.
- Woerdenbag, H.J., Pras, N., Chan, N.G., Bang, B.T., Bos, R., van Uden, W., Y., P.V., Boi, N.V. et Lugt, C.B. (1994). Artemisinin, Related Sesquiterpenes, and Essential Oil in *Artemisia annua* During a Vegetation Period in Vietnam, *Planta Med.*, **60**, 272-275.
- Ziffer, H., Hightet, R.J. et Klayman, D.L. (1997). Artemisinin : An Endoperoxidic Antimalarial from *Artemisia annua*, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **72**, 121-214.

Arnica

- Baillargeon, L., Drouin, J., Desjardins, L., Leroux, D. et Audet, D. (1993). Les effets de l'*Arnica montana* sur la coagulation sanguine. Essai clinique randomisé, *Can. Fam. Physician (Le Médecin de famille canadien)*, **39**, 2362-2367.
- Hausen, B.M. (1992). Sesquiterpene Lactones -*Arnica montana*, in « *Adverse Effects of Herbal Drugs* », (De Smet, P.A.G.M., Keller, K., Hünsel, R. et Chandler, R.F., eds.), p. 237-241, Springer-Verlag, Berlin.
- Merfort, I., Pietta, P.G., Mauri, P.L., Zini, L., Catalano, G. et Willuhn, G. (1997). Separation of Sesquiterpene Lactones from *Arnicae Flos* DAB 10 by Micellar Electrokinetic Chromatography, *Phytochem. Analysis*, **8**, 5-8.

- Wijnsma, R., Woerdenbag, H.J. et Busse, W. (1995). Die Bedeutung von Arnika-Arten in der Phytotherapie, *Z. Phytother.*, **16**, 48-62.
- Willuhn, G., Leven, W. et Luley, C. (1994). Arnikablüten DAB 10. Untersuchungen zur qualitativen und quantitativen Variabilität des Sesquiterpenlactongehaltes der officinellen Arnikadrogen, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **134**, 4077-4085.

Matricaria

- Barsby, R.W.J., Knight, D.W. et McFadzean, I. (1993). A Chloroform Extract of the Herb Feverfew Blocks Voltage-dependent Potassium Currents Recorded from Single Smooth Muscle Cells, *J. Pharm. Pharmacol.*, **45**, 641-645.
- Barsby, R.W.J., Salan, U., Knight, D.W. et Hoult, J.R.S. (1993). Feverfew and Vascular Smooth Muscle : Extracts from Fresh and Dried Plants Show Opposing Pharmacological Profiles, Dependent upon Sesquiterpene Lactone Content, *Planta Med.*, **59**, 20-25.
- Brown, A.M.G., Lowe, K.C., Davey, M.R., Power, J.B., Knight, D.W. et Heptinstall, S. (1996). Comparison of Extraction Procedures for Parthenolide in *Tanacetum parthenium*, *Phytochem. Analysis*, **7**, 86-91.
- Hay, A.J.B., Hamburger, M., Hostettmann, K. et Hoult, J.R.S. (1994). Toxic Inhibition of Smooth Muscle Contractility by Plant-derived Sesquiterpenes Caused by their Chemically Reactive α -Methylenebutyrolactone Functions, *Br. J. Pharmacol.*, **112**, 9-12.
- Hendriks, H., Bos, R. et Woerdenbag, H.J. (1996). The Essential Oil of *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip., *Flavour Fragr. J.*, **11**, 367-371.
- Hendriks, H., Anderson-Wildeboer, Y., Engels, G., Bos, R. et Woerdenbag, H.J. (1997). The Content of Parthenolide and its Yield per Plant During the Growth of *Tanacetum parthenium*, *Planta Med.*, **63**, 356-359.
- Heptinstall, S., Awang, D.V.C., Dawson, B.A., Kindack, D., Knight, D.W. et May, J. (1992). Parthenolide Content and Bioactivity of Feverfew (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip.). Estimation of Commercial and Authenticated Feverfew Products, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 391-395.
- Knight, D.W. (1995). Feverfew, *Nat. Prod. Rep.*, **12**, 271-276.
- Weber, J.T., O'Connor, M.F., Hayataka, K., Colson, N., Medora, R., Russo, E.B. et Parker, K.K. (1997). Activity of Parthenolide at 5HT_{2A} Receptors, *J. Nat. Prod.*, **60**, 651-653.
- Weerd, C.J. de, Bootsma, H.P.R. et Hendriks, H. (1996). Herbal Medicines in Migraine Prevention, *Phytomedicine*, **3**, 225-230.

Alergia y lactonas

- Lovell, C.R. (1993). Plants and the Skin, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Warshaw, E.M. et Zug, K.A. (1996). Sesquiterpene Lactone Allergy, *Am. J. Contact Dermatitis*, **7**, 1-23.

Diterpenos

1. Introducción	629
2. Principales tipos estructurales. Origen biogénico	630
3. Interés de los diterpenos	633
4. Drogas con diterpenos utilizadas en terapéutica	635
A. tejos	635
B. grindelias	640
C. Lamiaceae con diterpenos	641
teucrios (641), marrubio (642), marrubio negro	643
hiedra terrestre (643), escutelarias	644
5. Drogas con diterpenos que presentan un interés potencial	645
<i>Coleus</i>	645
estevia	645
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	646
6. Plantas tóxicas con diterpenos: ésteres del forbol, del ingenol y compuestos relacionados – Thymelaeaceae (647), Euphorbiaceae	648
7. Bibliografía	650

1. INTRODUCCIÓN

Los diterpenos constituyen un amplio conjunto de compuestos en C_{20} procedentes del metabolismo del 2*E*, 6*E*, 10*E*-geranilgeranilpírofosfato (GGPP). Se encuentran en determinados insectos y en diversos organismos marinos, pero sobre todo están repartidos en los vegetales. Aunque algunos son universales (caso de las giberelinas) otros tienen una distribución más restringida. Especialmente abundantes en las Lamiales y Asterales – ¡sólo en las Asteraceae se han descrito más de 1.200 productos repartidos

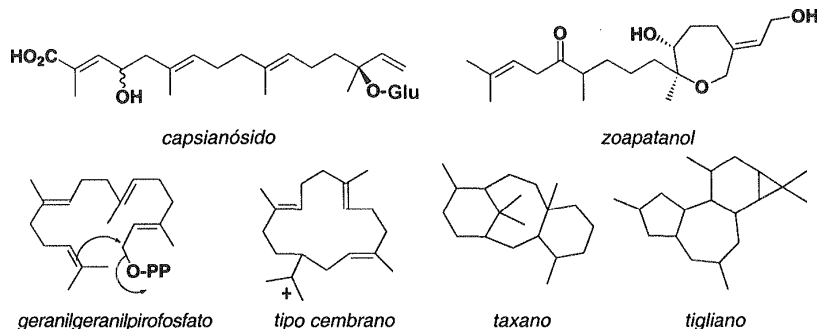
en un centenar de esqueletos!— se encuentran más dispersos en las Gentianales, Geraniales y Fabales.

2. PRINCIPALES TIPOS ESTRUCTURALES. ORIGEN BIOGENÉTICO

La estructura de los diterpenos es muy variable, dependiendo estrechamente de su biogénesis por tanto, es lógico clasificarlos en función de la misma.

Compuestos acíclicos

No son los más frecuentes. Pueden ser lineales como el capsianósido o llevar un ciclo lactónico o éter procedente de la apertura de oxiranos (zoapatanol).



Compuestos ciclados

Existen dos modos de ciclación del GGPP precursor:

- ciclación inducida por la pérdida del grupo pirofosfato, formación de un carbocatión y alquilación de un doble enlace por éste. Generalmente se trata del doble enlace del isopropilideno terminal, lo que da lugar a la formación de un macrociclo. El catión macrocíclico poli-insaturado es muy reactivo. Puede estabilizarse (ej.: formación de cembranoides a partir del exudado gomoso de las hojas de tabaco) o, frecuentemente, conducir a una estructura policíclica por sustitución nucleófila intramolecular: taxano, tigliano, dafnano, ingenano;

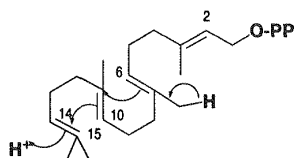
- ciclación ácido-catalizada del GGPP, similar a la que interviene en la elaboración de los triterpenos pero sin epoxidación previa: se forma así un decahidronaftaleno sustituido. Este tipo de ciclación conduce a dos series enantiómeras que difieren por las configuraciones opuestas de los carbonos C-5, C-9 y C-10. La serie se llama «normal» cuando la fusión de los ciclos A y B es idéntica a la de los esteroides y «ent»

(enantio) cuando es la antípoda: ej.: labdano y *ent*-labdano, kaurano y *ent*-kaurano, etc. (en realidad, habitualmente se omite el prefijo «normal»).

Diterpenos bicíclicos. La orientación hacia una u otra serie está dirigida por la conformación del precursor lineal (GGPP) sobre la superficie del enzima que cataliza la ciclación. La secuencia de la reacción es la siguiente: protonación del doble enlace 14(15) del precursor y adiciones 1,2-antiparalelas de los enlaces 6(7) y 10(11) para formar, en ambos casos, una *trans*-decalina. El carbocatión (hipotético) que resulta de esta ciclación puede estabilizarse, como en las demás series terpénicas: 1° por eliminación de un protón (formación de un doble enlace); 2° por hidratación o, 3° por reagrupamiento.

La posible oxidación a diversos niveles (manool, ácido labdanólico) posibilita la formación de éteres cíclicos y de lactonas (ej.: forskolina, premarrubiína).

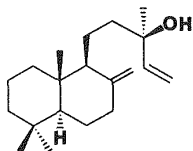
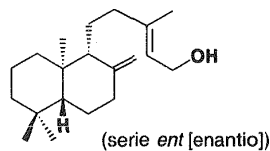
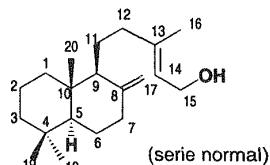
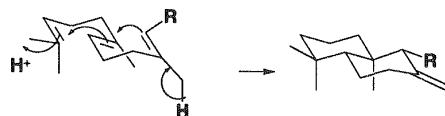
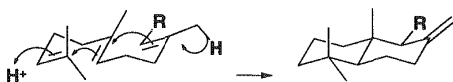
El reagrupamiento más frecuente implica un desplazamiento de protones y de metilos y da lugar a los clerodanos (reagrupamiento «*friedo*»). Se conocen ambas series enantioméricas, los sustituyentes en C-8 y C-9 pueden estar en relación *cis* o *trans* y la funcionalización puede ser importante (cf. *Teucrium* spp.).



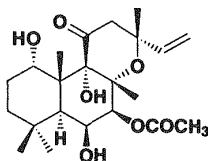
2E, 6E, 10E-GGPP

Ciclación del geranil-geranil-PP:
formación de los labdanos
y *ent*-labdanos.

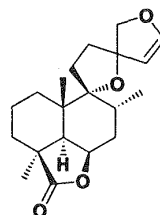
Ejemplos de estructuras labdánicas



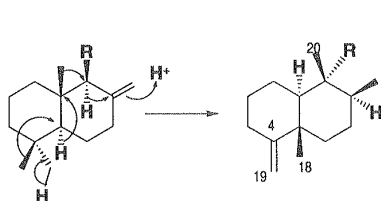
manool



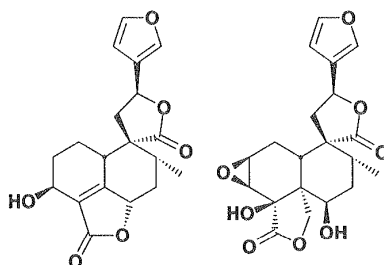
forskolina



premarrubiína



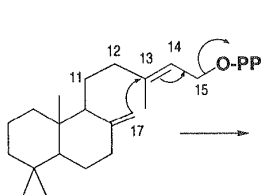
Formación de los clerodanos
y ejemplos de estructuras
características de *Teucrium*



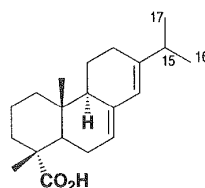
isoteuflidina

teucriina G

Diterpenos tri- y tetracíclicos. El hipotético carbocatión formado a partir del pirofosfato de labdadienilo se puede ciclar de varias maneras: ataque del C-13 por el doble enlace exocíclico, migración del doble enlace 13(14), estabilización del catión por eliminación de un protón en C-7 o C-14 (isopimaranos, pimaranos) o continuación del reagrupamiento (abietanos, casanos, rosanos).

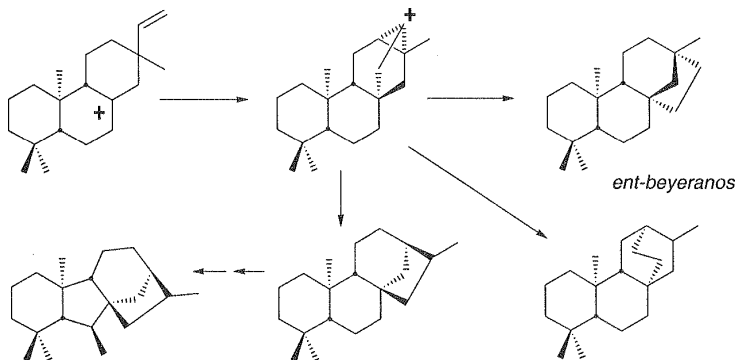


formación de los pimaranos



ácido abietico (abietanos)

— por su parte, los encadenamientos tetracíclicos son producto (formalmente) de la ciclación del catión *ent*-pimarenilo. El esquema que figura a continuación ilustra algunas de estas posibilidades de ciclación.



esqueleto de las giberelinas

ent-kauranos

ent-atisanos

3. INTERÉS DE LOS DITERPENOS

El interés terapéutico de los diterpenos es limitado. Si se dejan aparte los diterpenos tricíclicos de los tejos y sus derivados comercializados recientemente, la industria farmacéutica no produce en la actualidad ningún diterpeno puro.

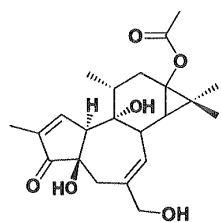
Diversas drogas que contienen diterpenos son objeto de formulaciones en fitoterapia o forman parte –como preparados galénicos simples– de la composición de especialidades alopáticas. Este es el caso de las grindelias, de las Lamiaceae con marrubiña o de ciertos *Teucrium* que se mencionarán en este capítulo, aunque nada (o casi nada) permite atribuir la responsabilidad de los diterpenos a la actividad que se les atribuye.

A pesar de esto los diterpenos no están desprovistos de potencialidades terapéuticas: propiedades antihipertensivas de la forskolina del *Plectranthus barbatus* Andr. (= *Coleus forskohlii*, Lamiaceae), propiedades antirretrovirales de la prostratina del *Homalanthus nutans* (Foster) Pax (Euphorbiaceae), interés de las quinonas diterpénicas de *Salvia miltiorrhiza* Bunge en el tratamiento de diversas afecciones del miocardio, propiedades antitumorales de los diterpenos tetracíclicos (oridonina, lasiokaurina, etc.) de los *Isodon* (= *Rabdosia*, Lamiaceae), algunos de los cuales se han ensayado en clínica (*R. rubescens* y otras especies, China), propiedades antiinflamatorias y analgésicas de estructuras aisladas de organismos marinos y también de Lamiaceae (borjatriol y otros diterpenos de *Sideritis mugronensis* Borja y especies semejantes), toxicidad de las amidas diterpénicas paralizantes musculares de *Ryania speciosa* Vahl. (Flacourtiaceae) sobre los insectos, etc.

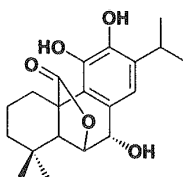
La actividad co-cancerígena de los ésteres diterpénicos de las Euphorbiaceae y las Thymelaeaceae y, paradójicamente, la actividad citotóxica de algunos de ellos, abren igualmente vías de investigación interesantes.

Junto a estas potencialidades terapéuticas se pueden citar:

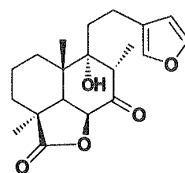
- las propiedades antioxidantes de los diterpenos fenólicos de algunas Lamiaceae (cf. «romero», pág. 249, «salvia», pág. 534);
- las propiedades edulcorantes del esteviósido de la estevia o hierba azucarada del Paraguay (pág. 645);
- las propiedades marcadas alucinógenas de la salvinatorina A, diterpeno activo de *Salvia divinorum* Epling & Jativa, Lamiaceae cuyas hojas frescas mastican (o fuman) los Indios Mazatecas del noreste de la provincia de Oaxaca (México) para ayudarse en adivinaciones rituales y curar diversas afecciones: 200 µg de salvinatorina A vaporizados e inhalados desencadenan efectos semejantes a los de la mayoría de los alucinógenos conocidos.
- la actividad a nivel uterino del ácido kaurenoico y sus derivados: a esta actividad se alude para explicar la acción de una droga tradicional nahua, el *zoapatle* (*Montanoa tomentosa* Cerv. [Asteraceae]. Se utiliza, en México, como anticonceptivo y para inducir el parto (*cihuapahlli*, que ha dado lugar a *zoapatle*, significa «remedio para las mujeres»). Este dato se relaciona con la utilización, en África, de algunas *Aspilia* (Asteraceae) como galactogoga y para aliviar las molestias menstruales. Las hojas de estas especies contienen ácidos diterpénicos (kaurenoico, grandiflorénico) que, *in vitro*, estimulan la contracción de útero de cobaya previamente tratado con estrógenos. Algunas *Aspilia* son



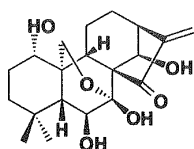
prostratina



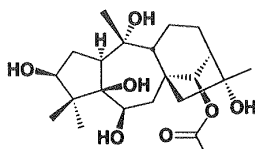
rosmanol



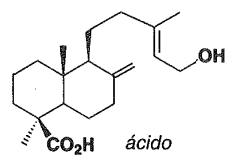
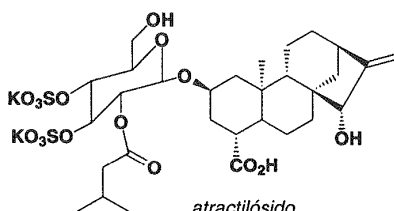
ballotinona



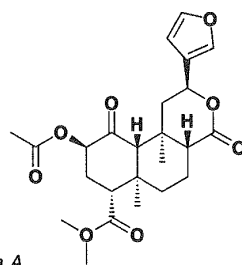
oridonina



grayanotoxina I

ácido
isocuprésico

atractilósido



salvinorina A

consumidas también por los chimpancés*. Finalmente hay que señalar que el ácido isocuprésico —un diterpeno labdánico— es responsable de los partos prematuros desencadenados en las vacas por el consumo de las agujas de un pino norteamericano, *Pinus ponderosa* Laws (Pinaceae) o por las de *Cupressus macrocarpa* Laws. Este ácido modifica el control hormonal, lo que reduce el flujo sanguíneo hacia el feto.

Varios diterpenos son tóxicos potentes. Las especies que los elaboran constituyen un peligro para el hombre y los animales: caso de las Thymelæaceae, Euphorbiaceae y

* No se excluye, al menos por parte de los especialistas de la «zoofarmacognosia» que los chimpancés utilicen medicinalmente estas *Aspilia*. Inicialmente se ha postulado que las hojas eran consumidas por las propiedades antibacterianas de la thiarrubrina A (pág. 171). La presencia de este políeno no se ha confirmado, y sí la de kauranos estimulantes del útero. Se ha demostrado así mismo que los chimpancés hembras consumen tres veces más cantidad de hojas de *Aspilia* que los machos. Page, J.E., Balza, F., Nishida, T. y Towers, G.H.N. (1992). Biologically Active Diterpenes from *Aspilia mossambicensis*, A Chimpanzee Medicinal Plant, *Phytochemistry*, **31**, 3437-3439.

Sobre la «zoofarmacognosia» consultar especialmente: Rodríguez, E. y Wrangham, R. (1993). Zoopharmacognosy: The Use of Medicinal Plants by Animals, in «Phytochemical Potential of Tropical Plants», (Downum, K.R., Romeo, J. y Stafford, H.A., ed., pág. 89-106, Plenum Press New York.

Ericaceae con ésteres del forbol y compuestos relacionados; lo mismo ocurre con las Asteraceae con carboxiatractilósido como el cardo gomoso (*Atractylis gummifera* L.) o las bardanas menores (*Xanthium* spp.). Por otra parte, más adelante se verá la toxicidad de los alcaloides diterpénicos, algunos de los cuales se emplean en terapéutica (ej.: aconitina).

El papel fisiológico de los diterpenos, como el de otros muchos metabolitos secundarios, es mal conocido. Aparte del caso de las giberelinas (hormonas del crecimiento), se supone que algunos de ellos juegan un papel en la protección frente a los depredadores; otros, son constituyentes de revestimientos foliares por lo que limitan la pérdida de agua, etc.

4. DROGAS CON DITERPENOS UTILIZADAS EN TERAPÉUTICA

A. Tejos, *Taxus* spp., Taxaceae

Los tejos, cuya toxicidad para el hombre y los animales domésticos se conoce desde la más remota antigüedad, se han situado desde hace pocos años en primera línea de la actualidad médica: directa o indirectamente, proporcionan a los clínicos dos moléculas diterpénicas antitumorales con un original mecanismo de acción, el paclitaxel y el docetaxel.

La planta. Las ocho especies de este género único de la familia de las Taxaceae se encuentran todas localizadas en el hemisferio norte. Se caracterizan por sus hojas en agujas planas y blandas, subdísticas (dispuestas casi en un plano), marcadas en su cara inferior por dos banditas estomáticas verde amarillentas. Las flores masculinas poseen 6-14 anteras en forma de escudo y el aparato femenino se reduce a un óvulo rodeado de escamas. El óvulo fecundado está rodeado de un arilo rojo, carnoso en la madurez. Un examen microscópico del corte de la hoja muestra una epidermis con células muy cutinizadas, así como ausencia de hipodermis y canales resiníferos.

La especie europea es el tejo de bayas, *T. baccata* L., árbol grande de crecimiento lento y longevidad excepcional. Fuera de Europa, destaca sobre todo *T. brevifolia* Nutt. y *T. canadensis* Marshall de América del Norte y, en Asia, el tejo del Japón, *T. cuspidata* Siebold & Zucc. o el tejo del Himalaya, *T. wallichiana* Zucc. Muy cercanos unos de otros, y difíciles de distinguir, estas especies a veces se pueden hibridar. Esto ocurre con *T. baccata* y *T. cuspidata* que dan lugar a *T. × media* Rehder cuyos numerosos cultivares («*hicksii*», «*densiformis*», «*fastigiata*», etc.) son apreciados por su valor ornamental.

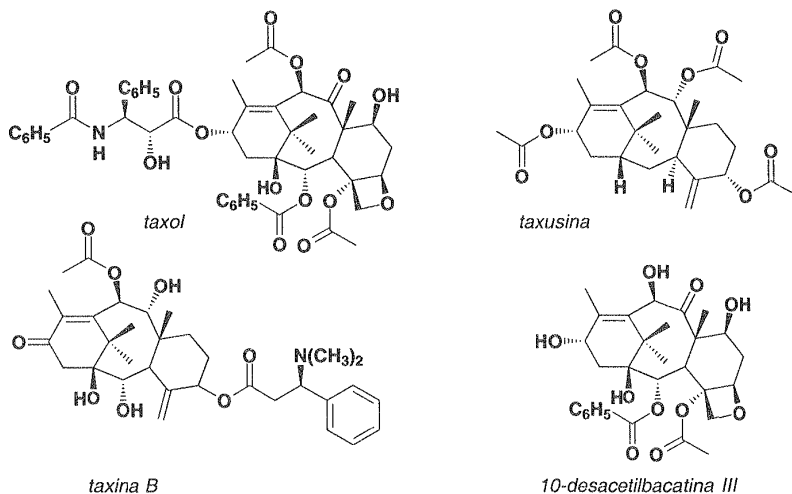
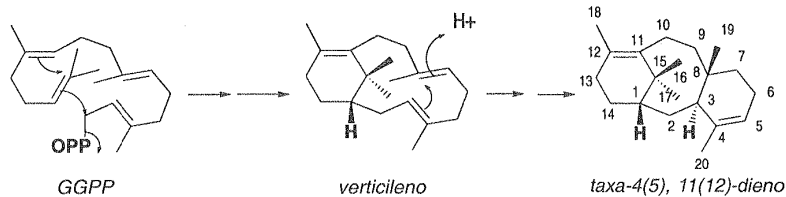
El tejo de bayas, antiguamente abundante, se ha explotado ampliamente para fabricar arcos, más tarde en ebanistería y marquetería, por la gran calidad de su madera (dureza, homogeneidad, grano, etc.). Crece bien tanto a la sombra como al sol, y se acomoda a la mayoría de los suelos, soportando grandes fríos por ello se planta frecuentemente en parques y jardines con fines ornamentales sobre todo en setos ya que se presta fácilmente a la poda.



Taxus baccata L.

Composición química. Diferentes categorías de metabolitos se encuentran en hojas y tallos: osas, polisacáridos y ciclitos, ácidos grasos, esteroides, bis-flavonoides (esciadopitisina, kayaflavona), proantocianidoles, lignanos, heterósidos cianógenos.

Los constituyentes más interesantes son diterpenos tricíclicos con núcleo taxano: taxusina, taxagufina, bacatina III y derivados, taxina (que es una mezcla compleja de taxinas A y B y de sus derivados), taxol, cefalomanina, taxicinas y derivados, etc. Algunos son estrictamente diterpénicos (ej.: bacatinas), otros son amídicos (taxol) o ésteres del ácido 3-dimetilamino-3-fenilpropiónico (taxinas) lo que hace que a menudo se consideren como pseudo-alcaloides. Biogenéticamente, los taxoides proceden de la ciclación, enzimo-catalizada por una ciclasa, del difosfato de geranilgeranilo* en verticileno bicíclico y luego en taxa-4(5), 11(12)-dieno. Éste posteriormente se funcionaliza de diversas maneras.

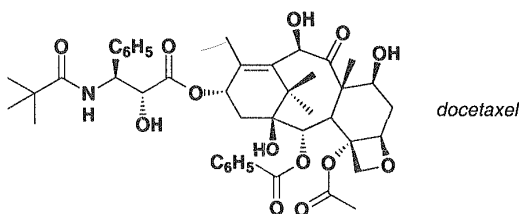


Fuentes de taxol. El taxol (paclitaxel [DCI], comercializado con el nombre de Taxol® desde 1994 en Francia), se aisló inicialmente a partir de las cortezas del tronco del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia* Nutt.) se encuentra en escasa cantidad (0,01%): como mucho, un árbol centenario puede producir 3 kg de cortezas que equivalen a 300 mg de taxol. Incluso optimizando el proceso extractivo, la producción de 1 kg de taxol precisa

aproximadamente 7 toneladas de cortezas. No se puede por tanto intentar una producción industrial de esta molécula sin, al final, destruir la especie. Un estudio sistemático del género *Taxus* ha llevado a la selección y cultivo de especies cuyas hojas constituyan una fuente explotable y renovable de taxol: en el caso del *T. × media*, el contenido en taxanos de las hojas sobrepasa el 0,1%, y el de taxol puede alcanzar 0,06%, especialmente en el cultivar «*hicksii*». El rendimiento en taxol está estrechamente vinculado al proceso de desecación (40-50°C). Otra vía de acceso al taxol consiste en prepararlo por hemisíntesis, a partir de análogos estructurales como la 10-desacetilbacatina III. Este diterpeno se encuentra, en importante cantidad (0,02-0,1%) en una materia prima fácilmente renovable: las hojas del tejo de Europa, *T. baccata* así como en las de diferentes cultivares de otras especies (*wallichiana*, *cuspidata*, *× media*).

Trabajos de química orgánica han conducido a la elaboración, a partir de la misma 10-desacetilbacatina III, de ésteres en 13 de los cuales la *N*-benzoil-3-fenilisoserina se encuentra reemplazada por un análogo estructural. Uno de estos análogos, el *N*-debenzoil-*N*-tert-butoxicarbonil-10-desacetiltaxol (= docetaxel [DIC]), ha sido comercializado en Francia en 1996 con el nombre de Taxotero®. Junto con el paclitaxel ha sido admitido por la FDA.

Otras vías de acceso al taxol y a sus derivados. Se han publicado dos síntesis totales del taxol en 1993. Continúan siendo, en este momento, totalmente académicas. Los esfuerzos desarrollados en el campo del cultivo de tejidos no han proporcionado resultados satisfactorios. Por otra parte se ha descubierto que hongos endofitos de los tejos son capaces de elaborar taxanos. Estos organismos (*Taxomyces andreanae*, *Pestalotiopsis microspora*) no producen nada más que pequeñas cantidades de taxanos (en el mejor de los casos 60-70 µg/l).



Acción farmacológica y empleos del paclitaxel y del docetaxel

• **Paclitaxel.** El paclitaxel, como otras sustancias naturales, actúa como veneno del huso acromático pero su modo de acción es muy especial: promueve la unión de

* Investigadores alemanes recientemente han puesto en duda el hecho de que sea el mevalonato el precursor del taxol. Fundándose en estudios realizados con cultivos celulares de *T. chinensis* y con diferentes precursores marcados, se inclinan por un origen similar al descrito en una bacteria por Rohmer *et al.* en 1993 (cf. pág. 469). Ver: Eisenreich, W., Menhard, B., Hylands, P.J., Zenk, M.H. y Bacher, A. (1996). Studies on the Biosynthesis of Taxol: the Taxane Carbon Skeleton is not of Mevaloid Origin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 6431-6436.

dímeros de tubulina formando microtúbulos que estabiliza inhibiendo su depolimerización*.

La primera indicación de la molécula ha sido el tratamiento de carcinomas metastásicos del ovario después del fracaso del tratamiento clásico a base de sales de platino. Más recientemente, se le han reconocido otras indicaciones: 1º tratamiento del avance metastásico de cáncer de mama en caso de fracaso de un tratamiento anterior que contenga una antraciclina; 2º carcinoma de ovario en estadio avanzado en asociación con cisplatino. Posología: 135 a 175 mg/m², según la indicación; en perfusión cada tres semanas, después de una premedicación apropiada. La toxicidad es importante: mielodepresión (neutropenia), neuropatías periféricas, trastornos cardiovasculares, alopecia, náuseas, vómitos; a esta toxicidad se añade la del disolvente, un aceite de ricino hidrogenado polioxiutilenado.

• **Docetaxel.** La indicación del docetaxel es el tratamiento, en monoterapia, del cáncer de mama localmente avanzado o metastático resistente o en recaída, la quimioterapia citotóxica debe incluir una antraciclina (posología: 100 mg/m² en perfusión cada 3 semanas después de una premedicación apropiada). Como su homólogo natural, esta molécula es muy tóxica: neutropenia severa, reacciones de hipersensibilidad, reacciones cutáneas, retención hídrica, etc.

Un análisis crítico, publicado en 1996, subrayaba a partir de los primeros resultados que aunque estas moléculas muy caras muestran en algunos casos niveles de respuesta tumoral esperanzadores, no modifican –actualmente– de una manera radical el oscuro pronóstico de las afecciones para las que están indicadas. Otros ensayos en curso de realización estudian el interés de las asociaciones (ej.: taxoides y adriamicina, o fluorouracilo y ácido folínico, o epirubicina, etc.) y contemplan otras indicaciones, sobre todo los cánceres de pulmón de células no pequeñas. Por otra parte, de una manera regular se observa la inscripción de patentes de nuevos análogos estructurales.

El tejo: planta tóxica. La toxicidad del tejo se ha explotado tanto con fines guerreros (veneno de flechas) como incluso para cometer homicidios, más raramente, en tentativas de suicidio (hojas al natural o en infusión). Esa toxicidad también es conocida por veterinarios y agricultores. Se traduce casi siempre por la muerte instantánea de los animales implicados (bovinos, caballos). En la actualidad, los centros especializados tienen

* En 1996 se han aislado de una *Myxobacteria*: *Sorangium cellulosum* sustancias que poseen un mecanismo de acción de este tipo. Estos productos, las epotilonas A y B, son macrólidos y se ha podido proponer para ellas algunos métodos de síntesis totales que han sido publicados. Cf. Höfle, G., Bedorf, N., Steinmetz, H., Schomburg, D., Gerth, K. y Reichenbach, H. (1996). Epotilona A y B –Novel 16-Membered Macrolides with Cytotoxic Activity: Isolation, Crystal Structure and Conformation in Solution, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 1567-1569. Más recientemente, se han reconocido iguales propiedades en un glicósido diterpénico, la eleuterobina (Lindel, T., Jensen, P.R., Fenical, V., Long, B.H., Casazza, A.M., Carboni, J. y Fairchild, C.R. (1997). Eleuterobin, a New Cytotoxin that Mimics Paclitaxel (Taxol) by stabilizing Microtubules, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8744-8745.

conocimiento sobre todo de intoxicaciones debidas a la ingestión de los pseudofrutos por los niños. Frecuentemente, la semilla (que contiene los principios tóxicos) se ingiere sin masticar o se escupe —su contenido es muy amargo—, lo que explica la escasez de casos graves. En caso de ingestión de «bayas», prácticamente todos los prescriptores recomiendan inducir el vómito y, si este es productivo, hospitalizar a la víctima.

La intoxicación por hojas (o semillas), se manifiesta por signos digestivos (náuseas, vómitos, dolores abdominales) y neurológicos (somnolencia, letargo), se caracteriza por hipotensión y trastornos del ritmo cardíaco: bradicardia a 25-30 latidos /min y arritmia ventricular, generalmente fatal en ausencia de una intervención inmediata en un servicio especializado. No existe tratamiento específico.

B. Grindelias, *Grindelia* spp., Asteraceae

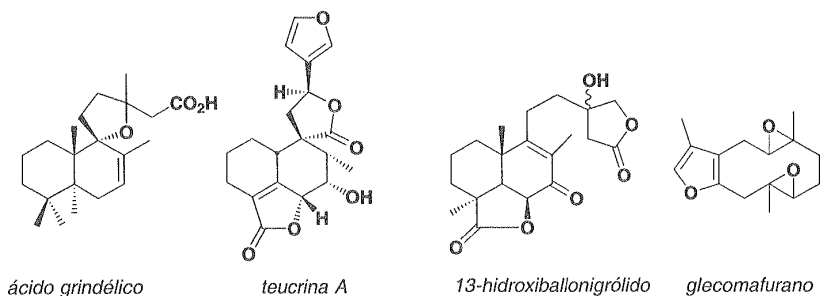
«La parte utilizada de la grindelia está constituida por la sumidad florida desecada de *G. robusta* Nutt., *G. squarrosa* (Pursh) Dunal., *G. humilis* Hook. & Arn., *G. camporum* Greene» (Ph. fsa, 10ª ed.).

Las grindelias officinales son plantas herbáceas de California que poseen hojas semiamplexicaules, rígidas, dentadas, lustrosas y que presentan, en la cara inferior, una red característica formada por los nervios secundarios. Las inflorescencias son capítulos heterógamos de color amarillo anaranjado, rodeados de un involucre de brácteas imbricadas, coriáceas y dotadas de espinas curvadas, lustrosas y cubiertas con pequeñas incrustaciones lenticulares de resina marrón.

La resina de las grindelias contiene mayoritariamente ácidos diterpénicos. Se han caracterizado el ácido grindélico y alrededor de otros veinte compuestos con esqueleto labdánico en las diferentes especies, que también producen sesquiterpenos. Se ha detectado así mismo la presencia de ácidos fenólicos, polífnos, flavonoles y saponósidos con genina de tipo oleanólido polihidroxilado.

La identificación de la droga se efectúa mediante un examen microscópico que permite observar entre otras cosas pelos secretores macizos y globulosos, pelos tectores pluricelulares, elementos rígidos con los bordes provistos de dientes agudos, granos de polen equinulados. Se completa comprobando la presencia de flavonoides (reacción de la cianidina) y la de diterpenos (anhídrido acético y ácido sulfúrico sobre un extracto de éter de petróleo). El ensayo comprende una CCF de los flavonoides (revelado a la luz ultravioleta) y de los diterpenos (revelado con vainillina sulfúrica) así como la valoración de las materias insolubles en hexano cuyo contenido debe ser como mínimo del 6%.

No se conoce la farmacología de los diterpenos de las grindelias. Se observa simplemente que el extracto (etanol al 80%) previene parcialmente el edema por carragenanos (rata, *per os*, 100-200 mg/kg). La actividad antibacteriana y antiinflamatoria del extracto fluido de *G. squarrosa* podría deberse a los compuestos fenólicos. Reputada como antitusiva y espasmolítica, la droga se utiliza tradicionalmente en el tratamiento sintomático de la tos [Note Expl., 1998]. La tintura y el extracto fluido forman parte de la composición de jarabes que asocian, en diversas formulaciones, marrubio, erísimo, niaulí, ipecacuana, bálsamo de Tolú, drosera, codetilina, codeína, etc.



C. Lamiaceae con diterpenos

Estudiaremos aquí diversas Lamiaceae poco utilizadas. Conocidas por contener diterpenos, no se ha podido demostrar su actividad. Nada permite relacionar las supuestas actividades con la presencia de este tipo de moléculas.

● TEUCRIOS, *Teucrium* spp., Lamiaceae

Diversas especies del género se utilizaron antiguamente como remedios populares. Especialmente la germandrina o encinilla, *T. chamaedrys* L., planta herbácea heliófila común en Francia en terrenos secos, excepto en ciertas regiones silíceas. Las sumidades floridas contienen triterpenos, flavonoides, aceite esencial y, sobre todo, diterpenos lactónicos de la serie del neoclerodano: teuflina, teucrininas A...F, G, teucvina, teuflidina, isoteuflidina. La composición en diterpenos depende estrechamente del origen geográfico.

La farmacología de la droga no se conoce. Por lo tanto, únicamente en base a la tradición la germandrina ha podido reivindicar las siguientes indicaciones: tratamiento sintomático de diarreas ligeras, coadyuvante en regímenes de adelgazamiento y, por vía tópica, en enjuagues para la higiene bucal. A principios de 1992, los centros de farmacovigilancia franceses detectaron varios casos de hepatitis agudas* como consecuencia de la administración de fitomedicamentos a base de germandrina: las correspondientes especialidades fueron retiradas del mercado y se prohibió la dispensación y venta de los preparados que contenían esta especie.

Las demás especies de teucrios han permanecido en la lista de las especies que pueden ser objeto de demanda de autorización de comercialización abreviada hasta finales de 1997, aunque no sean mejor conocidas que la anterior*. Estas especies, que ya no figuran en la *Note Explicative* de 1998, podrían reivindicar las siguientes indicaciones:

* Se han observado casos análogos en Canadá: Laliberté, L. y Villeneuve, J.-P. (1996). Hepatitis after the Use of Germander, a Herbal Remedy, *Can. Med. Assoc. J.*, **154**, 1689-1692.

** A pesar de que las infusiones de *T. polium* hayan sido, más recientemente, involucradas en un caso de hepatopatía severa; Mattei, A., Rucay, P., Samuel, D., Feray, C., Reynes, M. y Bismuth, H. (1995). Liver Transplantation for Severe Acute Liver Failure after Herbal Medicine (*Teucrium polium*) Administration, *J. Hepatol.*, **22**, 597.

- zamarrilla (*T. polium* L., parte aérea): utilizada tradicionalmente en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos y en estados neurotóxicos de adultos y niños, particularmente en casos de trastornos menores del sueño;
- maro (*T. marum* L., sumidad florida): con indicaciones idénticas que el marrubio blanco (ver a continuación).

Nota. Se ha demostrado experimentalmente que la necrosis hepática puede ser provocada por un extracto de germandrina enriquecido en diterpenos y que la administración previa de activadores o inhibidores del citocromo P₄₅₀ aumenta o disminuye la toxicidad: la previa activación de los furanoneoclerodanos parece que es indispensable para la acción tóxica. La responsabilidad directa de la toxicidad incumbe al ciclo furánico: la teucrina A es hepatotóxica pero la mezcla de las tetrahidroteucrininas (13R y 13S) se encuentra desprovista de toxicidad. Los diterpenos provocan la muerte rápida y masiva de las células por apoptosis aumentando el calcio intracelular y estimulando diversos enzimas calcio dependientes. Esta implicación del núcleo furánico no es sorprendente: la toxicidad de este heterociclo se conoce con precisión. Lo mismo ocurre con la del mentofurano, producto del metabolismo de la pulegona (ver pág. 541), o también el de la pulmonaria, de la perillacetona de *Perilla frutescens* L. (Lamiaceae): esta 1-[3-furil]-4-metilpentan-1-ona, es oxidada por el citocromo P450 originando un buten-dialdehído que reacciona muy rápidamente con las macromoléculas biológicas.

● MARRUBIO, *Marrubium vulgare* L., Lamiaceae

Esta especie es una planta herbácea vivaz bastante común en lugares incultos. Oficial a finales del siglo XIX, desde enero de 1989 es de nuevo objeto de una monografía en la Farmacopea francesa, (sumidades floridas desecadas). También se encuentra inscrita en la última edición (1990) de la BHP.

La identificación de la droga se realiza mediante examen morfológico (tallos sedosos, hojas irregularmente acanaladas con nerviación reticulada, verticilos multiflorales compactos y espaciados, cáliz con dientes en forma de anzuelo curvado) y microscópico (pelos tectores en candelabro) y caracterización de los taninos (reacción positiva con FeCl₃). La CCF permite observar los diferentes constituyentes que se revelan con vainillina sulfúrica.

El marrubio desde el punto de vista químico solo se conoce parcialmente: trazas de aceite esencial, numerosos flavonoides (O- y C-heterósidos de flavonas, lactato de flavona glucosilada) y diterpenos: la marrubiína, lactona labdánica mayoritaria (0,3-1%), se encuentra seguramente en forma de premarrubiína, su precursor furánico.

Se reconocen en la droga propiedades expectorantes y coleréticas pero se sabe muy poco desde el punto de vista farmacológico. El extracto etanólico es débilmente antiinflamatorio en rata y el ácido marrúbico, es decir el producto resultante de la apertura de la lactona de la marrubiína, es colerético en este animal.

En ausencia de datos clínico objetivos, los fitomedicamentos a base de marrubio se utilizan tradicionalmente en Francia, por vía oral, en el tratamiento sintomático de la tos y en afecciones bronquiales agudas benignas [Note Expl., 1998]. En Alemania, la

Comisión E menciona el efecto colerético del ácido marrúbico y conserva dos indicaciones para esta droga: pérdida del apetito y trastornos dispépsicos; obstrucción de vías respiratorias. Hay que indicar que no se dispone de ningún dato toxicológico y que la presencia de diterpenos furánicos debe inducir prudencia en la utilización de esta planta de la que, por otra parte, no se puede asegurar su verdadero interés. En Estados Unidos, la ausencia de propiedades demostradas para esta droga ha inducido a la FDA a prohibir su utilización en los productos OTC de acción antitensiva.

● MARRUBIO NEGRO (FÉTIDO), *Ballota nigra* L., Lamiaceae

Esta planta herbácea muy común en las escombreras y lugares incultos es muy polimorfa: *Flora Europea* cataloga seis subespecies en Europa dos de las cuales son frecuentes en nuestras regiones: subsp. *nigra* y subsp. *foetida* (Lam.) Hayek. Las hojas, blandas y tomentosas, desprenden olor a moho. Contienen flavonoides, glicósidos fenilpropánicos (verbascósido [= acteósido], forsitósido, etc.) y derivados labdánicos furánicos: el compuesto mayoritario de las muestras comerciales es el 13-hidroxiballo-nigrólido. Otros análisis han caracterizado, en muestras de orígenes diversos, ballotenol, 7-oxo-marrubiína (ballotinona), 7 α -acetoximarrubiína así como una estructura prefuránica, la preleosibirina.

La droga (sumidad florida) es reputada como antiespasmódica, calmante de los accesos de tos, sedante y ansiolítica. La experimentación animal ha confirmado sobre todo estas últimas actividades y productos como el verbascósido ejercen una actividad sedante en el ratón.

El marrubio negro, según la *Note Explicative* de 1998, y a pesar de los correspondientes datos clínicos, puede reivindicar las siguientes indicaciones (vía oral): utilizada tradicionalmente en el tratamiento sintomático de estados neurotóxicos de adultos y niños, particularmente en casos de trastornos menores del sueño y utilizada tradicionalmente en el tratamiento sintomático de la tos. No se dispone de ningún dato toxicológico y la posible presencia de labdanos furánicos debe inducir extrema prudencia en la utilización de esta planta de la que, por otra parte, no se puede asegurar su verdadero interés. (Las escasas informaciones conocidas señalan efectos secundarios de tipo fatiga*).

● HIEDRA TERRESTRE, *Glechoma hederacea* L., Lamiaceae

Como las anteriores, esta Lamiaceae es oficial (Ph. fsa, 10.^a ed.) y se encuentra inscrita en la lista de las especies contenidas en la *Note Explicative* de 1998. La química

* Durante la redacción de este capítulo, se publicó un caso de hepatitis fulminante que requirió un trasplante. La hepatitis, observada en Toulouse, ha sido atribuida a la prolongada administración de una especialidad que contenía valeriana, espino blanco, pasiflora, kola y *marrubio negro*. Cf.: Bagheri, H., Broué, P., Lacroix, I., Larrey, D., Olives, J.P., Vaysse, P., Ghisolfi, J. y Montastruc, J.L. (1998). Fulminant Hepatic Failure after Herbal Medicine Ingestion in Children, *Thérapie*, 53, 77-83.

de esta especie común, de tallos trepadores y hojas pequeñas cordiformes es poco conocida. ¿Contiene la droga marrubíina? esto es lo que puede deducirse por el ensayo prescrito por la Farmacopea, la cual precisa también que la reacción con cloruro férrico es positiva (taninos). Se ha detectado así mismo la presencia de flavonoides, sesquiterpenos (glecomafurano o glecomanólido, según el quimiotipo), ácido ursólico y aceite esencial con cetonas monoterpénicas —en las variedades olorosas—. También se ha aislado un ácido octadecadienoico hidroxilado activador de la adenilato ciclasa plaquetaria e inhibidor de la migración celular. La hiedra terrestre, cuyo extracto etanólico es débilmente antiinflamatorio sobre el edema por carragenanos (rata), se utiliza poco. En Francia, puede reivindicar idénticas indicaciones (tradicionales) a las del marrubio blanco.

Ningún dato clínico confirma la reputación de esta especie. No se conoce nada sobre su posible toxicidad en el hombre, pero se han dado casos de intoxicaciones mortales en animales (ej.: enfisema pulmonar en caballos).

● ESCUTELARIAS, *Scutellaria* spp., Lamiaceae

Ninguna escutelaria figura en la Farmacopea francesa ni en la lista de plantas anexionadas en el consejo a los fabricantes de 1990. En Europa, se utilizan sobre todo en el Reino Unido. Por otra parte, hay que señalar que los órganos aéreos desecados de *S. lateriflora* L., que fueron oficinales a principios de siglo en este país —así como en Estados Unidos—, se describen en la edición de 1983 de la BHP que le atribuye propiedades sedantes y anticonvulsivantes. En la República Popular China, las raíces de *S. baicalensis* Georgi son oficinales y constituyen, bajo la denominación de *huangqin*, una de las droga más utilizadas en el tratamiento de afecciones bacterianas de los sistemas respiratorio y gastrointestinal. Se utilizan también en Japón (*wogon*), normalmente en mezclas. Contienen, en cantidad muy variable, más de treinta flavonoides de los cuales muchos no tiene sustituyentes en el núcleo B o están sustituidos en C-2' o en C-2', C-6'. El compuesto mayoritario (12-17%) es una flavona, la baicalina, derivado *O*-glucuronilado en 7 de la baicaleína (= 5,6,7-trihidroxi flavona). La química de las demás especies es poco conocida.

Aquí no se mencionan estas especies más que en razón de la supuesta hepatotoxicidad que algunas observaciones recientes —inglesas, noruega, australiana, japonesa— le han achacado. Aunque es cierto que el género *Scutellaria* elabora diterpenos furánicos, se señala que en la mayoría de los casos de hepatopatías publicadas el remedio sospechoso era una mezcla compleja y que, normalmente, se carece de certeza sobre la identidad de la especie implicada y algunas especies del género pueden ser sustituidas por especies citadas anteriormente. Se conoce incluso que en el Reino Unido, en la década de los 80, se vendieron *Teucrium* con el nombre de escutelarias.

Aunque no se puede negar el carácter totalmente excepcional de estos accidentes, especialmente en Oriente, hay que recordar que en lo relacionado con la *S. lateriflora* ningún dato experimental justifica sus supuestas propiedades y por lo tanto su utilización con fines terapéuticos.

5. DROGAS CON DITERPENOS QUE PRESENTAN UN INTERÉS POTENCIAL

● COLEO, *Plectranthus barbatus* Andr. (*Coleus forskohlii*), Lamiaceae

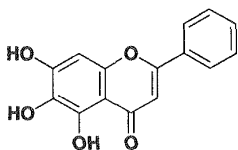
Esta especie de *Plectranthus* crece en las zonas templadas cálidas y subtropicales de la India, Birmania y Tailandia. Herbácea perenne con raíces fasciculadas carnosas, se cultiva en diversos Estados de la India como condimento. Contiene varios diterpenos cuyo esqueleto básico es el óxido de 11-oxo-manoil (= 8,13-epoxi-labd-14-en-11-ona). El constituyente principal es la forskolina, aislada inicialmente con el nombre de coleonol. Este compuesto ejerce una acción inotropa positiva sobre el miocardio, pero como disminuye la resistencia vascular periférica ejerce una acción antihipertensiva. La acción inotropa resulta de la estimulación de la adenilato ciclasa y el consecuente aumento del AMPc, activación de protein kinasas citoplasmáticas, disminución de la actividad Na-K-ATPásica de membrana y activación de los canales lentos de calcio. Estudios preliminares en el hombre han demostrado que la forskolina aumenta eficazmente la contractilidad miocárdica sin aumentar el consumo de oxígeno y que es vasodilatadora (disminución de las resistencias periféricas). Por otra parte, la forskolina posee propiedades broncodilatadoras que podrían ser interesantes para los asmáticos. Del mismo modo, es una molécula que disminuye de manera importante y duradera la presión intraocular. Se han sintetizado y sometido a estudios farmacológicos y clínicos análogos estructurales (ej.: NKH 477). En espera de estudios complementarios, la forskolina sigue siendo una herramienta interesante para el estudio bioquímico de la adenilato-ciclasa y las funciones del AMPc.

● ESTEVIA, *Stevia rebaudiana* Bertoni, Asteraceae

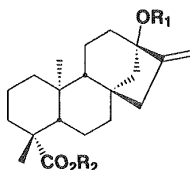
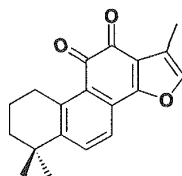
Esta hierba vivaz con hojas oblongas y dentadas y sabor azucarado es originaria de las zonas altas de Brasil y Paraguay; se ha introducido y se cultiva en numerosas regiones del globo, especialmente en Asia (Japón, Corea, Taiwán).

Las hojas contienen una serie de heterósidos formados a partir de un alcohol *ent*-kaurénico: esteviol (esteviósido*, rebaudiósidos, dulcósido). Puede representar hasta un 10% de la masa de la hoja. Se puede extraer con agua, reextraer con butanol y, generalmente, purificar por filtración sobre carbón y cristalizarlo. El esteviósido posee un poder edulcorante aproximadamente 200 veces más elevado que el de la sacarosa;

* Este tipo de estructura –que solamente se ha aislado de dos especies de *Stevia* de entre unas cien estudiadas– se ha caracterizado en una especie de *Rubus* (*R. suavissimus* S. Lee = *R. chingii* Hu, Rosaceae). Esta planta, cuyas hojas contienen más del 5% de un heterósido del esteviol, se utiliza tradicionalmente en China (Guangxi) para la preparación de bebidas «azucaradas»; cf. Ohtani, K., Aikawa, Y., Kasai, R., Chou, W.-H., Yamasaki, K. y Tanaka, O. (1992). Minor Diterpene Glycosides from Sweet Leaves of *Rubus suavissimus*, *Phytochemistry*, **31**, 1553-1559.



baicaleína


 $R_1 = \text{glu}(1 \rightarrow 2) \text{ glu},$
 $R_2 = \text{glu: esteviósido}$


tansinona II

parece carecer de toxicidad. La débil actividad antihormonal que había sido señalada no se ha podido constatar en posteriores experimentaciones. A pesar de todo, los puntos de interrogación continúan: la comprobación de actividad mutagénica de algunos metabolitos del esteviol originados *in vitro* por los microsomas hepáticos humanos, incita a profundizar en el estudio del metabolismo de este producto. Habitualmente utilizado en Japón, el esteviósido se comercializa así mismo en Brasil, Paraguay y otros países. Se puede asociar a la glicirricina. En Estados Unidos, no goza de la categoría de GRAS y permanece prohibido por la FDA (como aditivo, pero no como suplemento dietético). Tampoco figura en las listas de aditivos editadas por la Unión Europea.

● ***Salvia miltiorrhiza* Bunge, *Dan shen* (China), *Tan-jin* (Japón), Lamiaceae**

Las raíces de esta planta herbácea de flores púrpuras o violáceas agrupadas en espigas, constituyen un remedio tradicional de las medicinas orientales. Reputadas como sedantes, bactericidas, estimulantes circulatorias (estasis, edema), se utilizan, entre otros fines, en el tratamiento de ciertas afecciones cardíacas.

Su composición es bien conocida, al menos en lo que se refiere a los pigmentos que confieren a los órganos subterráneos su color pardo-rojizo. Estos son quinonas diterpénicas con esqueleto abietano. *Orto*-quinonas (tansinonas I y II-A, B, V, VI y derivados, criptotansinona, miltirona, miltiononas) y *para*-quinonas (isotansinonas, dansenxinkun A-C) que van acompañadas de derivados lactónicos. También se han aislado derivados fenólicos: litospermatos B de magnesio y de amonio/potasio (un dímero del ácido rosmarínico), ácidos salvianólico y rosmarínico, derivado benzofuránico aldehídico, etc.

Las quinonas de *Dan-shen* son antioxidantes y, muchas de ellas, bacteriostáticas y activas sobre diversos dermatofitos. Las tansinonas I y VI y la criptotansinona previenen los trastornos inducidos por isquemia del miocardio (corazón de rata aislado). En China, se ha ensayado clínicamente la tansinona II-A que se solubilizó por sulfonación, obteniéndose buenos resultados en el tratamiento de la angina de pecho. Experimentos en animal normal y urémico indican que los extractos de la droga pueden mejorar el funcionamiento renal (disminución de la uremia, aumento de la velocidad de filtración glomerular, de la excreción de urea y de creatinina). Esta actividad parece deberse al litospermato B e implica a las prostaglandinas. Este mismo compuesto, puro, ensayado sobre corazón de conejo isquémico-reperfundido, reduce eficazmente la lesión tisular.

6. PLANTAS TÓXICAS CON DITERPENOS: ÉSTERES DEL FORBOL, DEL INGENOL Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Diversas especies vegetales deben su toxicidad a ésteres diterpénicos de estructura compleja, tipo tigliano, ingenano o dafnano. Estos compuestos presentan una distribución restringida a dos familias, Thymelaeaceae y Euphorbiaceae.

En general, los contenidos son bajos y la composición es siempre muy compleja: las semillas de croton contienen 25 ésteres del forbol y del 4-desoxiforbol (R_1 , R_2 = acetato, tigolato, butirato, octanoato, decanoato, dodecanoato, etc.). La misma complejidad de composición se observa con los derivados de otros esqueletos (ej.: mono-, di- y triésteres del ingenol; ortoésteres de ácidos grasos y de dafnanos polihidroxilados [resiniferonol y derivados: huratoxina y compuestos relacionados], etc.).

Casi todas estas moléculas son tóxicas: purgantes violentos, provocan, por contacto con la piel o las mucosas, una reacción inflamatoria intensa; son también agentes cancerígenos. El compuesto más estudiado –y más activo– es el TPA (12-*O*-tetradecanoilforbol-13-acetato), uno de los inductores de tumores sobre la piel de ratón más poderosos de los conocidos. Por otra parte, estos ésteres desarrollan gran número de efectos celulares y bioquímicos que hacen de ellos herramientas de investigación biológica y farmacológica interesantes: entre otras actividades, el TPA activa la proteína-quinasa C sustituyendo al diacilglicerol endógeno.

● THYMELAEACEAE

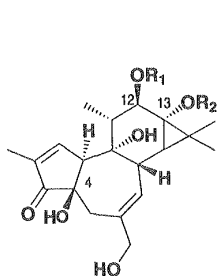
Esta pequeña familia heterogénea de unos cincuenta géneros está representada en nuestras regiones por una decena de especies repartidas en dos géneros: *Thymelaea* y *Daphne*.

Los *Daphne* indígenas son arbustos o subarbustos espontáneos y, algunos, cultivados con fines ornamentales. Las semillas y cortezas de las diferentes especies contienen diterpenos tóxicos.

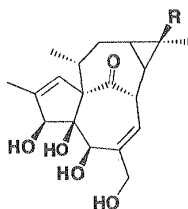
- *D. laureola* L. Conocida con el nombre de torvisco macho o laureola, esta especie es un subarbusto con tallos flexibles, común en los bosques. Las hojas persistentes y coriáceas poseen un limbo brillante en la cara superior y mate en la inferior. Las flores verdosas están agrupadas en pequeños racimos. Los frutos –drupas verdes posteriormente negras– se encuentran insertos en el centro de la roseta de hojas.

- *D. mezereum* L. Arbusto de 0,5 a 1,5 m, mezéreon o aureola hembra se cubre al inicio de la primavera de flores rosas y fuertemente perfumadas. Las hojas, lanceoladas, enteras, blandas y caducas se encuentran agrupadas en el extremo de las ramas y aparecen más tardíamente. Los frutos son drupas escarlatas con semilla verde y después parda, insertas debajo de la roseta de hojas. Especie de sotobosques, el mezéreon es bastante común en el este de Francia y en los macizos montañosos.

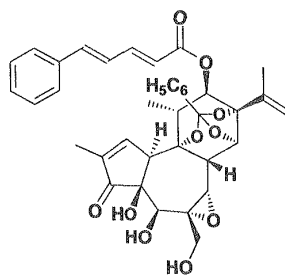
- Otras especies, de distribución más restringida, son también tóxicas: *D. gnidium* L. (torvisco) es un matorral del litoral de Charente y de la región mediterránea, con tallos erguidos y flores blancas; *D. cneorum* L., con tallos tumbados y flores rosas olorosas, es específica de los lindes de bosques en zonas montañosas.



ésteres del forbol
 R_1 = tetradecanoato
 R_2 = acetato: TPA



ingenol
 y 17-hidroxi-ingenol



mezereína

Los compuestos tóxicos son la dafnetoxina (cortezas) y la mecereína (semillas). El contacto de las cortezas con la piel o las mucosas origina una importante irritación*. La ingestión de los frutos (es el órgano más frecuentemente involucrado) desencadena una ulceración de las mucosas del tubo digestivo. Espasmos digestivos violentos, sialorrea, vómitos, ronquera, deglución difícil, diarreas, cefaleas, náuseas, síntomas neurológicos (convulsiones). El tratamiento principalmente es sintomático. Evacuación del tóxico, tratamiento de la inflamación de mucosas (astringentes), tratamiento de los síntomas neurológicos (barbitúricos).

● EUPHORBIAEAE

Se encuentran diterpenos tóxicos en 14 de los 300 géneros de que consta la familia: *Aleurites*, *Croton** (Crotonoideae), *Excoecaria*, *Euphorbia*, *Hippomane*, *Hura*, *Jatropha*, *Sapium* (Euphorbioideae), por citar sólo los más conocidos.

Los contenidos en compuestos tóxicos generalmente son muy bajos (0,05-0,1%). Todos son irritantes de piel y mucosas y su toxicidad por vía oral es importante, tanto en animales como en el hombre (ej.: agresividad del aceite de tung, aceite de uso in-

* Algunos autores citan que antiguamente los mendigos recurrían a estas especies vegetales para producirse enrojecimientos y pústulas con el fin de provocar la piedad de los transeúntes. Las intoxicaciones por los *Daphne* frecuentes cuando el torvisco se utilizaba con fines medicinales, (revulsivo (!), inductor de abscesos «de fijación»), son en la actualidad excepcionales, al menos en la bibliografía médica y toxicológica: no son raros —en niños— en regiones como el Franco-Condado (Pr. J. Vaquette, comunicación personal).

* Antiguamente se utilizaba el aceite de croton, *Croton tiglium* L. Este tóxico violento no se debe confundir con el croton ornamental, *Codiaeum variegatum* (L.) Blume var. *pictum* Muell. Arg., conocido por provocar (raramente) eczemas de contacto en profesionales.

dustrial proporcionado por *Aleurites**). Se ha mencionado la responsabilidad de estos diterpenos para explicar la elevada frecuencia de determinados cánceres en poblaciones del Caribe que consumen regularmente infusiones a base de hojas de *C. flavens* L. También se ha demostrado su capacidad para activar los virus implicados en los mecanismos de cancerogénesis (virus de Epstein-Barr).

Euforbias tóxicas

En nuestras regiones las euforbias son plantas herbáceas con hojas a veces reducidas o nulas, con inflorescencia en pseudanto (ciatos), con secreción lechosa. Segregan un látex irritante que contiene ésteres del ingenol y del 5-desoxi-ingenol y se conocen por sus violentas propiedades purgantes (ej.: tártago, *E. lathyris* L.), por su ictiotoxicidad (ej.: *E. helioscopia* L.), por su agresividad a nivel de la piel (hierba de las verrugas), por su capacidad para originar conjuntivitis graves (ej.: *E. esula* L.). En realidad, los ésteres diterpénicos tóxicos se encuentran en la mayoría de las euforbias indígenas, incluyendo las más comunes como *E. peplus* L.

Los accidentes debidos al contacto con la piel son los más frecuentes e implican, entre otros, a los jardineros: enrojecimiento, hinchazón y formación de vesículas son las principales manifestaciones observadas. La proyección del látex sobre el ojo requiere, después de abundante lavado, atención médica (antibioterapia local, antiinflamatoria), aunque, por regla general, la evolución es favorable en algunos días.

Las especies de euforbias cactiformes ornamentales son también muy agresivas (ej.: cactus-candelabro, *E. lactea* Haw.). Por el contrario se ha establecido claramente que las brácteas coloreadas de *Euphorbia pulcherrima* Willd. ex Klotzsch, no presentan ningún peligro especial. En el Caribe, se debe tener precaución sobre todo con el manzanillo (*Hippomane mancinella* L.): el contacto cutáneo con cualquier parte del árbol provoca dermatitis bulbosas severas, a veces purpúreas; la ingestión de los frutos induce lesiones labiales erosivas hemorrágicas y edemas faríngeos que pueden precisar traqueotomía.

● CASO PARTICULAR: MIELES TÓXICAS

Se han señalado en hospitales turcos casos de intoxicación, consecutivos a la ingestión de mieles elaboradas por enjambres que han libado rododendros. La toxicidad de los *Rhododendron* —así como la de otras Ericaceae (*Pieris*, *Kalmia*)— puede por otra parte, en circunstancias excepcionales, afectar a los animales (ej.: falta de alimentación debido a la nieve en zonas montañosas, animales en parques zoológicos) o, muy

* *Aleurites* spp.: especies asiáticas cuyas semillas proporcionan aceites secantes: aceite de Tung (o Toung, llamado leño de China), aceite de abasin (*A. fordii* Hemsl., *A. montana* Lour.). Recientemente se ha descrito un accidente debido a una confusión entre los frutos de *Aleurites* con las castañas. Cf. Lin, T.J., Hsu, C.I., Lee, K.H., Shiu, L.L. y Deng, J.F. (1996). Two Outbreaks of Acute Tung Nut (*Aleurites fordii*) Poisoning, *J. Toxicol. - Clin. Toxicol.*, **34**, 87-92.

raramente a los niños. El principio tóxico de estas especies es la grayanotoxina I (= acetilandromedol) que provoca náuseas, vómitos, hipotensión (50-60 mm Hg), bradicardia (25-50 latidos/min) y alteraciones del ritmo cardíaco, hormigueo en las extremidades, fatiga intensa, vértigos y pérdidas de conocimiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Alcaraz, M.J. et Rios, J. L. (1991). Pharmacology of Diterpenoids, in « Ecological Chemistry and Biochemistry of Plant Terpenoids », (Harborne, J.B. et Tomas-Barberan, F.A., eds.), p. 230-263, Clarendon Press, Oxford.
- Campos-Bedolla, P., Campos, M.G., Valencia-Sánchez, A., Ponce-Monter, H., Uribe, C. Orosuna, L. et Calderón, J. (1997). Effect of Kauranes from *Montanoa* spp. on Rat Uterus, *Phytother. Research*, **11**, 11-16.
- Hanson, J.R. (1998). Diterpenoids, *Nat. Prod. Rep.*, **15**, 93-106.
- Schütte, H.R. (1997). Secondary Plant Substances. Diterpenes, *Progress in Botany*, **58**, p. 255-277, Springer-Verlag, Berlin.
- Seaman, F., Bohlmann, F., Zdero, C. et Mabry, T.J. (1990). Diterpenes of Flowering Plants -Compositae (Asteraceae), Springer-Verlag, New York.
- Siebert, D.J. (1994). *Salvia divinorum* and Salvinorin A : New Pharmacologic Findings, *J. Ethnopharmacol.*, **43**, 53-56.
- Valdés, L.J. 111. (1994). *Salvia divinorum* and the Unique Diterpene Hallucinogen, Salvinorin (Divinorin) A, *J. Psychoactive Drugs*, **26**, 277-283.

Tejos

- Anonyme (1996). Docetaxel, *Drugs Fut.*, **21**, 544-553.
- Appendino, G. (1995). The Phytochemistry of the Yew Tree, *Nat. Prod. Rep.*, **12**, 349-360.
- Cragg, G.M., Schepartz, S.A., Suffness, M. et Grever, M.R. (1993). The Taxol Supply Crisis. New NCI Policies for Handling the Large-Scale Production of Novel Natural Product Anticancer and Anti-HIV agents, *J. Nat. Prod.*, **56**, 1657-1668.
- ElSohly, H.N., Croom, Jr. E.M., Kopycki, W.J., Joshi, A.S., ElSohly, M.A. et McChesney, J.D. (1995). Concentrations of Taxol and Related Taxanes in the Needles of Different *Taxus* Cultivars, *Phytochem. Analysis*, **6**, 149-156.
- Guéritte-Voegelein, F., Guénard, D., Dubois, J., Wahl, A. et Potier, P. (1994). Recherches chimique et biologique autour du Taxol ® (Paclitaxel) et du Taxotère ® (Docetaxel), nouveaux agents antitumoraux, *J. Pharm. Belg.*, **49**, 193-205.
- Hezari, M. et Croteau, R. (1997). Taxol Biosynthesis : an Update, *Planta Med.*, **63**, 291-295.
- Nikolaou, K.C., Dai, W.-M., et Guy, R.K. (1994). Chemistry and Biology of Taxol, *Angew. Chem. (Int. Ed. Engl.)*, **33**, 15-44.
- Rohr, J. (1997). Biosynthesis of Taxol, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 2190-2195.
- Stierle, A., Strobel, G. et Stierle, D. (1993). Taxol and Taxane Production of *Taxomyces andreanae*, an Endophytic Fungus of Pacific Yew, *Science*, **260**, 214-217.
- Strobel, G., Yang, X., Sears, J., Kramer, R., Sidhu, R.S. et Hess, W.M. (1996). Taxol from *Pestalotiopsis microspora*, an Endophytic Fungus of *Taxus wallichiana*, *Microbiology*, **142**, 435-440.
- van Ingen, G., Visser, R., Peltenburg, H., Van der Ark, A.M. et Voortman, M. (1992). Sudden Unexpected Death due to *Taxus* Poisoning. A Report of Five Cases, with Review of the Literature, *Forensic Sci. Int.*, **56**, 81-87.

Wall, M.E. et Wani, M.C. (1994). Taxol : Discovery to Clinic, in « Economic and Medicinal Plant Research », (Wagner, H. et Farnsworth, N.R., éd.), vol. 6, p. 299-322, Academic Pres, Londres.

Lamiaceae con diterpenos

Castot, A. et Larrey, D. (1992). Hépatites observées au cours d'un traitement par un médicament ou une tisane contenant de la germandrée petit-chêne, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **16**, 916-922.

Fau, D., Lekehal, M., Farrell, G., Moreau, A., Moulis, C., Feldmann, G., Haouzi, D. et Pessayre, D. (1997). Diterpenoids from Germander, an Herbal Medicine, induce Apoptosis in Isolated Rat Hepatocytes, *Gastroenterology*, **113**, 1334-1346.

Kouzi, S.A., McMurtry, R.J. et Nelson, S.D. (1994). Hepatotoxicity of Germander (*Teucrium chamaedrys* L.) and one of its Constituent Neoclerodane Diterpenes Teucrin A in the Mouse, *Chem. Res. Toxicol.*, **7**, 850-856.

Hussein, A.A., De la Torre, M.-C., Jimeno, M.L., Rodríguez, B., Bruno, M., Piozzi, F. et Servettaz, O. (1996). A Neo-clerodane Diterpenoid from *Scutellaria baicalensis*, *Phytochemistry*, **43**, 835-837.

Seidel, V., Bailleul, F., Libot, F. et Tillequin, F. (1997). A Phenylpropanoid Glycoside from *Ballota nigra*, *Phytochemistry*, **44**, 691-693.

Drogas que presentan un potencial interés

Fung, K.P., Zeng, L.H., Wu, J., Wong, H.N.C., Lee, C.M., Hon, P.M., Chang, H.M. et Wu, T.W. (1993). Demonstration of the Myocardial Salvage Effect of Lithospermic Acid B Isolated from the Aqueous Extract of *Salvia miltiorrhiza*, *Life Sciences*, **52**, 239-244.

Hanson, J.R. et De Oliveira, B.H. (1993). Stevioside and Related Sweet Diterpenoids Glycosides, *Nat. Prod. Rep.*, **10**, 301-309.

Hase, K., Kasimu, R., Basnet, P., Kadota, S. et Namba, T. (1997). Preventive Effect of Lithospermate B from *Salvia miltiorrhiza* on Experimental Hepatitis Induced by Carbon Tetrachloride or D-Galactosanone/Lipopolysaccharide, *Planta Med.*, **63**, 22-26.

Yokozawa, T., Lee, T.W., Chung, H.Y., Oura, H., Zhang, X.Y., Hattori, M., Nonaka, G.-I. et Nishioka, I. (1992). Haemodynamic Effects of Magnesium Lithospermate B in Rats with Renal Failure, *Phytother. Research*, **6**, 194-199.

Thymelaeaceae, Euphorbiaceae, Ericaceae

Appendino, G. et Szallasi, A. (1997). Euphorbium : Modern Research on its Active Principle, Resiniferatoxin, Revives an Ancient Medicine, *Life Science*, **60**, 681-696.

Brooks, G. et Evans, F.J. (1990). Toxic Hazards of Plants from the Families Euphorbiaceae and Thymelaeaceae, in « Poisonous Plant Contamination of Edible Plants », (AbdelFattah M. Rizk, éd.), p. 27-63, CRC Press, Boca Raton.

Pitts, J.F., Barker, N.H., Gibbons, D.C. et Jay, J.L. (1993). Manchineel Keratoconjunctivitis, *Br. J. Ophthalmol.*, **77**, 284-288.

Scott, I.U. et Karp, C.L. (1996). *Euphorbia* Sap Keratopathy : Four Cases and a Possible Pathogenic Mechanism, *Br. J. Ophthalmol.*, **80**, 823-826.

Sütlüpinar, N., Mat, A. et Satganoglu (1993). Poisoning by Toxic Honey in Turkey, *Arch. Toxicol.*, **67**, 148-150.

[illegible]

1000

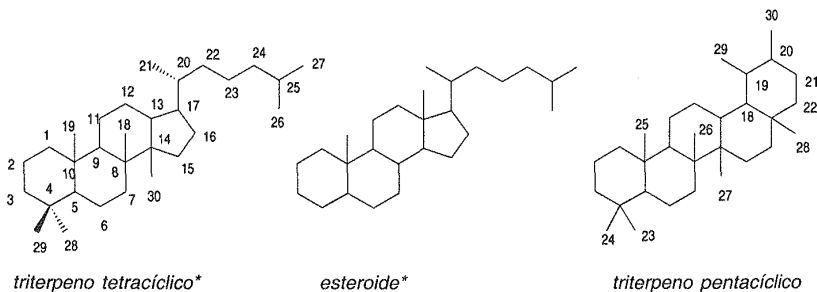
1.

100

Generalidades

Los triterpenos —4.000 compuestos basados en más de 40 esqueletos diferentes— son compuestos en C_{30} procedentes de la ciclación del 3*S*-2,3-epóxido-2,3-dihidroescualeno o, más raramente, del mismo escualeno. Casi siempre hidroxilados en 3 (debido a la apertura del epóxido), los triterpenos presentan una gran unidad estructural: las principales diferencias se deben a su configuración y van unidas a la conformación adoptada por el epoxiescualeno (o el escualeno) antes de la ciclación; el catión que se produce en esta ciclación, puede sufrir a continuación una serie de desplazamientos 1,2 de protones y de metilos que justifican la existencia de los diferentes esqueletos tetra- y pentacíclicos que caracterizan este grupo.

La unidad estructural también es muy marcada en los esteroides: compuestos tan diferentes en cuanto a sus propiedades como los fitosteroles, saponósidos, ecdisteroides, glicósidos cardiotónicos o alcalinas esteroídicas, tienen todos el mismo esqueleto básico.



*los carbonos en 24 se numeran como 24' y 24''

En una primera aproximación, se estima que no existen diferencias fundamentales entre triterpenos y esteroides, éstos últimos pueden ser considerados como triterpenos tetracíclicos que han perdido, como mínimo, tres metilos (por otra parte, la presencia de metilos en C-4 y C-14, es lo que, inicialmente sirvió para distinguir esteroides y triterpenos [OURISSON]). En realidad, hay que tener en cuenta su biosíntesis para separar los dos grupos: un producto como el cicloartenol (en C₃₀) debe ser considerado como un 4,4-dimetil-esterol (es un precursor de los esteroides) mientras que el eufol o los dammaranos (también en C₃₀) son triterpenos tetracíclicos. No siempre es fácil separar tan claramente los dos grupos: así por ejemplo, ¿dónde situar las cucurbitacinas?, ¿junto a los esteroides —ya que derivan del protostano— o, como la mayoría de los autores, en el grupo de los triterpenos tetracíclicos? Una obra publicada en 1991, cita los lanostanos en el capítulo de los triterpenoides y el lanosterol en el de los fitosteroides.

INTERÉS DE LOS TRITERPENOS Y DE LOS ESTEROIDES

El interés terapéutico y el empleo industrial de triterpenos y esteroides hace de ellos un grupo de metabolitos secundarios de gran importancia:

- interés de los heterósidos cardiotónicos, a los que ningún producto sintético ha podido todavía sustituir completamente;
- interés de las sapogeninas espirostánicas, del sitosterol o del estigmasterol que son materias primas muy útiles en procesos biotecnológicos. Siguen siendo indispensables para cubrir las necesidades de la industria farmacéutica en medicamentos esteroídicos (anticonceptivos, anabolizantes, antiinflamatorios);
- interés terapéutico de numerosas drogas con saponósidos utilizadas para la extracción de moléculas activas (escina, glicirricina), para la obtención de formas galénicas simples o preparados de fitoterapia;
- importancia económica del regaliz, edulcorante poco calorígeno, muy utilizado en las industrias agroalimentarias;
- importancia de los saponósidos en la medida en que su presencia puede disminuir de forma importante el valor nutritivo de forrajes (alfalfa) o conferir a las plantas de nuestro entorno cotidiano una toxicidad digna de tener en cuenta;
- potencialidades terapéuticas en los campos más diversos: citostáticos, antivirales, insecticidas, antiinflamatorios, molusquicidas, analgésicos.

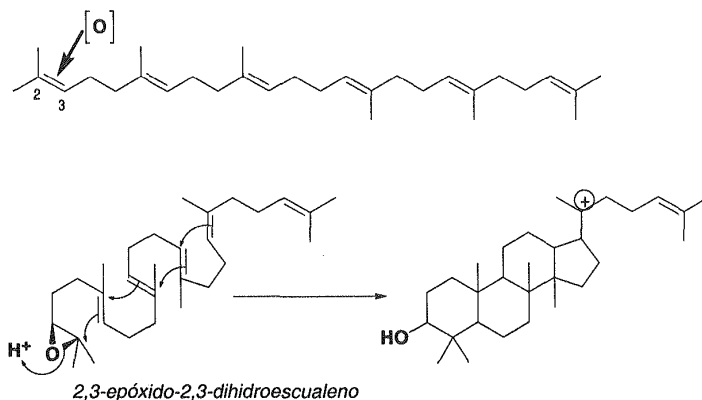
BIOSÍNTESIS DE TRITERPENOS Y ESTEROIDES

Si bien los esteroides de animales, hongos, algas y vegetales superiores son producto de un proceso común que conduce, *vía* mevalonato, del acetato al epoxiescualeno, un examen más cuidadoso muestra que posteriormente las vías biosintéticas divergen sensiblemente. El primer esteroide sintetizado por los animales y los hongos es el

lanosterol; éste se transforma a continuación en colesterol en la mayoría de los animales y en ergosterol en los hongos. En el caso de las eucariotas con capacidad fotosintética (Algas, Briofitas, Pteridofitas, Espermatofitas) todos los esteroides (fitosteroides, cardenólidos, espirostanos, solanidanos) son producto de la demetilación progresiva del cicloartenol y de la apertura de su ciclo 9 β -19-ciclopropánico. Estos organismos vegetales poseen además la capacidad de ciclar el epoxiescualeno en una conformación que dará lugar específicamente, tanto a los triterpenos tetracíclicos libres de los laticíferos de las Euphorbiaceae como a los saponósidos con genina triterpénica pentacíclica o a los triterpenos modificados de las Rutales (cuasinoides, meliacinas, limonoides).

Ciclación inicial

La apertura del epóxido inicia la ciclación. Para que ésta pueda tener lugar, el enzima de ciclación debe estabilizar la conformación del poliisopreno de tal manera que los imperativos estereoelectrónicos de la ciclación sean respetados. De la conformación inicial del epoxiescualeno sobre la superficie del enzima, depende la orientación de la biosíntesis hacia los esteroides y cucurbitacinas por una parte y hacia los triterpenos *stricto sensu* por otra:



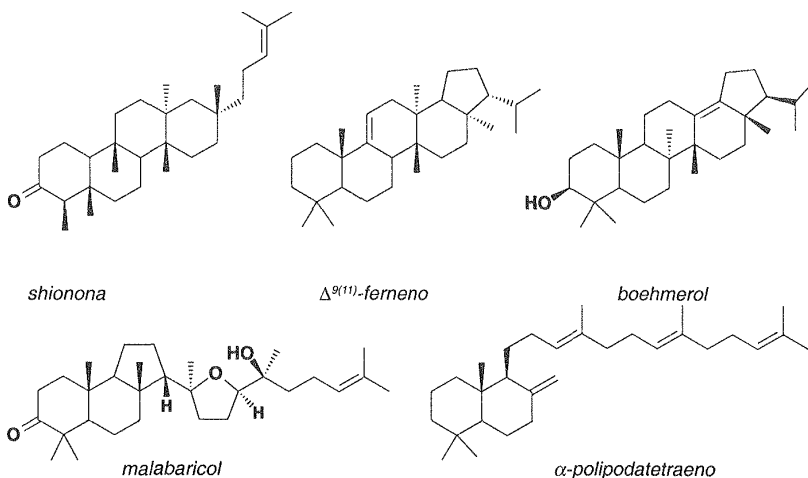
1. Si el epoxiescualeno se mantiene en una conformación silla-barca-silla-barca, la ciclación da lugar a un catión protostano precursor inmediato, por una serie de migraciones 1,2 de protones y de metilos, de los cicloartanos y de los cucurbitanos (estas migraciones son posibles por la disposición *trans*-antiparalela de los protones y metilos en C-17, C-13, C-14 y C-8);

2. Si el epoxiescualeno se mantiene en una conformación silla-silla-silla-barca, la ciclación da lugar a un catión dammarano (ver por ejemplo las geninas de los saponósidos del ginseng), que puede también reagruparse:

- bien por migraciones concertadas que llevan al tirucalol y al eufol, precursores de limonoides y cuasinoides,
- bien, y es el caso más frecuente, por formación de un ciclo suplementario lo que da lugar a los triterpenos pentacíclicos: oleananos, ursanos, lupanos, friedelanos, taraxastanos, etc.,
- bien, aunque es un caso marginal, formando compuestos tetracíclicos cuyo ciclo D es hexacíclico (bacaranos, shionanos);

3. Un caso un poco especial es el constituido por los triterpenos que carecen de hidroxilo en 3. Generalmente éstos proceden de la ciclación directa del escualeno: hopanos (característicos de los sedimentos naturales), fERNANOS (la conformación del precursor es de tipo silla-silla-silla-silla-barca);

4. Puede ocurrir que la ciclación no sea más que muy parcial (polipodatetraenos, malabaricanos) o por el contrario total, enteramente concertada (boehmerol, arborinol: silla-barca-silla-silla-barca) incluso iniciada por las dos extremidades del precursor (onoceranos). Igualmente se han descrito algunas estructuras no habituales (aldehídos en C₃₁ de los *Iris*), sobre todo en el reino animal (sifonales de los Espongiarios).

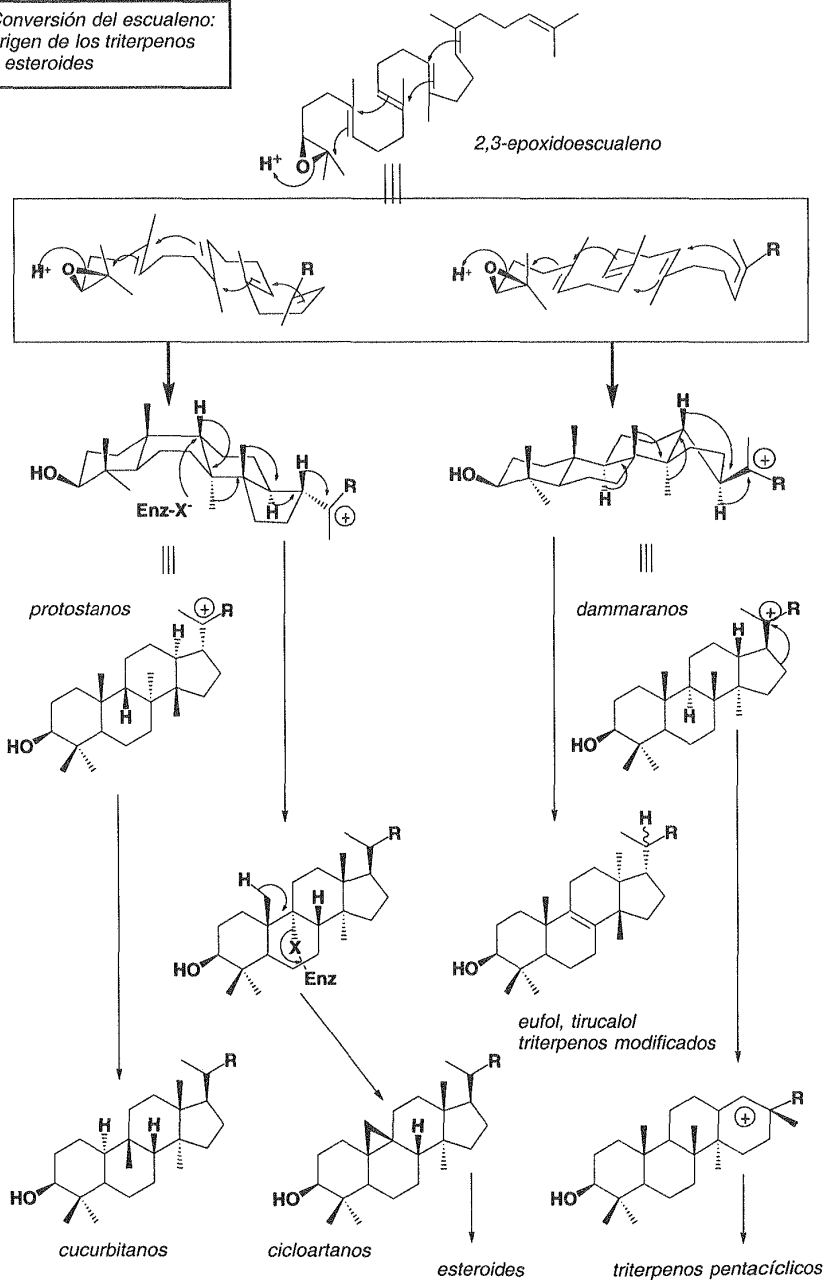


Triterpenos que resultan de otros tipos de ciclación

Formación de los esteroides

Como ya se ha dicho anteriormente, los animales y los hongos elaboran lanosterol –el reagrupamiento termina con la expulsión del protón en C-9– mientras que los vege-

Conversión del escualeno:
origen de los triterpenos
y esteroides

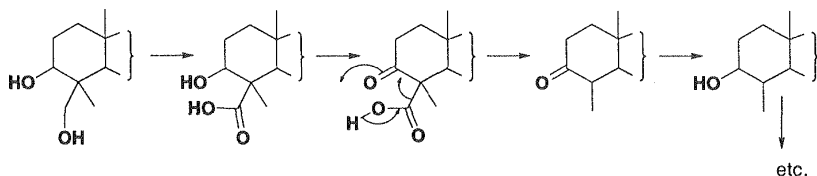




Citrullus colocynthis Arn.

tales elaboran cicloartenol: el reagrupamiento termina con la formación del ciclopropano, siendo probablemente la reacción enzimo-catalizada.

El paso de un esqueleto en C_{30} a un esqueleto en C_{27} o menor, es decir a los esteroides, implica al menos una demetilación progresiva en C-4 y C-14; se observa igualmente una ruptura del ciclopropano y un desplazamiento del doble enlace engendrado por esta ruptura. Los dos metilos en C-4 se pierden por una serie de oxidaciones ($CH_3 \rightarrow CH_2OH \rightarrow CHO \rightarrow CO_2H$) que finalizan con una decarboxilación. Una oxidación previa del hidroxilo en C-3 da lugar a un α -cetoácido, lo que facilita la decarboxilación final. El metilo en C-14 se elimina, después de la oxidación, en forma de ácido fórmico.



Principio de la eliminación de los metilos en 4

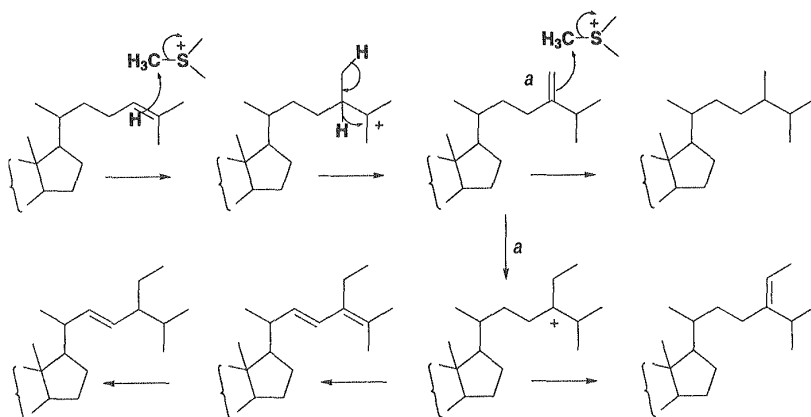
Aunque en los animales, la cadena lateral permanece intacta (colestano) o se fracciona (colanos en C_{24} , pregnanos en C_{21}) o incluso se elimina (androstanos en C_{19} , estranos en C_{18}) en los vegetales puede estar funcionalizada y ciclada (espirocetales, alcaminas, ecdisteroides), acortada (pregnanos) y funcionalizada (cardenólidos, conaninas) o —lo que es frecuente— poseer uno o dos carbonos suplementarios en forma de un grupo metilo (o metileno) o etilo (o etilideno) fijado en C-24. Esta característica de los *fitosteroles* en C_{28} o C_{29} de los vegetales superiores se encuentra igualmente en las algas (fucosterol), en los hongos (ergosterol) y en los organismos marinos.

La introducción del o de los carbonos suplementarios de la cadena lateral de los esteroides es el resultado de transmetilaciones que implican a la *S*-adenosilmetionina. La primera transmetilación precede generalmente a las demetilaciones en C-4 y C-14, la segunda normalmente es más tardía. Los 24-metilen y 24-etiliden esteroides pueden isomerizarse en 24-metil- y 24-etil- $\Delta^{24(25)}$ esteroides cuya reducción estereoespecífica conduce a los 24 α -alquilesteroides característicos de los vegetales: ej.: sitosterol (etilo) o campesterol (metilo).

Las demás posibilidades de evolución del núcleo esteroide, esquematizadas en la página 662, se expondrán posteriormente.

Formación de los triterpenos

Las directrices que conducen a la elaboración de los principales esqueletos triterpénicos se esquematizan en la tabla de la página siguiente. Aunque gran parte de las secuencias propuestas sean hipotéticas, sin embargo pueden llegar a ser plausibles



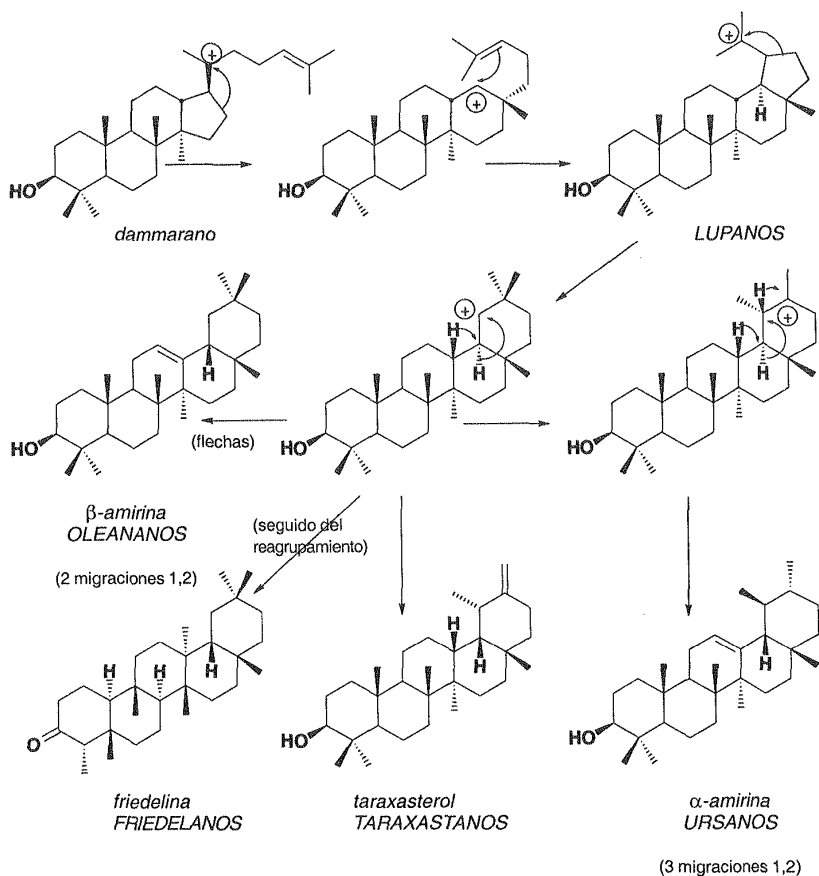
Ejemplos de modificaciones de la cadena lateral en 17 de los fitosteroles

dada la posibilidad de realizar algunas de las reacciones propuestas *in vitro* en medio ácido, biomiméticamente. Y además, se han realizado determinadas experiencias con elementos marcados –entre otras con acetato doblemente marcado con ^{13}C –: demuestran la validez de varios de los mecanismos propuestos.

Las modificaciones secundarias de los triterpenos son bastante limitadas, las más usuales son: hidroxilaciones suplementarias, insaturaciones, funcionalización de los metilos angulares y lactonizaciones (ver más adelante: saponósidos). Una excepción es la constituida por varias familias de Rutales (Rutaceae, Meliaceae, Simaroubaceae, Cneoraceae) que pueden modificar profundamente el esqueleto tetracíclico inicial: oxidación, apertura-reciclación, eliminación de la cadena, etc. (ver pág. 755 ss.).

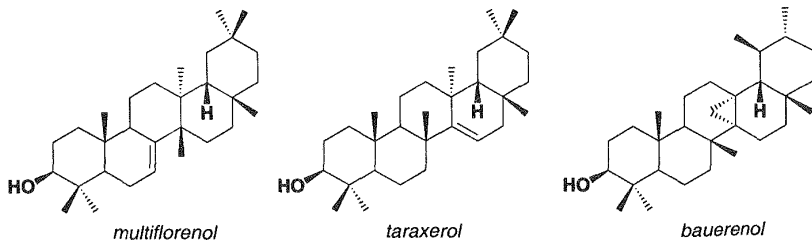
BIBLIOGRAFÍA

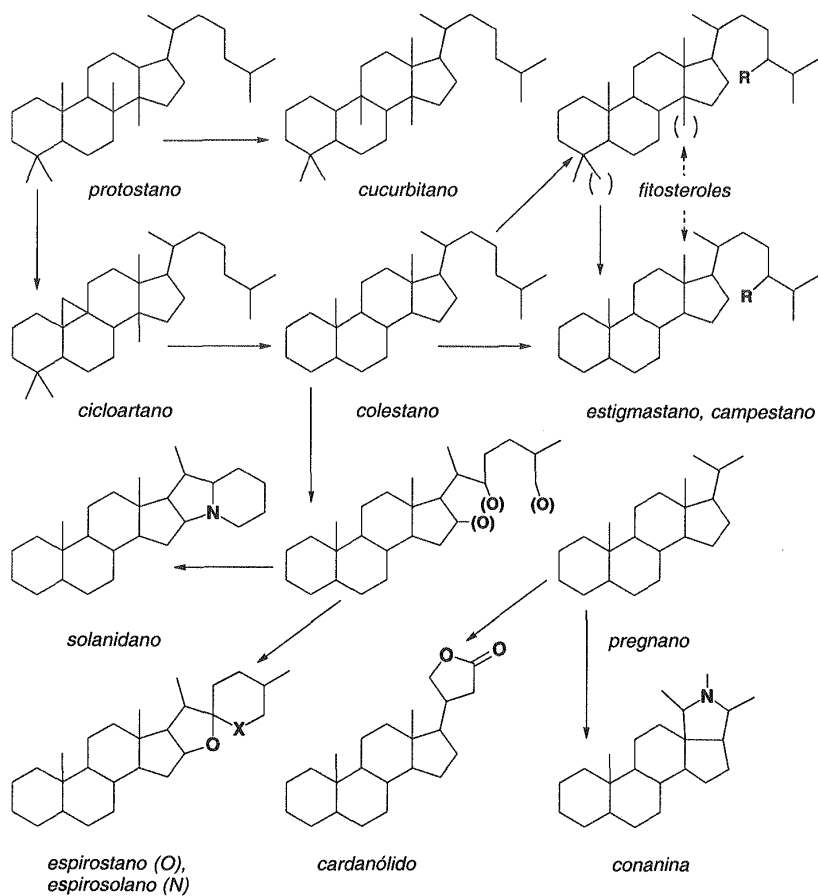
- Connolly, J.D. et Hill, R.A. (1996). Triterpenoids, *Nat. Prod. Rep.*, **13**, 151-169.
 Mahato, S.B., et Sen, S. (1997). Advances in Triterpenoids Research, 1990-1994, *Phytochemistry*, **44**, 1185-1236.
 John Goad, L. (1991). Phytosterols, in «Methods in Plant Biochemistry, vol. 7, Terpenoids», (Charlwood, B.V. et Banthorpe, D.V., eds.), p. 369-434, Academic Press, Londres.



Interconversiones en la serie de los
triterpenos pentacíclicos (ejemplos).

Otros ejemplos de triterpenos pentacíclicos

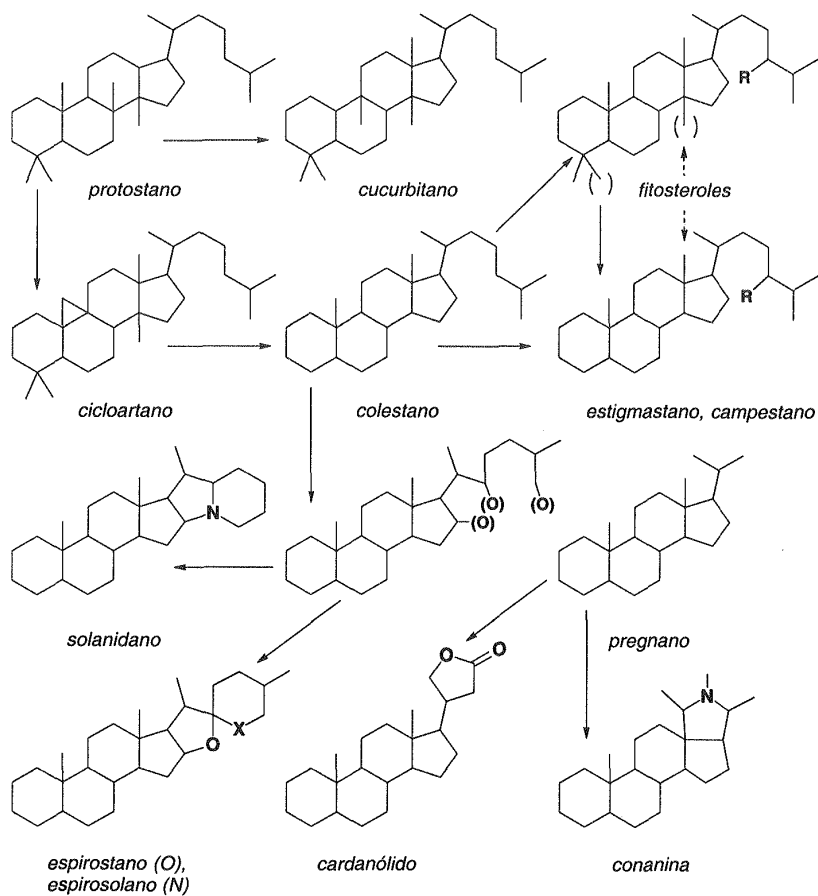




Principales encadenamientos esteroídicos
básicos encontrados en los vegetales

Saponósidos

1. Introducción	664
2. Estructura de los saponósidos	664
A. Estructura de las geninas	665
B. Estructura de los heterósidos	668
3. Extracción, caracterización, valoración	669
4. Propiedades biológicas y farmacológicas	673
5. Materias primas para la hemisíntesis de esteroides	676
A. Sapogeninas	677
B. Otras materias primas	679
C. Conversión de las materias primas en esteroides de interés terapéutico	680
6. Principales drogas con saponósidos	681
A. Drogas con saponósidos principalmente antiinflamatorios	681
regaliz	681
castaño de Indias	687
B. Drogas con saponósidos empleadas en flebología y proctología	689
rusco	689
ficaria	691
C. Drogas con saponósidos empleadas en el tratamiento de la tos	691
polígala	691
hiedra	693
primavera	695
D. Drogas con saponósidos empleadas en dermatología	696
hidrocotile	696
tepescohuite	697
maravilla o caléndula	697
E. Drogas con saponósidos «adaptógenos»	699
ginseng	699
eleuterococo	702



Principales encadenamientos esteroídicos
básicos encontrados en los vegetales

Saponósidos

1. Introducción	664
2. Estructura de los saponósidos	664
A. Estructura de las geninas	665
B. Estructura de los heterósidos	668
3. Extracción, caracterización, valoración	669
4. Propiedades biológicas y farmacológicas	673
5. Materias primas para la hemisíntesis de esteroides	676
A. Sapogeninas	677
B. Otras materias primas	679
C. Conversión de las materias primas en esteroides de interés terapéutico	680
6. Principales drogas con saponósidos	681
A. Drogas con saponósidos principalmente antiinflamatorios	681
regaliz	681
castaño de Indias	687
B. Drogas con saponósidos empleadas en flebología y proctología	689
rusco	689
ficaria	691
C. Drogas con saponósidos empleadas en el tratamiento de la tos	691
polígala	691
hiedra	693
primavera	695
D. Drogas con saponósidos empleadas en dermatología	696
hidrocotile	696
tepescohuite	697
maravilla o caléndula	697
E. Drogas con saponósidos «adaptógenos»	699
ginseng	699
eleuterococo	702

F. Drogas con saponósidos detergentes	703
palo de jabón	703
saponaria	705
gipsofilas	706
G. Otras drogas con saponósidos	706
<i>Chrysanthellum</i>	707
alfalfa	708
7. Bibliografía	709

1. INTRODUCCIÓN

Los saponósidos constituyen un amplio grupo de heterósidos muy frecuentes en los vegetales. Se caracterizan por sus propiedades tenso-activas: se disuelven en agua formando disoluciones espumosas. Por otra parte, la utilización multisecular de determinadas drogas que contienen saponósidos, se funda en su tenso-actividad: la saponaria (*Saponaria officinalis* L.) cuyo nombre deriva del latín *sapo*, *saponis* (jabón), y que ha constituido durante mucho tiempo en nuestras regiones un detergente de uso doméstico, al igual que en los trópicos los frutos de diferentes «jabones hindúes» (*sapo* + *India* → *Sapindus*): *S. saponaria* L., *S. marginatus* Willd. La mayor parte de los saponósidos poseen propiedades hemolíticas y son tóxicos para los animales de sangre fría, principalmente los peces. Al no ser comunes estas propiedades para todos los saponósidos, no se pueden incluir en una definición de estos compuestos: es preferible dar una descripción estructural, a falta de una definición química sencilla y no ambigua*.

Los saponósidos tienen interés tanto por su explotación industrial –algunos son materias primas para la hemisíntesis de moléculas medicamentosas esteroídicas– como por sus propiedades farmacológicas. La industria farmacéutica utiliza diversas drogas con saponósidos para la obtención de formas galénicas, otras poseen aplicaciones en fitoterapia. La industria cosmética emplea ampliamente sus propiedades detergentes.

2. ESTRUCTURA DE LOS SAPONÓSIDOS

Estructuralmente, los saponósidos se pueden clasificar en dos grupos según la naturaleza de su genina:

– saponósidos con genina esteroídica, se encuentran casi exclusivamente en Angiospermas Monocotiledóneas: Liliaceae (*Allium*, *Smilax*, *Asparagus*), Agavaceae (*Agave*, *Yucca*), Dioscoreaceae (*Dioscorea*). También se han encontrado en las Fabaceae (alholva), las Solanaceae (tabaco) o en las Scrophulariaceae (digitales);

* Además del problema planteado por el lugar donde situar los «alcaloides» esteroídicos, es necesario señalar –sin más precisiones y como lo hacen un poco a la ligera algunos autores– que los saponósidos son heterósidos con genina triterpénica o esteroídica lo que obligaría a considerar la mayoría de los esteroides vegetales como saponósidos... (lo que no es el caso, ej.: cardenólidos).

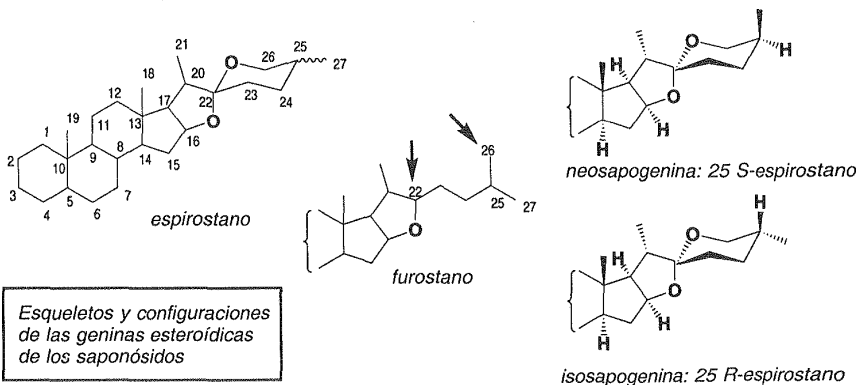
— saponósidos con genina triterpénica. Con mucho, los más numerosos, se encuentran en algunos animales marinos y en algunas Pteridofitas. Prácticamente inexistentes en Gimnospermas, se encuentran especialmente en Angiospermas Dicotiledóneas: Araliaceae, Caryophyllaceae, Cucurbitaceae, Fabales, Primulaceae, Ranunculaceae, Rosaceae, Sapindaceae, etc.

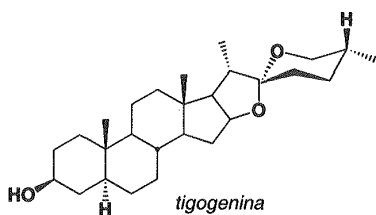
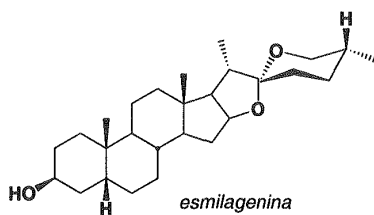
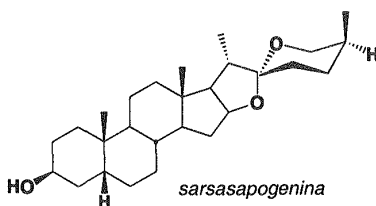
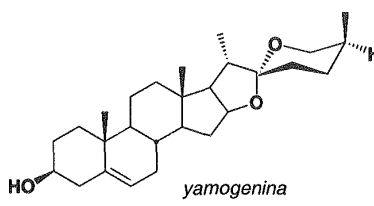
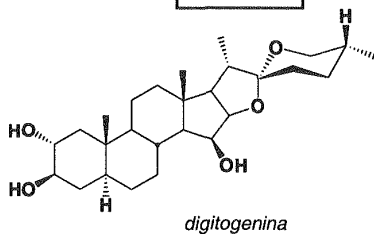
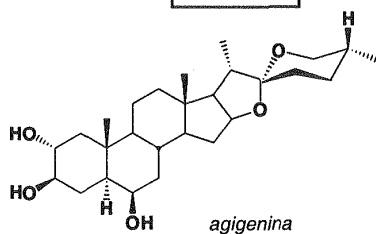
Hostettmann y Marston distinguen una tercera categoría de saponósidos, la de los heterósidos de aminos esteroídicas que para otros autores son alcaloides. Por supuesto, biogenéticamente no son más que pseudoalcaloides y, por sus propiedades, su comportamiento recuerda al de los saponósidos. Sin embargo, como el origen del átomo de nitrógeno los relaciona con otros derivados nitrogenados del metabolismo terpénico se ha acordado considerarlos como alcaloides (ej.: aconitina): por nuestra parte, los consideramos alcaloides (pág. 1039).

A. Estructura de las geninas

• *geninas esteroídicas*

Las geninas esteroídicas (*i.e.* las sapogeninas) poseen un esqueleto de 27 átomos de carbono que consta habitualmente de seis ciclos: los dos ciclos E (furánico) y F (piránico) son, formalmente, consecuencia de una cetalización intramolecular que tiene lugar después de la oxidación en C-16, C-22 y C-26 de un precursor colestánico. Habida cuenta de la naturaleza espiro del carbono C-22, normalmente se designa este esqueleto hexacíclico con el término de *espirostan*. En plantas frescas, no es raro que el hidroxilo en C-26 se encuentre unido a una osa, la estructura queda entonces pentacíclica: en este caso se habla de *furostano*. Este tipo de estructura no puede existir más que al estado heterosídico: la hidrólisis conduce espontáneamente a un derivado espiroestánico. Los heterósidos espiroestánicos se encuentran distribuidos principalmente en bulbos, raíces y semillas.



25 *R*, H-5 α 25 *R*, H-5 β 25 *S*, H-5 β 25 *S*, Δ -5,6

Las variaciones estructurales son limitadas:

— aunque el esqueleto hexacíclico lleva numerosos carbonos asimétricos, únicamente puede variar la configuración del carbono C-25, lo que determina la existencia de dos series: neosapogeninas (25-*S*, el metilo es axial) o isosapogeninas (25-*R*, el metilo es ecuatorial). La fusión de los ciclos B/C y C/D es siempre *trans*, la de los ciclos D y E es siempre *cis* y la configuración de los carbonos C-20 y C-22, respectivamente *S* y *R*, es también constante en las sapogeninas naturales;

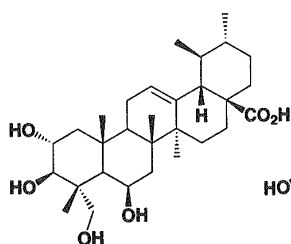
— el doble enlace en 5,6 puede conservarse (ej.: diosgenina) o reducirse, lo que induce la existencia de derivados con ciclos A/B fusionados en *trans* (H-5 α , ej.: tigogenina, digitogenina) o en *cis* (H-5 β , ej.: esmilagenina, sarsasapogenina);

— el hidroxilo situado en C-3 es constante pero otros carbonos pueden oxidarse: posibilidad de hidroxilación en C-1, C-2, C-5, C-6 y más raramente en C-17 o C-24 en las Liliaceae (agigenina, convalagenina, clorogenina, cepagenina), en C-2 y/o en C-15 en las Scrophulariaceae (gitogenina, digitogenina), o incluso en C-12 en el caso de las Agavaceae en las que esta oxidación se traduce normalmente por la existencia de un carbonilo (ej.: hecogenina, manogenina);

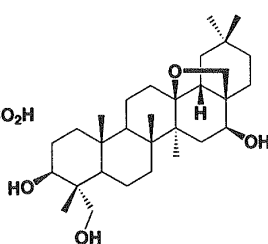
– muy excepcionalmente, puede existir una lactona (espirostan-26-onas, *Solanum*), una demetilación (18-norespirostanos, *Trillium*) o incluso la sulfatación de un hidroxilo de la genina.

• *geninas triterpénicas*

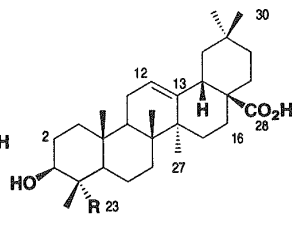
Las geninas triterpénicas de los saponósidos, como la mayoría de los triterpenoides, proceden de la ciclación del (3*S*)-2,3-epoxi-2,3-dihidroescualeno. Esta ciclación conduce en primer lugar a los dammaranos, moléculas tetracíclicas que existen al estado de heterósidos en drogas como el ginseng, o, cuando dicha ciclación implica una conformación diferente del precursor, a los cucurbitanos. Éstos, igualmente tetracíclicos, presentan una distribución restringida (principalmente Cucurbitaceae). Mucho más frecuentemente, el compuesto tetracíclico de tipo dammarano no es más que un intermediario que evoluciona hacia esqueletos pentacíclicos: oleananos, ursanos y lupanos que pueden ellos mismos sufrir algunos reagrupamientos como se ha detallado en el capítulo anterior (ver pág. 657, friedelanos, taraxastanos, glutinanos, etc.).



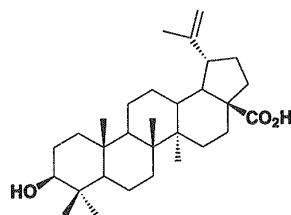
ácido madecásico



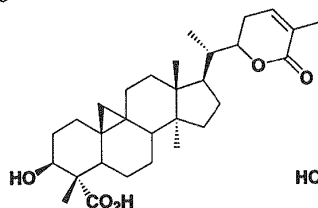
saikogenina F



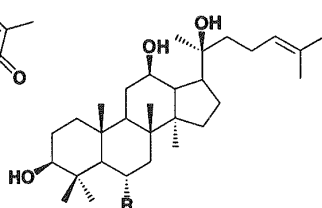
R = CH₃: ácido oleanólico
 R = CH₂OH: hederagenina
 R = CH₂OH, OH 2β, 16α: ácido poligalácico
 R = CHO: gipsogenina
 R = COOH, OH 2β: ácido medicagénico
 R = COOH, OH 2β, 27: presenegenina



ácido betulínico



abrusogenina



R = H: protopanaxadiol
 R = OH: protopanaxatriol

ejemplos de geninas
 triterpénicas

De hecho, las sapogeninas triterpénicas, con diferencia las más numerosas, son moléculas pentacíclicas: oleanano (se llaman también derivados de la β -amirina), ursano (se llaman también derivados de la α -amirina) y lupano son los tres esqueletos más comunes. Más del 50% de los saponósidos conocidos derivan del oleanano, sobre todo del ácido oleanólico y de la hederagenina.

Los elementos estructurales que caracterizan estas series son:

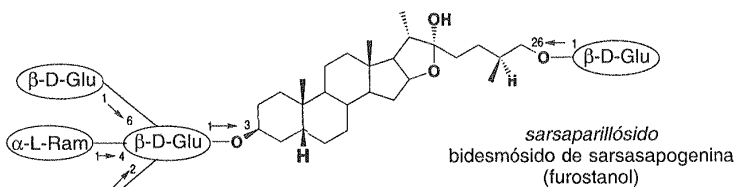
- la existencia habitual de una insaturación en C-12(13);
- la frecuente oxidación de los carbonos de los metilos en C-23 y C-28, así como en C-30 (hidroximetilo, aldehído o carboxilo);
- la oxidación de un número más o menos grande de carbonos cíclicos: C-2, C-7, C-11, C-15, C-16, C-21, C-22. No es rara la oxidación de uno de estos hidroxilos a cetona (sobre todo a nivel del C-11) y la polifuncionalización puede originar, por eterificación interna o lactonización, la formación de ciclos suplementarios. Este es el caso de los 13 β ,28-óxidos, aislados a menudo bajo la forma artificial de un 12-en-28-ol;
- puede ocurrir que la genina esté parcialmente esterificada, generalmente por ácidos alifáticos de pequeña masa molecular (escina de la semilla del castaño de Indias, teasaponina, ácidos ginémicos). A veces, la genina deriva del lanostano, del cicloartano (*Passiflora*, *Abrus*) o de un nortriterpeno.

B. Estructura de los heterósidos

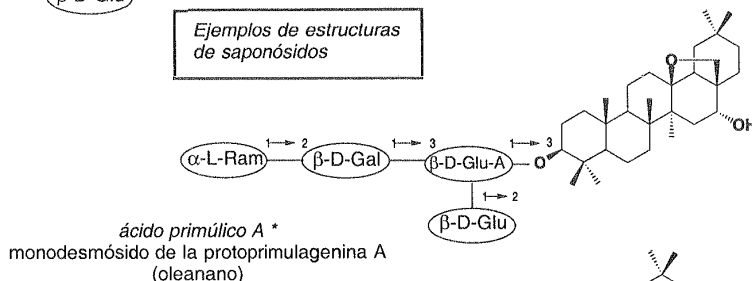
Las osas que constituyen los saponósidos son comunes: D-glucosa (Glu), D-galactosa (Gal), L-arabinosa (Ara), L-ramnosa (Ram), D-xilosa (Xil), D-fucosa (Fuc) y, al menos en los saponósidos triterpénicos, ácido D-glucurónico (Ác. Glu). Los aminoazúcares son excepcionales. El heterósido puede contener únicamente un azúcar y una genina pero esto no es lo más frecuente. Generalmente, la parte azucarada del heterósido está constituida por uno o dos oligósidos lineales o ramificados (o por una osa y un oligósido). La molécula puede contener hasta 11 osas (entre 3 y 5 es lo más común). Las osas y oligósidos pueden estar unidos a la genina por un enlace tipo éter o por un enlace tipo éster y, según que la molécula posea una o dos cadenas sacarídicas, se dice que se trata de un mono- o de un bidesmósido.

Monodesmósidos. La eterificación (*i.e.* la formación del enlace osídico) implica, clásicamente, la función reductora del oligósido y el hidroxilo secundario que se encuentra normalmente en posición C-3, tanto en los esteroides como en los triterpenoides: se habla entonces de *monodesmósido*.

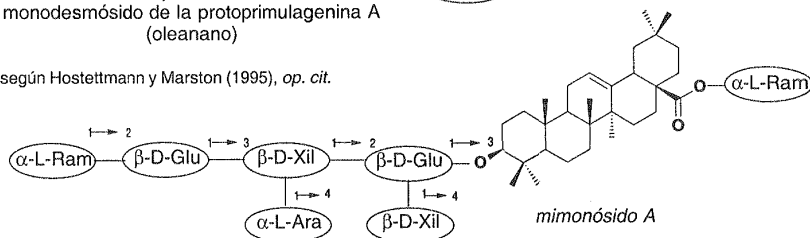
Bidesmósidos. Frecuentemente, la molécula lleva, además de la osa o del oligósido situado en C-5, una segunda cadena osídica unida a la genina por un enlace éster con el carboxilo en C-28 de las geninas triterpénicas: en este caso se habla de *bidesmósidos*. En el caso de los saponósidos con genina esteróidica, la segunda cadena osídica, cuando existe, eterifica el hidroxilo situado en el carbono C-26 (heterósidos de furostanoles). Los bidesmósidos son, con diferencia, los saponósidos más frecuentes. Fácilmente se convierten, por hidrólisis, en monodesmósidos.



Ejemplos de estructuras
de saponósidos



* según Hostettmann y Marston (1995), *op. cit.*



En algunos casos, las osas y los oligósidos unidos a la genina están acilados por pequeños ácidos alifáticos (C_2 a C_6) o por ácidos cinámicos (ej.: seneginas y onjisaponinas de las *Polygala* spp., solidagosaponinas). Estos ésteres forman, con los heterósidos de geninas aciladas mencionadas anteriormente, lo que a veces se denominan ésteres de saponinas.

Se conocen algunos tridesmósidos, así como bidesmósidos en los que las dos cadenas osídicas se encuentran unidas por una doble esterificación sobre un diácido (tubeimósido 1). Raramente, la molécula monodesmosídica, no es un heterósido (éter), sino un éster: en este caso se habla de acilglicósido monodesmosídico (ej.: asiaticósido). Otros ésteres contienen un triterpeno ácido cuyo carboxilo en C-28 está esterificado por una osa y el hidroxilo en C-3 por un ácido hexahidroxidifénico. Estos compuestos, aislados en un *Castanopsis* sp. ¿son saponósidos? Sin duda se encuentran más cerca que de los taninos hidrolizables. Otros ésteres triterpénicos de osas se encuentran esterificados, así mismo a nivel del C-3, por un secoiridoide o por ácido sulfúrico.

3. EXTRACCIÓN, CARACTERIZACIÓN, VALORACIÓN

La extracción y, sobre todo, la separación de los saponósidos son delicadas. Aunque generalmente se encuentran en cantidad importante en las plantas, están en forma de



Aesculus hippocastanum L.

mezclas complejas: la fuerte polaridad, la relativa fragilidad y las muy pequeñas diferencias estructurales entre los constituyentes de masa molecular elevada hacen que a menudo sea difícil y lento obtener una molécula pura, intacta. Además, estas moléculas cristalizan difícilmente, son higroscópicas y sólo raramente originan puntos de fusión netos y sin descomposición.

Extracción. Los saponósidos son solubles en agua y por tanto se pueden extraer con este disolvente, generalmente a ebullición. A pesar de esto, si el medio acuoso se presta a una liofilización posterior, también es favorable a la hidrólisis de los bidesmósidos y por ello normalmente es preferible recurrir a alcoholes (metanol, etanol) o a disoluciones hidrometanólicas tras una delipidación previa por éter de petróleo. Puede resultar útil, para inactivar las estearasas generalmente presentes en el material vegetal, realizar un tratamiento inicial apropiado (HCl diluido). Variando las proporciones de agua y metanol, pueden obtenerse específicamente mono- y bidesmósidos. Los disolventes polares al solubilizar numerosos compuestos, hacen que sea frecuente, después de la extracción inicial, realizar una partición entre agua y *n*-butanol; este último solubiliza los saponósidos que precipitan posteriormente por adición al medio de un disolvente como el éter etílico. Para enriquecer los extractos en saponósidos, puede ser útil recurrir a diálisis o a cromatografía de exclusión sobre gel.

Separación. La separación de los saponósidos se basa en la utilización de técnicas cromatográficas (columnas «abiertas», columnas base y media presión, CLAR, CCF-centrífuga, cromatografía flash) sobre soportes clásicos (sílice, alúmina, gel de dextranos reticulados) y también sobre fases químicamente ligadas, geles de polímeros porosos, resinas. También se utilizan técnicas de cromatografía en contracorriente, sobre todo la DCCC (= cromatografía en contracorriente de gota, técnica a lo largo de la cual los productos se reparten entre una fase móvil que se mueve en forma de gotas en tubos rellenos con una fase líquida, no miscible, estacionaria). En el caso de los saponósidos con genina ácida, son útiles las resinas intercambiadoras, excepto cuando los productos a separar no sean sensibles a las variaciones de pH.

Es excepcional que se pueda obtener un producto puro en una sola etapa: casi siempre, hay que recurrir a una sucesión de separaciones cromatográficas realizadas sobre diferentes soportes para poder llegar a un resultado adecuado.

Caracterización: índices. La capacidad que poseen los saponósidos de provocar la ruptura de las membranas de los eritrocitos, ha llevado a diversos autores a proponer detectar la presencia de saponósidos en una droga y su valoración, mediante la determinación del índice hemolítico. En general se determina la variación de la absorbancia del sobrenadante de una suspensión de hematíes tras la hemólisis por un saponósido o una droga con saponósidos. En este principio se basa el ensayo descrito por la Farmacopea europea (1.^a ed., 1971). Según ésta, el índice hemolítico es igual a $30.000 \times a/b$, siendo *a* y *b* respectivamente las cantidades (en g) de estándar y de sustancia ensayada necesarias para obtener la hemólisis completa. La actividad del estándar —mezcla de saponósidos extraídos de *Gypsophila paniculata* L.— es, por definición, de 30.000. La unidad es la cantidad en ml de sangre bovina diluida al 1/50 que se hidroliza

totalmente por un g de sustancia. El inconveniente de este método es doble: 1° pueden interferir sustancias tenso-activas que no sean saponósidos y, 2°, algunos saponósidos o no son o son poco hemolíticos (glicirricina, sarsaparillósido).

En Francia, la orden de 7-11-1996 (art. 3) mantiene en vigor la determinación del índice de espuma (Ph. fsa, 10ª ed., V.4.A). Este índice es «el grado de dilución de una decocción acuosa de la droga que, en determinadas condiciones, produce una espuma persistente». En la práctica este índice se determina sobre una decocción obtenida por ebullición prolongada (30 minutos) de 1 g de droga en 100 ml de agua. Se efectúa en una serie de tubos calibrados y con diluciones crecientes de la decocción. Se agitan los tubos: el índice de espuma es la dilución de droga en el tubo que produce una altura de espuma igual a 1 cm después de 15 minutos de reposo.

Caracterización: reacciones coloreadas. La caracterización de los saponósidos (y de las sapogeninas), necesaria para asegurar la identidad de las drogas y, en caso preciso, para controlar las etapas del proceso de separación, se puede efectuar por reacciones coloreadas. Aunque ninguna sea totalmente específica, no obstante se puede realizar una de las siguientes reacciones (lista no exhaustiva):

- con anhídrido acético en medio sulfúrico (reacción de Liebermann). Las coloraciones difieren según que la genina sea triterpénica (de rosa a rojo) o esteroidica (azul-verde);
- con vainillina, aldehído anísico y otros aldehídos aromáticos en un medio ácido mineral fuerte. Se forman productos intensamente coloreados que resultan sin duda de la reacción de los aldehídos con los productos de deshidratación de las geninas;
- con tricloruro de antimonio en medio anhídrido acético.

Caracterización: métodos cromatográficos. La CCF es un método de elección, especialmente en el control rutinario de la calidad de drogas con saponósidos. Las placas se revelan mediante las reacciones coloreadas mencionadas en el párrafo anterior (o con otras, ej.: sulfato de cerio [IV]). Un ejemplo de disolvente de desarrollo es: cloroformo-metanol-agua (65:35:10). La CLAR se utiliza cada vez más. Resulta especialmente interesante en la realización de controles de pureza y valoraciones (ver a continuación). Para establecer la composición de drogas poco o nada conocidas, la CLAR-EM es rica en posibilidades.

Valoración. La valoración puede ser colorimétrica, espectrofotométrica tras separación de los constituyentes por CCF y elución de las manchas o, más corrientemente, recurrir a la CLAR que es un buen método a pesar de las dificultades de detección de estas sustancias que no absorben más que raramente por encima de 210 nm (el anclaje de un cromóforo sobre la molécula puede ser un medio de resolver la dificultad; se puede también trabajar a $\lambda < 210$ nm, con disolventes adaptados).

Estudio estructural. El estudio estructural de los saponósidos se ha beneficiado mucho del desarrollo de la espectrometría de masas y de RMN: las técnicas de ionización suaves (por ejemplo el bombardeo por átomos rápidos del producto incorporado a una matriz, i.e. la FAB-MS) permiten determinar la masa molecular y la naturaleza y enca-

denamiento de los azúcares. La RMN de ^{13}C proporciona igualmente datos sobre la genina, sobre el modo de enlace, sobre el número de carbonos anoméricos (por tanto sobre el número de azúcares). En ciertos casos la RMN 2D, el análisis de las figuras de correlación obtenidas por aplicación de secuencias multi-impulsionales y el estudio de los acoplamientos homo- y heteronucleares de distancia larga, han permitido determinar una estructura compleja sin proceder a la hidrólisis. Sin embargo, dicha hidrólisis sigue practicándose normalmente junto a la utilización de métodos espectrales no degradantes: hidrólisis alcalina de los bidesmósidos, hidrólisis ácida (HCl) del enlace osídico de los monodesmósidos combinada con un estudio cromatográfico (CCF, CLAR) de los azúcares, hidrólisis después de permetilación, etc. (consultar tratados y publicaciones especializadas).

4. PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

Por regla general, los saponósidos son hemolíticos. Esta propiedad se atribuye a su interacción con los esteroides de la membrana eritrocitaria. La interacción induce un aumento de la permeabilidad de la membrana y un movimiento de iones: el sodio y el agua entran, el potasio sale, la membrana explota, permitiendo de este modo la salida de la hemoglobina. Los monodesmósidos son mucho más hemolíticos que los bidesmósidos y la actividad decrece conforme la cadena azucarada se alarga.

Parece razonable pensar que, *in vivo*, gran número de saponósidos aseguran la defensa del vegetal contra el ataque microbiano o fúngico: en el caso de la hiedra se ha demostrado que las hojas contienen un enzima capaz de hidrolizar la hederasaponina C -bidesmósido inactivo- en α -hederina, monodesmósido con potente actividad antibiótica. Se sabe también que la resistencia de la avena a la infección por determinados hongos se debe a la presencia de avenacinas, ésteres de monodesmósidos.

La actividad frente a los hongos se ha establecido perfectamente *in vitro*, tanto frente a especies fitopatógenas (saponósidos de la alfalfa) como frente a diversas *Candida* o dermatofitos (caso de los saponósidos de la hiedra o de la vara de oro). Salvo excepciones, esta actividad se debe a los monodesmósidos; es máxima cuando la molécula posee 4 ó 5 azúcares. Sin duda es consecuencia de la reacción del saponósido con los esteroides de membrana del microorganismo.

Prácticamente desprovistos de actividad antibacteriana, los saponósidos son a veces activos, *in vitro*, sobre virus (glicirricina, saponósidos de *Anagallis arvensis* L., o de caléndula, ciclamina).

No es raro que los saponósidos sean citotóxicos (α -hederina, astragalósido), incluso antitumorales *in vivo*: tubeimósido 1 de *Bolbostemma paniculatum* (Maxim.) Franquet (Cucurbitaceae), saponósidos de *Crocasmia* sp. (Iridaceae). Otras moléculas inhiben la formación de tumores inducidos (por benzantraceno/TPA, o el virus de Epstein-Barr/TPA).

De igual modo es bastante frecuente que estas moléculas tengan una fuerte actividad espermicida (desde hace algunos años, se ha procedido al ensayo de cremas para vía vaginal). La actividad se relaciona, con bastante lógica, con su efecto hemolítico.

En los homeotermos y por vía oral, la toxicidad de los saponósidos es generalmente baja* siendo sin duda su absorción moderada. No ocurre lo mismo cuando se administran por vía parenteral.

La toxicidad de los saponósidos sobre los animales de sangre fría se conoce desde la antigüedad: dicha toxicidad explica el empleo de determinadas drogas para pescar peces (*Serjania* [Sapindaceae], *Balanites* [Zygophyllaceae], *Schima* [Theaceae], etc.). Dosis próximas a 1-5 ppm son en general suficientes para hacer estallar los capilares bronquiales y, de este modo, interrumpir la respiración y el equilibrio osmótico. Desde hace algunos años la actividad de los saponósidos que merece mayor interés es la molusquicida. Esta actividad, a menudo muy importante (frecuentemente es del orden de 1 mg/l) se debe únicamente a los monodesmósidos. Ciertas moléculas son especialmente tóxicas frente a especies de los géneros *Biomphalaria* y *Bulinus* que son puntos de paso obligados del ciclo de los esquistosomas: por otra parte, los extractos de los frutos de *Phytolacca dodecandra* L'Hérit. (Phytolaccaceae) y de diversas Fabaceae (*Swartzia* sp., *Tetrapleura* sp.) se han ensayado en África con el fin de su posible utilización para desinfectar las aguas, como complemento de la quimioterapia de las esquistosomiasis. Entre otras condiciones, es preciso que la ictiotoxicidad de estos productos sea mínima y que se establezca su inocuidad en el hombre a corto y largo plazo.

Varias drogas conocidas y utilizadas por su efecto antiinflamatorio y antiedematoso deben estas propiedades a los saponósidos: esto ocurre con la raíz de regaliz y la semilla del castaño de Indias (*vide infra*), y también con drogas de la medicina tradicional china (*Bupleurum*** spp., Apiaceae) y con saponósidos tales como los que se han aislado de *Solidago virgaurea* L. (pág. 253), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (pág. 1063) o *Sanicula europaea* L. (Apiaceae). La actividad puede tener distintas causas (inhibición

* Señalemos que los saponósidos se consideran responsables (o corresponsables) de fotosensibilizaciones hepatógenas provocadas en los corderos por diversas especies pertenecientes a los géneros *Agave*, *Bracchiaria*, *Nartheicum*, *Panicum* o *Tribulus*. Las geninas (diosgenina, yamogenina), isomerizadas y glucuroconjugadas, cristalizan y obstruyen las vías biliares: se produce por tanto la retención de un metabolito de la clorofila con propiedades fotodinamizantes (y posiblemente hepatotóxicas), la filoeritrina. Cf. Fløyen, A. (1996). Do Steroidal Saponins have a Role in Hepatogenous Photosensitization Disease in Sheep? *Adv. Exp. Med. Biol.*, **405**, 395-404.

** **BUPLEURUM**, *B. chinense* DC., *B. scorzonrifolium* Willd., *B. falcatum* L., pero no *B. longiradiatum* Turcz., que es tóxica (oenantotoxina). El *Bupleurum* es una droga de primera importancia en las medicinas orientales, tanto en China (*chaihu*) como en Japón (*saiko*). La raíz, sedante, analgésica y antipirética se utiliza con frecuencia en el tratamiento de fiebres y hepatitis infecciosas. Forma parte de una asociación clásica de la medicina Kampo—el *sho-saiko-to*—que parece ser atrasa la aparición de hepatocarcinoma en pacientes cirróticos. Cf. Oka *et al.* (1995). Prospective Study of Chemoprevention of Hepatocellular Carcinoma with Sho-saiko-to, *Cancer*, **76**, 743-749.

La raíz contiene numerosos saponósidos las saikosaponinas A y D son farmacológicamente las más importantes. Estos saponósidos son fuco-glucósidos de la saikogenina F y de la saikogenina G, es decir éteres-13,28 de oleananos trihidroxilados 3 β , 16 β , 23 (saikogenina F) o 3 β , 16 α , 23 (saikogenina G).

Estos saponósidos son antiinflamatorios, inducen una actividad de tipo corticoide, son hipocolesterolemiantes y hepatoprotectores (CCl₄ y galactosamina).

de la degradación de corticoides, interferencia con el metabolismo de mediadores de la inflamación, etc.).

Muchas drogas con saponósidos se utilizan tradicionalmente por sus propiedades antitusivas y/o expectorantes. El leño de hiedra, los órganos subterráneos de la polígala, regaliz y primavera continúan empleándose con este fin, aunque el mecanismo de esta actividad siga estando mal explicado: ¿irritación local de las mucosas? Esta actividad irritante es la que se invoca para justificar la acción de algunas drogas sobre la eliminación renal de agua (pero muchas de ellas contienen también flavonoides, potasio y otras moléculas potencialmente activas).

Entre las posibles actividades de los saponósidos se señalarán finalmente:

- las propiedades analgésicas de los saponósidos de *Platycodon grandiflorum* DC. (Campanulaceae) o de diversos *Dianthus* (Caryophyllaceae);
- la influencia de los saponósidos de la alfalfa, soja o leño de Panamá sobre la absorción intestinal del colesterol: la disminuye formando complejos no reabsorbibles y, posiblemente, actuando indirectamente sobre la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol;
- la actividad inmunomoduladora: actividad mitógena *in vitro* de los saponósidos de *Mimosa tenuiflora*, interés de las quilayasaponinas posibles coadyuvantes de vacunas;
- la actividad citoprotectora de los ginsenósidos o de los saponósidos de los *Bupleurum* contra los efectos de agentes hepatotóxicos (CCl₄, galactosamina, en cultivos de hepatocitos).

Es necesario, después de esta enumeración incompleta, señalar que muchas de estas comprobaciones han sido realizadas *in vitro* o en condiciones especiales (e.g. con los ictiotóxicos o los molusquicidas). ¿Ocurre lo mismo *in vivo*? En la mayoría de los casos en los que se han realizado estudios en animal, se ha demostrado que la absorción intestinal de los heterósidos era muy escasa. Si la genina no es por sí misma farmacológicamente activa, la posibilidad de observar una actividad importante es pequeña. Esta escasa absorción intestinal presenta al menos una ventaja: permite que la toxicidad de estas moléculas, que son frecuentes en alimentación, sea despreciable.

Al margen del problema –muy poco estudiado– de la farmacocinética de los saponósidos, se puede pensar que su tenso-actividad module la absorción de otras moléculas, tanto se trate de constituyentes de la droga total (sinergias en fitoterapia) o de medicamentos (¿posibilidades de interacciones?); en este punto también, los datos de que se dispone son parciales.

Además de las posibilidades farmacológicas de los saponósidos, es preciso señalar que también interesan las propiedades edulcorantes, a veces intensas, que presentan algunos de ellos. Desde hace tiempo se conocen las del regaliz y de la glicirricina –ampliamente utilizadas en la formulación de bebidas o de productos de confitería– se conocen peor las de otros saponósidos: mogrósidos y siamenósido de los frutos –que se emplean en Japón– de *Siraitia grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey (Cucurbitaceae), abrusósidos de las hojas de jeriquití (= regaliz-liana = *Abrus precatorius* L. [Fabaceae]), periandrininas de las raíces del regaliz de Brasil (*Periandra dulcis* Mart. [Fabaceae]), ciclocariósidos y pterocariósidos de las hojas de *Pterocarya paliurus* Batal. (Juglanda-

ceae), osladina del rizoma del regaliz-helecho (*Polypodium glycyrrhiza* D. Eaton [Polypodiaceae]). Como la glicirricina, estos compuestos poseen un regusto que hace difícil su utilización como sustituto del azúcar. Sus estructuras muy diferentes plantean interesantes problemas de relaciones estructura/actividad. Otro tema tan interesante es el que plantean las curiosas propiedades de los ácidos gimnémicos de la *Gymnema** y de los dammaranos de las hojas del azufaifo y del árbol con racimos (*Ziziphus jujuba* Miller, *Hovenia dulcis* Thunb., [Rhamnaceae]): estas moléculas anulan la percepción del sabor azucarado.

5. MATERIAS PRIMAS PARA LA HEMISÍNTESIS DE ESTEROIDES

Las primeras hormonas utilizadas en terapéutica fueron extraídas de órganos animales (ovarios, testículos) o de orina, pero su bajo contenido imponía manipulaciones largas y costosas. En seguida los ácidos biliares resultaron más interesantes, después en 1939 se comprobó, en la Universidad del Estado de Pensilvania la presencia de una cantidad importante de un precursor —la diosgenina— en una dioscorea mejicana. La puesta a punto simultánea de un proceso de degradación de este precursor permitió el inicio de la producción industrial. El interés de este tipo de compuesto aumentó, desde 1949, por la posibilidad de hidroxilar específicamente la progesterona por vía microbiológica. Posteriormente, el catálogo de esteroides ha aumentado considerablemente y las necesidades no han cesado de crecer. En el momento actual, la mayor parte de los esteroides producidos por la industria farmacéutica y utilizados como anticonceptivos o en terapéutica (antiinflamatorios, andrógenos, estrógenos, progestágenos) se obtiene por hemisíntesis a partir de sustancias naturales: saponósidos, fitosteroles, colesterol, ácidos biliares. La síntesis total, larga y costosa, parece más bien reservada a ciertas series.

Aunque la diosgenina producida en México ha sido durante mucho tiempo la principal materia prima utilizada para la obtención de esteroides, las enormes variaciones de precio han hecho retroceder su consumo en provecho de otras fuentes, incluida la síntesis total. La llegada al mercado de otros productores de diosgenina (China) ha modificado de nuevo el equilibrio entre las diferentes fuentes posibles. Indicaremos a continuación las fuentes explotables, sin precisar su importancia respectiva pero haciendo hincapié

* **GYMNEMA.** *Gymnema sylvestre* (Retz.) R.Br. ex Schultes (Asclepiadaceae) es una liana tropical (India, China) cuyas hojas considera la medicina ayurvédica como antidiabéticas (esto parece estar confirmado por estudios en roedores y observaciones en humanos). Estas hojas tienen la propiedad de suprimir el gusto azucarado de la sacarosa o de la sacarina. Deben esta actividad especial a una mezcla compleja de saponósidos, glicósidos de un estereoisómero en C-4 y C-16 de la escina, la gimnagenina. La hoja contiene también un polipéptido compuesto por 35 aminoácidos (la gurmarina) que interfiere la percepción del sabor azucarado en la rata pero que no tiene efecto en el hombre. La *Gymnema* no ha sido sometida a estudios en profundidad y no se utiliza en terapéutica. Sin embargo se encuentra incorporada con bastante frecuencia —sobre todo en Japón y Estados Unidos— en productos (infusiones, cápsulas, etc.) que pueden ser capaces de ayudar en el control del aumento de peso. Cf.: Suttisri, R., Lee, I.-S. y Kinghorn, A.D. (1995). Plant-derived Triterpenoid Sweetness Inhibitors, *J. Ethnopharmacol.*, **47**, 9-26.

en que los esteroides de los insaponificables (ej.: estigmasterol del aceite de soja) ocupan una posición predominante. (Pero esto que es válido para una gran empresa norteamericana no lo es en la República Popular China: Norteamérica da prioridad al estigmasterol y China a las dioscoreas o a la tigogenina de algunos *Agave* spp. [Agavaceae]).

A. Sapogeninas

Las primeras moléculas explotadas han sido las sapogeninas. Las más interesantes son la diosgenina –que todavía se utiliza–, hecogenina, esmilagenina y sarsapogenina.

Fuentes de diosgenina

● DIOSCOREAS, *Dioscorea* spp., Dioscoreaceae

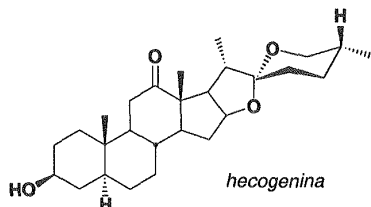
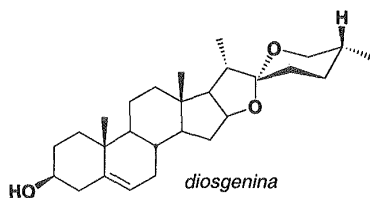
El género *Dioscorea* comprende alrededor de 600 especies, generalmente tropicales. Las dioscoreas son plantas herbáceas con tallos volubles, vivaces por sus raíces tuberizadas a veces voluminosas, poseen hojas acorazonadas y acuminadas. Las flores son pequeñas, unisexuadas y trímeras.

La mayoría de las especies poseen un tubérculo amilífero: *D. batatas* Decne., *D. esculenta* (Lour.) Burkill, *D. alata* L. y otras especies constituyen los ñames, ampliamente consumidos (tras su cocción) en las regiones tropicales del globo. Algunas especies contienen alcaloides procedentes del metabolismo del ácido nicotínico. Muchas contienen una cantidad variable de saponósidos con genina esteroídica. Únicamente pueden presentar interés industrial las que tienen un contenido en saponósidos superior al 2%. Se pueden utilizar especies de América Central: *D. composita* Hemsl., *D. floribunda* M. Martens. & Galeotti, *D. mexicana* Gill., *D. spiculiflora* Hemsl. así como especies indias (*D. deltoidea* Wall.) y especies chinas (*D. zingiberensis* C.H. Wright, *D. panthaica* Prai & Burk.).

Se pueden recolectar tubérculos silvestres pero esta recolección está muy reglamentada y es totalmente insuficiente. El cultivo de las dioscoreas no es particularmente difícil: necesita un suelo limpio, bien drenado y, teniendo en cuenta el carácter de lianas de estas especies, soportes adaptados (bambúes, enrejados metálicos). Los tubérculos alcanzan un tamaño suficiente para su recolección después de dos o tres años. La recolección tiene lugar a la caída de las hojas. El rendimiento medio en el caso de *D. floribunda* es de 16-18 toneladas de tubérculos por hectárea, es decir alrededor de 500 kg de diosgenina.

Extracción de la diosgenina

En los tubérculos, la diosgenina se encuentra en forma de dioscina y/o de heterósidos semejantes (gracilina), triósidos que contienen dos moléculas de L-ramnosa y una de D-glucosa (dioscina) o dos moléculas de D-glucosa y una de L-ramnosa (gracilina),



respectivamente. Algunas especies contienen heterósidos con la genina un poco diferente (ej.: coletísidos, heterósidos de la yamogenina o neodiosgenina).

El proceso extractivo comienza habitualmente por un tratamiento en medio ácido mineral que provoca la hidrólisis de los heterósidos. Después de filtrar, la fracción insoluble se neutraliza, lava y trata con un disolvente apolar (ej.: éter de petróleo, tolueno) que extrae la diosgenina. En otro procedimiento, previamente a la hidrólisis ácida, se efectúa una fermentación de los tubérculos frescos durante 48 a 72 horas y se desecan. Después de la hidrólisis ácida, las condiciones serán las adecuadas para que se evite la formación de un dieno 3(4), 5(6) por deshidratación.

Otras posibles fuentes de diosgenina

Diversas especies vegetales podrían, en un contexto económico apropiado, llegar a ser fuentes de materias primas utilizables en la industria de los esteroides.

Es el caso de una Zingiberaceae de la India, *Costus speciosus* (Koenig) Smith, o el de los frutos de una Zygophyllaceae (*Balanites aegyptica* (L.) Delile), y sobre todo el de la alholva (*Trigonella faenum graecum* L., Fabaceae) que, además del importante contenido en sus semillas de saponósidos con genina esteroídica, presenta la ventaja de tener un ciclo de cultivo corto que se presta a un cultivo anual combinado (ej.: maíz – alholva). Contiene también otros constituyentes (proteínas, lípidos) que podrían tener valor, siempre que el proceso de recuperación de los saponósidos no los degrade (extracción por hidrólisis de las semillas desprovistas de lípidos).

Fuentes de hecogenina

● ÁGAVES,

Agave sisalana Perrine, *A. fourcroydes* Lemaire, Agavaceae

La hecogenina es una genina que se diferencia de la diosgenina por la ausencia de insaturación en 5(6) y la presencia de un grupo oxo en C-12. Por otra parte, esta oxidación del núcleo C ha contribuido al interés por esta genina ya que facilita el acceso a moléculas esteroídicas sustituidas en C-11. La molécula se encuentra –en forma de heterósido– en las hojas de los ágaves, plantas con hojas generalmente espinosas, carnosas, dispuestas en manojos y un gran escape floral que aparece al cabo de varios años. En

general, la planta no sobrevive a la floración. Los ágaves para la obtención de fibras (sisal) se cultivan principalmente en África del este (Tanzania, Kenia). Los «zumos» obtenidos a partir de las hojas cuando se descortezan, lo que permite separar el sisal, se someten a una fermentación prolongada y posteriormente a un tratamiento a presión que finaliza la hidrólisis. Los posos insolubles se filtran y desecan: contienen hecogenina y las demás geninas que normalmente se encuentran en este tipo de materia prima (tigogenina). La hecogenina no parece tener interés económico en los países occidentales.

Fuentes de esmilagenina y de sarsasapogenina

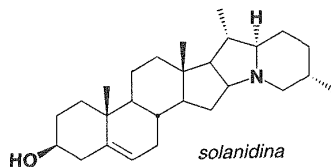
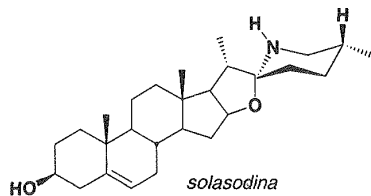
Estas geninas forman parte de los saponósidos que se encuentran (1-3%) en las raíces de diversas especies del género *Smilax* (Liliaceae). Las principales especies utilizadas provienen de América central (*S. aristolochiaefolia* Miller, *S. regelii* Killib & Morton) o del norte de América del Sur (*S. febrifuga* Kunth.). Se encuentran saponósidos del mismo tipo en diversas especies del género *Yucca*, Liliaceae de América central y del sur de Estados Unidos que parecen desprovistas de interés desde el punto de vista económico.

B. Otras materias primas

Esteroles. La fuente principal de fitosteroles explotada en la actualidad es el insaponificable del aceite de soja (*Glycine soja* Siebold & Zucc., Fabaceae). Este subproducto contiene estigmasterol y sitosterol. Tras su extracción y purificación, estos esteroides se transforman por vía microbiológica en esteroides de interés farmacéutico: la eliminación de la cadena lateral conduce directamente a derivados androstánicos.

Otras fuentes de esteroides, si es necesario, pueden ser explotadas: aceite de semilla de algodón (el sitosterol es aquí ampliamente mayoritario), *tall-oil* (residuo del tratamiento alcalino de maderas resinosas para la obtención de pasta de papel), materias ceras de la caña de azúcar.

Alcaloides esteroídicos de tipo espirosolano. Estos glucoalcaloides esteroídicos son característicos de las Solanaceae, principalmente del género *Solanum*. Se conocen dos grupos. El primero, el de los espirosolanos, se encuentra estructuralmente muy próximo a los saponósidos de tipo diosgenina: núcleo de 27 átomos de carbono hexacíclico, encadenamiento espiroaminocetálico (el átomo de oxígeno está reemplaza-



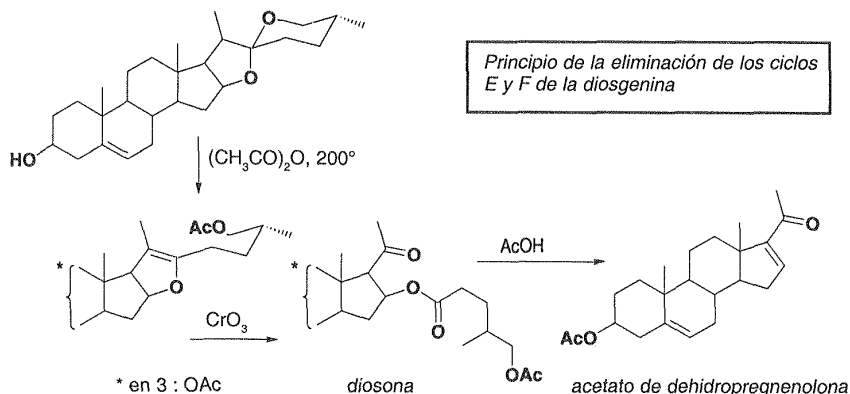
zado por un átomo de nitrógeno; por otra parte no es raro que la misma planta contenga simultáneamente saponósidos espirostánicos y espirosolanos). La solasodina (genina de la solasonina) es el equivalente nitrogenado de la diosgenina. En los alcaloides del segundo grupo, el de los solanidanos, el átomo de nitrógeno se encuentra incluido en un núcleo indolizidínico (ej.: solanidina, genina de la solanina).

Como los saponósidos, estos compuestos pueden constituir una materia prima interesante para la hemisíntesis de esteroides. Las especies que pueden ser explotadas pertenecen al género *Solanum*: *S. aviculare* Forst. (hoja), *S. laciniatum* Ait. y *S. khasianum* Clarke (fruto). La extracción de este tipo de compuestos tiene en cuenta a la vez su carácter heterosídico (extracción alcohólica) y su carácter alcaloídico: insolubilización de la genina por alcalinización.

Otros compuestos esteroídicos: materias primas de origen animal. Se dispone de dos fuentes: la bilis de los animales de carnicería para los ácidos biliares de C₂₄, (ácido cólico, ácido desoxicólico) y las grasas de estos mismos animales para el colesterol.

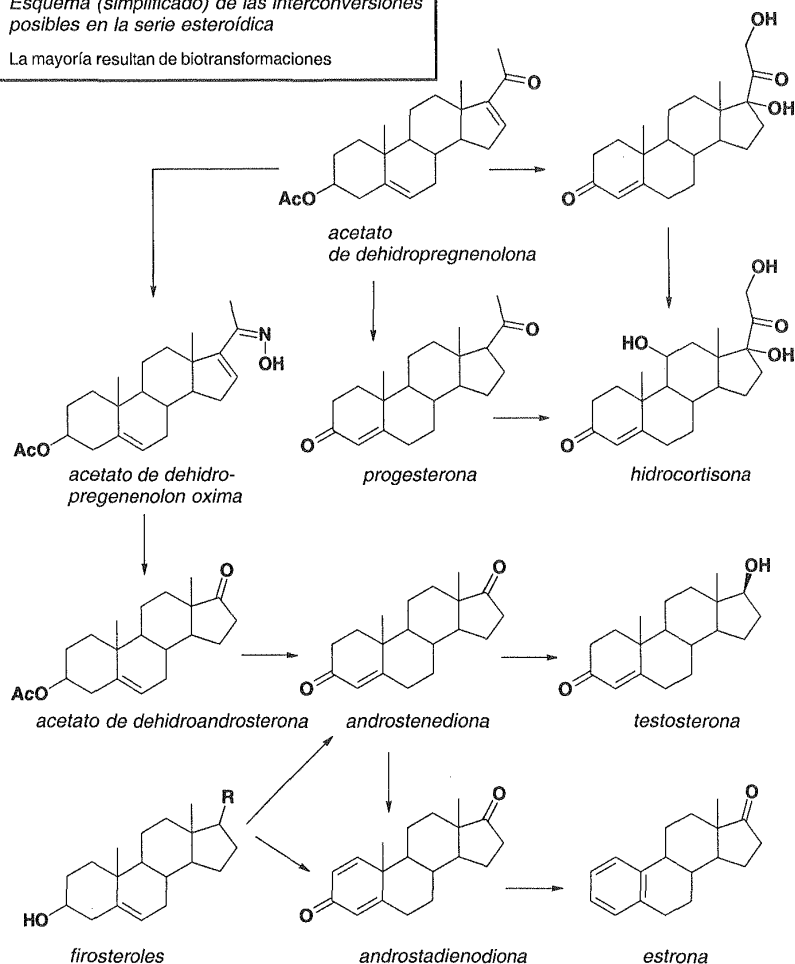
C. Conversión de las materias primas en esteroides de interés terapéutico

Este aspecto de la química de los esteroides no incumbe a la fitoquímica: se trata generalmente en las obras de química terapéutica o de química orgánica. El esquema que sigue a continuación resume —muy esquemáticamente— las principales etapas que permiten la obtención de un esqueleto en C₂₁ y que conducen a los intermediarios claves de la síntesis de estas moléculas. La utilización de microorganismos, al acortar los procesos, creando condiciones experimentales suaves y permitiendo una estricta estereoespecificidad, ha facilitado considerablemente el acceso a todas estas moléculas.



Esquema (simplificado) de las interconversiones posibles en la serie esteróidica

La mayoría resultan de biotransformaciones



6. PRINCIPALES DROGAS CON SAPONÓSIDOS

A. Drogas con saponósidos principalmente antiinflamatorios

- **REGALIZ**, *Glycyrrhiza glabra* L., Fabaceae

Droga utilizada en Oriente tanto por su poder edulcorante como por sus virtudes medicinales, recomendada por los Griegos para el tratamiento de úlceras, esta *radix*



***Glycyrrhiza glabra* L.**

dulcis fue prescrita por los médicos árabes contra la tos y para atenuar los aspectos desagradables de los laxantes. La raíz y los estolones desecados, enteros o cortados, mondados o no del regaliz (Ph. eur., 3ª ed.) se utilizan en la actualidad en numerosos campos, principalmente en farmacia y en la industria agroalimentaria.

La planta. El regaliz es una planta vivaz, con tallos erguidos (1-1,5 m), estriados, provistos de hojas alternas, compuestas, imparipinnadas con 7-17 foliolos enteros. Las inflorescencias –racimos erguidos– están compuestas por flores de color lila más o menos oscuro. El fruto es una pequeña vaina aplastada (1,5-2,5 cm), estrangulada entre las semillas.

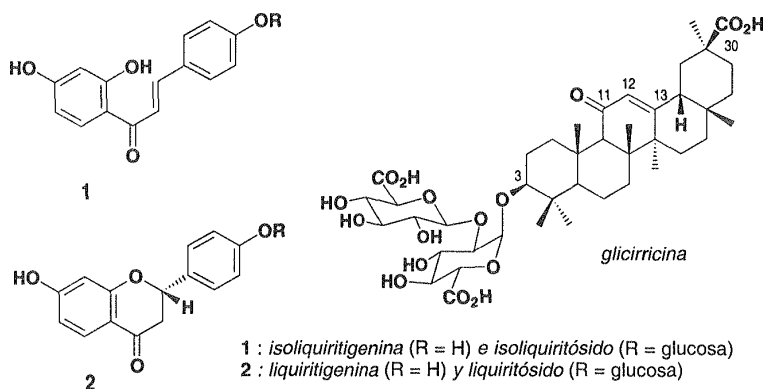
La droga. Las diferentes variedades de regaliz (de España [*typica* Reg. & Herd.], de Rusia [*glandulifera* Wald. & Kit.], de Persia [*i.e.* de Irán, *violacea* Boissier]) provienen de plantas espontáneas y de cultivos que a menudo son «semi-espontáneos» en el Próximo Oriente (Irak, Siria), Afganistán, etc. España continúa siendo productor de la droga y en Francia se han realizado ensayos de cultivo. Francia importa raíces (Turquía, Irán, CEI, China, Pakistán... en proporción variable según los años) y extractos de regaliz (China, Estados Unidos, Irak). El regaliz que proviene de Oriente normalmente lo proporciona la *G. uralensis* Fischer (*gancao*).

Se dispone de diversas presentaciones comerciales: regaliz en barras (es el que se dispensa en farmacia), pastillas de regaliz, raíz bruta destinada a la extracción, regaliz rastrillado (pelado). El extracto bruto de regaliz (zumo de regaliz) se obtiene por decocción de las raíces previamente lavadas, filtración y concentración a presión reducida.

La raíz y los estolones de regaliz se caracterizan por su olor y sabor típicos. Generalmente la raíz es poco ramificada. Los estolones que pueden alcanzar varios metros, se cortan normalmente en fragmentos de 10-15 cm de longitud ($\phi = 1-2$ cm). Un súper delgado rodea una corteza interna estriada radialmente y un cilindro leñoso radiado de color amarillo claro. Los estolones se diferencian de las raíces por la presencia de una médula central. El examen microscópico del corte y de la droga pulverizada muestra la presencia de grupos de fibras liberianas parcialmente lignificadas, amarillas, alargadas ($700-1.200 \times 10-20 \mu\text{m}$), con paredes gruesas con lumen puntiforme, acompañadas de filas de células cristalíferas con prismas de oxalato cálcico ($10-35 \times 2-5 \mu\text{m}$). Se observa igualmente la presencia de vasos leñosos cuyas paredes, amarillas y lignificadas presentan puntuaciones areoladas con hendiduras así como abundante almidón en granos redondeados u ovals que miden entre 2 y $20 \mu\text{m}$ de diámetro.

Composición química. Además de un 25-30% de almidón, 3-10% de D-glucosa y sacarosa, cumarinas, triterpenoides, esteroides, etc., la droga contiene flavonoides y saponósidos a los cuales se atribuye la actividad farmacológica.

Los saponósidos están representados mayoritariamente por la glicirricina (también denominada ácido glicirrónico): 3-5% de la masa de la droga desecada (cifra que varía según el origen de la muestra, algunos autores citan como límites 12, incluso 14% y más, pero el resultado depende del método empleado). Esta molécula es un monodesmósido que, por hidrólisis, libera dos moléculas de ácido D-glucurónico y una molécula de ácido glicirrético. Este último es un ácido carboxílico con esqueleto de oleanano caracterizado por la presencia de una cetona α,β -insaturada ($11\text{-oxo } \Delta^{12,13}$).



Se han aislado numerosos flavonoides e isoflavonoides: flavanonas (ej.: liquiritósido, glabrol), chalconas (ej.: isoliquiritósido, licochalconas), isoflavonas (formonometina, glabrona), isoflavonoles, isoflavenos, cumestanos. Los compuestos mayoritarios (liquiritósido e isoliquiritósido) se hidrolizan en parte durante la desecación.

Ensayos. El ensayo comprende principalmente un estudio por CCF que muestra la presencia del ácido glicirrético (después de reflujo de la droga en HCl y disolución del residuo en éter etílico). A la vez se verifica la presencia de isoliquiritigenina. Cuantitativamente se procede a la valoración de las cenizas totales (< 10% en el caso de la droga no mondada, < 6% en el de la mondada) e insolubles en ácido clorhídrico (< 2% y < 0,5% respectivamente) y a una valoración del ácido glicirrético (= glicirricina). El antiguo método, que precisaba del aislamiento de la genina por una CCF preparativa, ha sido reemplazado (addendum 1998) por una valoración por CLAR sobre un extracto acuoso obtenido en medio amoniacal. La droga oficial debe contener al menos un 4% de ácido glicirrético (= glicirricina). [Ver también la norma NF 32-177 de diciembre de 1990].

Acción farmacológica. Tradicionalmente el regaliz se utiliza como antitusivo. Para algunos, las pastillas de regaliz atenuan el reflejo de la tos estimulando la secreción salivar (y por tanto la deglución).

El extracto de regaliz ejerce una actividad antiulcerosa gástrica. Esta actividad se debe a la glicirricina y a su genina pero, para algunos autores, el zumo de regaliz privado de glicirricina conserva su actividad antiulcerosa, por ello se ha postulado la implicación de los flavonoides (¿espasmolíticos? ¿inhibidores de la secreción?) en esta acción. El mecanismo de acción continúa sin comprenderse: el efecto antiinflamatorio, la inhibición de la secreción ácida y otros factores podrían intervenir (pero no, como se creyó en un tiempo, la inhibición de las enzimas responsables del metabolismo de las prostaglandinas E_2 y $F_{2\alpha}$). Sustancias hemisintéticas como la carbenoxolona (o hemisuccinato del ácido glicirrético) se han desarrollado a partir del

ácido glicirrético. La actividad antiulcerosa de la carbenoxolona sería debida principalmente a un aumento de la secreción del mucus y de su viscosidad; desgraciadamente esta molécula presenta efectos secundarios (hipokaliemia, hipertensión, edemas).

La actividad antiinflamatoria del ácido glicirrético se ha demostrado en diversos modelos experimentales. Se admite que el triterpeno actúa indirectamente potencializando los corticoides: inhibe la desactivación de la cortisona por la 11β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (la cortisona urinaria aumenta significativamente en caso de intoxicación por regaliz). Se ha demostrado igualmente que el ácido glicirrético inhibe, *in vitro*, la $\Delta^4(5\beta)$ -reductasa responsable de la inactivación hepática de las hormonas esteroídicas con encadenamiento 3-oxo $\Delta^4(5)$, por lo que se produce una mayor disponibilidad de estas hormonas. Esta acción inhibitoria se ejerce igualmente sobre la 3β -hidroxideshidrogenasa.

El consumo abusivo de regaliz o de productos a base del mismo puede originar la aparición de edemas, hipokaliemia e hipertensión, trastornos de la contractilidad muscular, anomalías del ritmo cardíaco*. Estos síntomas resultantes de una actividad sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, recuerdan a los observados en casos de hiperaldosteronismo (síndrome de Conn). Se deben a una actividad de tipo mineralocorticoide cuyo responsable es el ácido glicirrético: produce retención de sodio, cloro y agua, aumento de la excreción de potasio, disminución de la diuresis. Como se ha dicho anteriormente, la inhibición competitiva de las enzimas implicadas en la degradación de los esteroides puede explicar esta acción: los receptores de los mineralocorticoides se estimulan con la cortisona que se acumula debido a la inhibición de la 11β -hidroxideshidrogenasa por el ácido glicirrético.

La glicirricina, que continúa suscitando numerosas publicaciones, es activa sobre numerosos virus (al menos *in vitro* o sobre modelos animales). Es también débilmente antibacteriana, antihepatotóxica, inmunoestimulante y cicatrizante. Carente de efectos teratogénicos, mutagénicos o cancerígenos, se opone a la acción de agentes mutágenos como el benzo[a]pireno. Señalemos por último que la glicirricina es edulcorante, 50 veces más potente que la sacarosa.

Empleos. El ácido glicirrético (= ácido glicirretínico = enoxolona [DCI]) se emplea preferentemente por vía tópica por sus propiedades antiinflamatorias: tratamiento sintomático de las manifestaciones inflamatorias moderadas no infectadas (eczema atópico y dermatitis seborreica de la cara, eritema solar, eritema de nalgas en recién nacidos, prurito vulvar, picaduras de insectos). Entra en la formulación de asociaciones destinadas a la vía tópica y utilizadas en casos de irritaciones cutáneas, parodontopatías, inflamaciones de la cavidad bucal y de la garganta (asociado al formaldehído, lisozima, biclotimol, propanocaína e incluso a la lidocaína).

La raíz de regaliz se utiliza principalmente para la preparación de extractos (zumo de regaliz y extracto seco) utilizados en farmacia como aromatizante y por su propia

* Especialmente afecta a los consumidores de bebidas a base de concentrados (diabéticos, deportistas, algunos pacientes en cura de desintoxicación alcohólica) y a los amantes de confitería a base de regaliz. La hipertensión e insuficiencia renal favorecen la intoxicación.

actividad. Las especialidades que lo contienen se proponen en el tratamiento sintomático de epigastralgias ligadas a úlceras gástricas y duodenales y a gastritis.

La droga se puede emplear al natural: generalmente como aromatizante en mezclas para infusión y, en tisanas con fines laxantes por su actividad antiespasmódica. Los fitomedicamentos a base de regaliz pueden reivindicar las siguientes indicaciones: utilizado tradicionalmente en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como inflamación epigástrica, digestiones lentas, eructos, flatulencia; utilizado tradicionalmente en el tratamiento sintomático de la tos y, por vía tópica, como antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/u orofaríngea. La *Note Explicative* de 1998 precisa además las precauciones de empleo: no utilizar en caso de hipertensión salvo prescripción médica; no asociar con tratamientos con corticoides; dosis máxima: infusión, 8 g/día; extracto, 3 mg/kg de glicirricina en 24 horas; droga pulverizada, 5 g/día. Hay que tener en cuenta la ingestión simultánea de regaliz (bebidas, confitería*). En Alemania, la Comisión E subraya que ensayos clínicos han demostrado el efecto cicatrizante de la glicirricina y del ácido glicirrético sobre la úlcera gástrica, por otra parte las acciones secretolíticas y expectorantes se han demostrado en animales. Precisa seguidamente las dosis diarias recomendadas (5-15 g de droga, o bien 200-600 mg de glicirricina; zumo: 0,5-3 g según indicación). Los empleos, contraindicaciones, interacciones y efectos secundarios que se incluyen van seguidos de las menciones obligatorias que deben figurar en el etiquetado de los productos semiterminados: indicaciones (facilitar la disolución y la eliminación de las secreciones bronquiales, coadyuvante en el tratamiento de la gastritis crónica); contraindicaciones (hepatitis, cirrosis, hipertensión, hipokaliemia); efectos secundarios en interacciones (nulos cuando la droga se emplea correctamente). Una advertencia debe llamar la atención del consumidor sobre el riesgo de edema, la posibilidad de hipertensión y sobre el hecho que un empleo prolongado puede producir una potencialización del efecto de los cardiotónicos, dificultad de ajustar la posología de un tratamiento antihipertensivo o que no deben tomarse simultáneamente diuréticos antikaluréticos (espirolactona, triantereno, amiloride). Duración del tratamiento: 4-6 semanas como máximo; debe acompañarse por un régimen rico en potasio (e.g. platanos, albaricoques).

El regaliz se utiliza ampliamente en las industrias del sector agroalimentario que valoran, entre otras cosas, su poder edulcorante y su papel de reforzador del gusto. Especialmente se encuentra en bebidas: aperitivos anisados con o sin alcohol, sodas, cervezas negras, etc. Se recomienda que el etiquetado de estos productos advierta contra los abusos (dosis máxima recomendada: 125 mg/día de glicirricina [100 mg/día para la Comisión E, en Alemania]). Una gran parte se utiliza también en confitería y en la industria de los tabacos: el 90% del regaliz importado por los Estados Unidos se utiliza con este fin.

* El contenido en glicirricina varía de 5 a 40 g/kg en los dulces (entre 90 y 480 mg por caja según la marca). Es de 23 g/l en los concentrados líquidos, de 0,5 g/l en las bebidas para diluir (estas últimas poseen una concentración final de 65 a 100 mg/l de bebida preparada).

● **CASTAÑO DE INDIAS, *Aesculus hippocastanum* L., Hippocastanaceae**

Las semillas de esta especie ornamental se utilizan desde finales del siglo pasado en flebología y proctología. Dichas semillas son objeto de una monografía en la última edición de la Farmacopea francesa.

La planta, la droga. Árbol grande (20-30 m) que se caracteriza por brotes gruesos viscosos, hojas compuestas palmeadas, 5-7 folioladas, ampliamente pecioladas. Las flores, irregulares y olorosas, con pétalos blancos manchados de rosa, están agrupadas en racimos de cimas. El fruto es una cápsula espinosa loculicida, generalmente monosperma. La semilla, globulosa u ovoide ($\varnothing = 2-4$ cm), está provista de un tegumento brillante, marrón, marcado por una mancha blanquecina ancha que corresponde al hilo. El tegumento seminal, blanco cremoso en la castaña inmadura, se vuelve caoba a lo largo de la maduración. Los cotiledones, carnosos, oleosos y amiláceos, se encuentran generalmente soldados con una línea de sutura más o menos visible. El sabor es acre y amargo.

Composición química

Los **cotiledones** de la semilla, muy ricos en almidón (40-50%) y otros azúcares, contienen lípidos (6-8%), heterósidos de flavonoles, ciclitoles y saponósidos. Estos últimos representan hasta el 10% de la masa de la droga. Los saponósidos «totales», conocidos con el nombre de aescina (= escina), son una mezcla de diversos heterósidos derivados de dos geninas triterpénicas de la serie del olean-12(13)-eno: protoescigenina y baringtogenol-C (escinas Ia,b, IIa,b, III, etc.). Las dos geninas están polihidroxiladas (en C-3, C-16, C-21, C-22, C-28 y, en el caso de la protoescigenina, en C-24) y sus hidroxilos secundarios en C-21 y C-22 están esterificados por ácidos alifáticos de baja masa molecular (ácido etanoico, ácido fíglico, ácido angélico). La unión osídica se establece entre el hidroxilo en C-3 de la genina y el ácido D-glucurónico de un trisacárido variable.

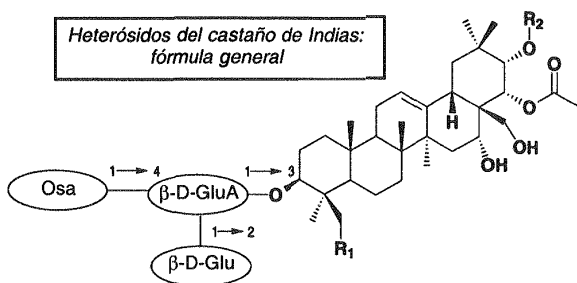
Los **tegumentos** de la semilla, que antiguamente se eliminaban de la droga comercial, contienen proantocianidoles, oligómeros del (-)-epicatecol: el procianidol B-2, mayoritario, va acompañado de otros dímeros con un puente (B-5) y dos puentes (A-2, A-4 [$4\beta \rightarrow 6$], A-6, A-7 [$4\beta \rightarrow 8$]), diferentes entre ellos por su 2º puente, $2\beta \rightarrow 5$ ó $2\beta \rightarrow 7$. La droga

Osa = glucosa,
galactosa, xilosa

Heterósidos del castaño de Indias:
fórmula general

$R_1 = \text{OH}$ (protoescigenina)
o H (baringtogenol)

$R_2 = \text{angeloil, tigloil,}$
 $\alpha\text{-metilbutiril,}$
 isobutiril



contiene también trómeros sencillos (con un puente: C-1) o contruidos a partir de una unidad con dos puentes de tipo A ($4\beta \rightarrow 8$, $2\beta \rightarrow 7$), los esculitaninos (A-D) así como tetrómeros (esculitaninos E-G).

La corteza del tronco, especialmente rica en taninos, contiene 2-3% de cumarinas (esculósido, ver este término).

Ensayos. La identidad se verifica por los caracteres macroscópicos y por la verificación de la presencia de flavonoides (reacción de la cianidina). El ensayo propiamente dicho abarca, entre otros, el análisis por CCF de un extracto etanólico al 70% que caracteriza la escina (revelando con aldehído anísico), la valoración de las cenizas totales (< 4%) y la valoración de los saponósidos por colorimetría (FeCl_3 en medio aceto-sulfúrico) después de su extracción con etanol al 70%: el castaño de Indias debe contener al menos un 3% expresado en escina.

Acción farmacológica. Las propiedades antiinflamatorias, antiedematosas y antiexudativas del extracto de castaño de Indias y de la escina, han sido demostradas de forma evidente mediante experimentación sobre diferentes modelos inflamatorios del tipo del edema de pata de rata inducido por diferentes agentes flogógenos. Experimentalmente, la actividad del extracto de castaño de Indias sobre el tono venoso —lo aumenta, por ejemplo en safena aislada de perro— va acompañada de una acción antirradicalaria y de una acción a nivel de los capilares: aumento de la resistencia y disminución de la permeabilidad (inducida, por ejemplo, por histamina o serotonina en rata). El efecto antiinflamatorio de la escina, principalmente marcado en la fase inicial de la inflamación, podría ser debido a su acción sobre la red capilar venosa así como a una interferencia con las enzimas lisosomiales (*in vitro* ejerce una acción anti-hialuronidasa pero no posee actividad anti-elastasa). Una acción de tipo corticomicético es también posible ya que se ha demostrado que la integridad de las cápsulas suprarrenales es necesaria para la actividad. Para otros autores, la acción sobre el tono venoso de la escina podría ser debida a una interferencia de la misma con la producción de prostaglandinas. En el caso de los extractos totales, hay que tener en cuenta el papel de los proantocianidoles que se sabe poseen propiedades a nivel de los capilares así como una actividad antioxidante e inhibidora enzimática (elastasa, colagenasa, hialuronidasa).

Algunos ensayos han intentado, a lo largo de los últimos años, estudiar la eficacia clínica de los extractos de castaño de Indias, eficacia que ha sido demostrada (pero el interés real del tratamiento continúa siendo sujeto de debate). Así, un ensayo clínico *vs.* placebo ha demostrado que un extracto a dosis muy elevadas (150 mg/día \times 2 meses) y asociado a permetol ejerce un efecto significativo sobre los síntomas funcionales de la insuficiencia venosa (dolores, pesadez, calambres, parestesias). Un estudio publicado en 1996 ha puesto de manifiesto, mediante un ensayo randomizado sobre 240 pacientes *vs.* placebo y compresión mecánica, la eficacia de un extracto valorado en escina (100 mg/día de escina) para disminuir de manera significativa el edema resultante de una insuficiencia venosa crónica. Señalemos sin embargo que este estudio ha suscitado algunas críticas, especialmente relacionadas con los límites del método de evaluación empleado (pletismografía).

Empleos. La escina se propone como antiedematosa –particularmente en forma de preparaciones para uso tópico– en el tratamiento de los síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática. Forma parte igualmente de formulaciones antiinflamatorias y anestésicas locales indicadas en el tratamiento de aftas y ulceraciones de la mucosa bucal. Un extracto de castaño de Indias, asociado a permetol, se comercializa con una indicación «total y única»: mejora de los síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática de los miembros inferiores (piernas pesadas, dolores, etc.).

La *Note Explicative* de 1998 prevé que los medicamentos a base de semillas de castaño de Indias pueden reivindicar tanto por vía oral como tópica dos indicaciones: tradicionalmente utilizados en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales de la fragilidad capilar cutánea, tales como equimosis, petequias, así como en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa como piernas pesadas y en la sintomatología hemorroidal. En esta última indicación, el tratamiento debe ser de corta duración y la persistencia de los síntomas debe inducir a un examen proctológico.

Estos fitomedicamentos asocian con frecuencia la droga o su extracto con otras plantas o con sus extractos (ciprés, hamamelis, hidrastis, viburno, rusco, meliloto, etc.). Algunas especialidades asocian el extracto a un flavonoide (troxerrutina) o a un derivado cumarínico (metil-esculetol).

En Alemania, la Comisión E no recomienda la utilización de la hoja, pero admite la de la semilla (extracto valorado en un 16-20% de escina) en las manifestaciones patológicas de la insuficiencia venosa crónica (dolores, pesadez, calambres, edemas, picores).

B. Drogas con saponósidos empleadas en flebología y proctología

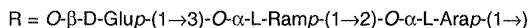
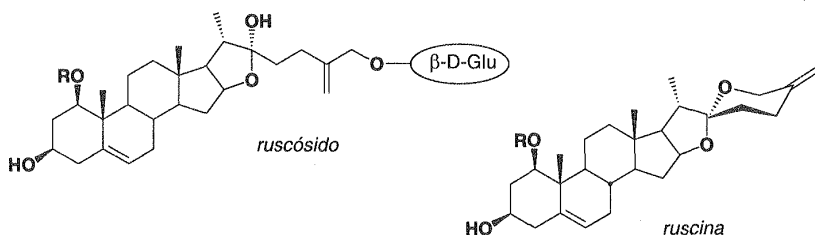
● **RUSCO**, *Ruscus aculeatus* L., Liliaceae

El rizoma y las raíces de rusco que, con el espárrago, apio, hinojo y perejil, forman hace tiempo uno de los constituyentes del jarabe de las cinco raíces (Farmacopea 1949), se utilizan ampliamente en la actualidad para la obtención de sapogeninas y de extractos protectores vasculares y venotónicos. La 10ª edición de la Farmacopea francesa precisa que los órganos subterráneos desecados contienen como mínimo 2,5% de saponósidos totales, expresados en ruscogeninas.

La planta, la droga. El rusco es una planta leñosa, vivaz por un rizoma, con tallos en manojos erguidos robustos que llevan cladodios, falsas hojas terminadas en un aguijón acerado. La flor, verdosa, se encuentra inserta en el centro de una pequeña bráctea, sobre el cladodio. El fruto es una baya escarlata que confiere a las ramas cierto valor decorativo. La planta, muy común en Europa, es característica de bosques y montes bajos.

La droga está constituida por fragmentos nudosos, articulados, amarillentos, de alrededor de 5 mm de grosor, cuya superficie está marcada por delgados anillos separados unos de otros, de 1-3 mm de diámetro. El rizoma lleva numerosas raíces largas y sinuosas.

Composición química. Además de esteroides, ácidos grasos y osas, el rizoma de rusco contiene una pequeña cantidad de aceite esencial, derivados benzofuránicos y flavonoides. Los compuestos con los cuales se relaciona la actividad farmacológica son saponósidos con genina esteróidea que pueden representar más del 6% de la masa de la droga desecada. Los heterósidos principales son los de la ruscogenina (= 1 β -hidroxidiosgenina) y de la neoruscogenina (= 25(27)-dehidroruscogenina): la droga contiene los cuatro heterósidos correspondientes a las formas espirostánicas y furostánicas de estas dos geninas, ruscósido, ruscina y derivados de la hidrólisis parcial. Van acompañados de derivados sulfatados: éster sulfúrico en C-1 de la ruscogenina y éster sulfúrico en C-1 de un furos-5-eno trihidroxilado en C-1, C-3 y C-22. También se han caracterizado los aculeósidos A y B, auténticos diglicósidos (diéteres en C-1 y C-23 o C-24) de una genina dihidroxilada en C-23 y C-24.



Ensayos. La droga se identifica por su morfología y por las características microscópicas del polvo (células esclerenquimatosas, rafidios de oxalato cálcico). Por otra parte, se caracteriza la ruscogenina por CCF, después de reflujo en medio clorhídrico y extracción (CH_2Cl_2). Después de extracción metanólica, paso a medio acuoso y reextracción selectiva (butanol) de los saponósidos, éstos se valoran midiendo la absorbancia de una disolución sulfúrica del residuo extractivo. Expresados en ruscogeninas, estos saponósidos deben representar al menos 2,5% de la droga.

Acción farmacológica y empleos. La tradición atribuye a esta droga diversas propiedades y sobre todo una actividad diurética que no ha sido demostrada. Las experiencias en órgano aislado y sobre animal muestran que el extracto de rusco se opone a la distensión de la red venosa en sobrecarga. La actividad de los saponósidos, absorbidos cuando se administran por vía oral, se debería en parte a su efecto estimulante a nivel de receptores α -adrenérgicos post-sinápticos de la célula lisa de la pared vascular y por otro lado a su acción directa sobre las fibras de la pared venosa. La contracción de vénulas se puede obtener por aplicación tópica; el efecto depende de la temperatura. Diversas observaciones clínicas tienden a demostrar las propiedades protectoras vasculares y venotónicas de dosis elevadas de preparados a base de rusco, así como su interés en la mejora de la sintomatología funcional de la insuficiencia venosa y de la crisis hemorroidal.

Las ruscogeninas, solas o en asociaciones (trimebutina, retinol), forman parte de la composición de supositorios y pomadas indicadas en el tratamiento sintomático de manifestaciones dolorosas y pruriginosas anales, síndromes de fisuras, especialmente en la crisis hemorroidal. El tratamiento debe de ser de corta duración y la persistencia en los síntomas debe inducir a un examen proctológico. Las formas para vía oral asocian un extracto de rusco con otros «venotónicos» (meliloto, esculósido, hesperidósido metilchalcona, extracto de grosellero) y/o ácido ascórbico; indicaciones: tratamiento de síntomas relacionados con insuficiencia venosa crónica (piernas pesadas, pesadez, etc.) y, en el caso de alguna de estas formas, en el tratamiento de metrorragias debidas a contracepción por microprogestágenos y en metrorragias debidas a la implantación de DIU, tras exploración clínica o paraclínica; se utilizan también en el tratamiento de la sintomatología funcional unida a la crisis hemorroidal.

La indicación que se incluye de forma oficial [vía oral y tópica, *Note Expl.*, 1998] para los medicamentos a base de rusco es la siguiente: «tradicionalmente utilizado: en manifestaciones subjetivas de insuficiencia venosa como pesadez de piernas; en la sintomatología hemorroidal».

- **FICARIA**, *Ranunculus ficaria* L.
= *Ficaria ranunculoides* Roth., Ranunculaceae

En farmacia se utiliza la raíz tuberizada y desecada de esta pequeña planta herbácea vivaz con hojas ovales enrolladas y brillantes, flores de 6-12 pétalos con la base de color amarillo brillante, que se abren a partir de marzo. La droga está formada por tubérculos carnosos en forma de maza; es rica en almidón (granos lenticulares con el hilo excéntrico y lineal) y debe contener, para ser oficial, como mínimo un 20% de «saponinas brutas» determinadas por gravimetría simple tras su extracción con etanol al 80%. El ensayo comprende igualmente el análisis por CCF de los saponósidos –detecta dos manchas principales– y la de las geninas que no muestra más que una mancha principal (ácido oleanólico). Estructuralmente, los saponósidos de la ficaria son heterósidos de la hederagenina y del ácido oleanólico. Según diversos tratados, la droga contiene protoanemonina, irritante de piel y mucosas.

La raíz de ficaria se utiliza tradicionalmente –únicamente por vía tópica– en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa como piernas pesadas y en la sintomatología hemorroidal [*Note Expl.*, 1998]. La raíz o su extracto se pueden utilizar en asociaciones (ej.: extracto acuoso, asociado a extractos de corteza de castaño de Indias y a capítulos de caléndula, para el tratamiento de la sintomatología hemorroidal).

C. Drogas con saponósidos empleadas en el tratamiento de la tos

- **POLÍGALA DE VIRGINIA**, *Polygala senega* L., Polygalaceae

Según la última edición de la Farmacopea europea, la droga está constituida por «la raíz y la cepa desecada y generalmente fragmentada de *P. senega* o de algunas otras

de la secreción bronquial, quizás por un mecanismo reflejo. La droga se utiliza habitualmente en forma de jarabe de polígala, el cual forma parte de formulaciones propuestas para el tratamiento sintomático de toses no productivas con las precauciones de uso para este tipo de medicamentos (estudio previo de las causas de la tos, reexamen clínico en caso de tos persistente). El jarabe de polígala se incluye generalmente en asociaciones (codeína, folcodina, bálsamo de Tolú y/o tinturas vegetales [grindelia, lobelia o, cada vez más raramente, beleño, acónito], etc.).

Los fitomedicamentos a base de órganos subterráneos de polígala pueden reivindicar, en Francia, la siguiente indicación: por vía oral, tratamiento sintomático de la tos (*Note Expl.*, 1998, con la reserva anteriormente comentada). En Alemania, la utilización es semejante (catarro de vías respiratorias). La monografía de la Comisión E menciona la posibilidad de irritación gastrointestinal en casos de empleo prolongado.

- *Polygala tenuifolia* Willd. (= *P. sibirica* L.), especie asiática utilizada como expectorante por la medicina oriental (*yuanzhi*, oficial en la República Popular China), posee una composición semejante: los saponósidos que contiene —onjisaponinas— son heterósidos de la presenegenina y por otra parte, algunos lo son de las seneginas (sinonimias). Las polígalas de Europa, bastante mal conocidas químicamente, contienen bidesmósidos de una prosapogenina semejante, la tenuifolina (*P. chamaebuxus* L., *P. alpestris* Rchb., etc.).

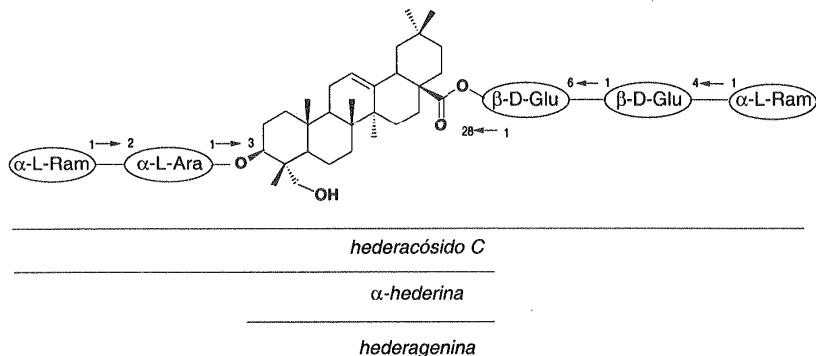
● HIEDRA, *Hedera helix* L., Araliaceae

Esta especie, adornada desde la Antigüedad de numerosas virtudes curativas, continúa siendo utilizada por la fitoterapia contemporánea (leño) así como por la cosmética (hoja). La hoja desecada es objeto de una monografía en la 10ª edición de la Farmacopea francesa.

La planta, la droga. Esta planta muy común crece hasta 1.200 m de altitud en bosques, setos y zonas rocosas frescas. Busca zonas umbrías o casi umbrías, crece pegándose a árboles o muros. Posee tallos sarmentosos tendidos y radicales o trepadores y provistos de ganchos. Las hojas caulinares están divididas en 3 a 5 lóbulos triangulares (8-10 × 10-12 cm) mientras que las de las ramas floríferas heliófilas son ovales y enteras (6-8 × 4-6 cm). Las flores se encuentran agrupadas en umbelas terminales, los frutos son bayas globulosas negruzcas con un círculo en su ápice.

Composición química. La composición del leño no ha sido objeto de investigaciones. Las hojas proporcionan esteroides, una pequeña cantidad de productos hidrodestilables (germacreno B, elemenos), flavonoides y, al igual que otras Araliaceae, políinos: faltarinol, faltarinona, 11,12-dehidrofaltarinol. El contenido en saponósidos varía del 5 al 8%. Estos —hederasaponinas B a I— son bidesmósidos del ácido oleanólico, de la hederagenina (hidroxilada en C-23) o de la bayogenina (dihidroxilada en C-2β y C-23). La hederasaponina C (= hederacósido C) es muy mayoritaria y su contenido varía según la estación del 5 al 7% (la Farmacopea francesa precisa que los tres

saponósidos principales son las hederasaponinas B y C y la «saponina k10»). Las bayas también contienen saponósidos.



Ensayos. Se puede identificar la droga por sus caracteres macroscópicos y por el examen microscópico del polvo: pelos partidos con la pared gruesa, canales secretores rodeados de células protectoras con pared gruesa. La propiedad de formar espuma de la decocción acuosa confirma su identidad. El ensayo comprende principalmente la CCF de un extracto metanólico al 80% (revelando por pulverización con una disolución metanólica de ácido sulfúrico y calentamiento a 100°C) y valoración por CLAR de los saponósidos del mismo extracto. Esta técnica permite determinar el contenido en hederasaponina C: no debe ser inferior al 2,5%.

Propiedades biológicas. El extracto del leño de hiedra, considerado tradicionalmente como expectorante, previene el broncoespasmo por acetilcolina en cobaya. Un extracto de hojas (etanol al 30%) es espasmolítico *in vitro* (íleon de cobaya estimulado por acetilcolina) y su fraccionamiento ha demostrado que el principal responsable de esta actividad era la α-hederina. Las propiedades antifúngicas del extracto valorado en hederasaponina C se han establecido *in vivo* (ratón parasitado por *Candida albicans*, 50 mg/kg); lo mismo ocurre con las propiedades duclínicas (ganado lanar, *Dicrocoelium*, 800 mg/kg). Se han descrito propiedades amebicidas, tricomonacidas y leishmanicidas (*L. infantum*, *L. tropica*), *in vitro*, para las sales sódicas de los monodesmósidos. El extracto de las hojas es también citotóxico y antibacteriano. Los saponósidos de las bayas son molusquicidas.

Empleos. Los preparados a base de hiedra se utilizan principalmente en productos cosméticos: cremas, lociones, champús, preparaciones «anticelulíticas». En Francia, los fitomedicamentos a base de leño de hiedra se utilizan tradicionalmente, por vía oral, en el tratamiento sintomático de la tos y en afecciones bronquiales agudas benignas [Note Expl., 1998]. En uso tópico, las hojas se emplean tradicionalmente como coadyuvante en regímenes adelgazantes y como tratamiento suavizante y antipruriginoso

en afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento coadyuvante de grietas, excoriaciones y cortaduras y contra las picaduras de insectos. En Alemania [Comisión E] la hoja de hiedra se considera expectorante y espasmolítica, irritante de piel y mucosas; se utiliza en el tratamiento de inflamaciones bronquiales crónicas y en obstrucciones de vías respiratorias.

Toxicidad de la hiedra. La ingestión accidental de bayas normalmente es asintomática. A veces induce trastornos digestivos. El amargor y la textura del fruto maduro generalmente disuaden al (joven) consumidor.

Puede ocurrir que el contacto con la hiedra o con los productos a base de hiedra provoque dermatitis, eritema con lesiones vesiculosas y erosión cutánea que desaparece más o menos rápidamente. La reacción, favorecida por el sol y la humedad, se debe (al menos en parte) al faltarinol.

● **PRIMAVERA, *Primula veris* L. = *P. officinalis* (L.) Hill., Primulaceae**

La parte utilizada está constituida por la flor desecada (Ph. fsa, 10ª ed.) o por la raíz y el rizoma (Ph. eur., 3ª ed., add. 1999). Esta especie indígena se caracteriza por sus hojas casi ovales bruscamente estrechadas en un peciolo ancho, un escapo floral cubierto de pelusa y flores color amarillo vivo con cáliz tubuloso e hinchado, con dientes obtusos; la corola, cóncava, presenta 5 manchas anaranjadas en la cima del tubo. Se puede también utilizar *P. elatior* (L.) Hill. que se diferencia de la precedente por sus flores de corola ancha y plana, amarillo pálido, sin manchas y con un cáliz provisto de dientes agudos.

La flor contiene flavonoides (gosipetina) y, el cáliz, casi un 2% de saponósidos. Los órganos subterráneos contienen de 5 a 10% de saponósidos representados, en *P. veris*, por el ácido primúlico A (= primulácico A), tetrasacárido de un éter interno (28,13) derivado de un ácido oleanólico 13β, 16α, 28-trihidroxiado –la protoprimulagenina A– y por compuestos de estructura muy parecida: 16-acetilpriverogenina A, 22-acetilpriverogenina B. Las dos especies tienen una composición bastante cercana (diferencias cualitativas; *P. elatior* contiene así mismo heterósidos del ácido equinocístico y de la 28-dehidroprimulagenina A).

Antiguamente consideradas como sucedáneas de la *Polygala*, las raíces y la flor de primavera pueden, en Francia, utilizarse por vía oral, en el tratamiento sintomático de la tos y, tópicamente, en enjuagues de boca para la higiene bucal y como tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso en afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos [Note Expl., 1998].

En Alemania, en el etiquetado de los productos semiterminados a base de flores de primavera puede figurar únicamente una indicación: tratamiento de apoyo para promover la secreción y aliviar la irritación de las vías respiratorias superiores en casos de obstrucción de las mismas. Se debe mencionar así mismo el riesgo de alergia de contacto cutánea (ver pág. 410). La Comisión E reconoce a la raíz propiedades secretolíticas y expectorantes idénticas a las de la flor, de ahí su utilización en catarros bronquiales.

D. Drogas con saponósidos empleadas en dermatología

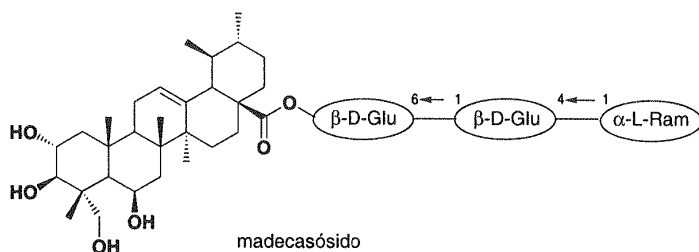
● HIDROCOTILE, *Centella asiatica* (L.) Urban, Apiaceae

Planta herbácea vivaz ampliamente distribuida en la India y en el océano Índico, desde Madagascar a Indonesia. Fácilmente identificable por sus pequeñas hojas redondeadas más o menos cordiformes situadas sobre los nudos de un tallo largo rastrero y por sus umbelas de flores muy pequeñas, la especie contiene trazas de aceite esencial (β -cariofileno, α -humuleno, germacreno-D, trans- β -farneseno, α -copaeno, etc.), esteroides, heterósidos de flavonoles, políinos y saponósidos: asiaticósido (0,3%) y madecassósido (1,5-2%). De hecho, estos no son verdaderos heterósidos sino ésteres: ésteres en C-28 de un trisacárido (α -L-Ram 1 \rightarrow 4 β -D-Glu 1 \rightarrow 6 β -D-Glu 1 \rightarrow) y de ácidos triterpénicos derivados del ursano: ácido asiático (= ácido 2 α , 3 β , 24-trihidroxi-urs-12(13)-en-28-oico) y ácido madecásico (= ácido 6 β -hidroxi-asiático = 2 α , 3 β , 6 β , 24 α -tetrahidroxi-urs-12(13)-en-28-oico). Sea cual sea el origen geográfico de las muestras, los análisis más recientes no han señalado la existencia de los componentes menores que antiguamente se mencionaban en algunas muestras hindúes.

La droga se utilizaba antiguamente por la medicina ayurvédica para el tratamiento de enfermedades de la piel y para el de trastornos nerviosos (epilepsia, histeria). Es oficial en la República Popular China (*jixuecao*) donde se prescribe, por vía oral, para numerosas indicaciones (diarrea, úlceras, eczemas).

Las preparaciones de hidrocotile aceleran la cicatrización de heridas superficiales. Esta actividad, difícil de evaluar objetivamente en clínica, ha sido confirmada en pruebas en roedores y no se ha desmentido en ensayos convergentes realizados en el hombre. Se debe al asiaticósido y a derivados del mismo tipo que estimulan la síntesis de colágeno y de mucopolisacáridos: ensayos *in vitro* en cultivos de fibroblastos humanos, dosis bajas de asiaticósidos así como de ácidos asiático y madecásico, aumentan —específicamente— la producción de colágeno. Para otros autores, únicamente el ácido asiático estimula esta producción y los demás constituyentes actúan sólo sobre la síntesis de la prolina.

El extracto de *Centella* se utiliza como coadyuvante en el tratamiento tópico de úlceras de piernas de origen venoso en la etapa inicial, como complemento en heridas quirúrgicas y quemaduras ligeras de pequeña extensión y como complemento en el masaje de cicatrices fibrosas e hipertróficas. Por vía oral, está indicado en la mejoría de los síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática (piernas pesadas) y se emplea en



problemas de falta de cicatrización (llagas átonas) o por exceso (cicatrices hipertróficas queloides). En algunos casos, poco numerosos, pueden producirse reacciones alérgicas.

Una AMM con dossier «abreviado» para un medicamento a base de hidrocotile puede obtenerse para una de las siguientes indicaciones [vía tópica, *Note Expl.*, 1998]: tradicionalmente utilizado 1º en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales de la fragilidad capilar cutánea como equimosis o petequias; 2º en las manifestaciones subjetivas de la insuficiencia venosa como piernas pesadas; 3º en la sintomatología hemorroidal; 4º como tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso de afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos; 5º en casos de eritema solar, quemaduras superficiales poco extendidas y de eritemas de glúteos.

● **TEPESCOHUIE**, *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret, Mimosaceae

La corteza de esta especie latinoamericana se utiliza en México en el tratamiento de diversas afecciones dermatológicas, basándose en las tradiciones heredadas de los Mayas. La corteza pulverizada, espolvoreada sobre las quemaduras, es analgésica y favorece la regeneración tisular, como se ha establecido después de su aplicación tras accidentes (explosiones, terremotos).

M. tenuiflora, «el árbol de la piel», es un árbol pequeño endémico de América central y del norte de América del Sur, caracterizado por sus hojas bipennadas, espigas densas de flores blancas y una vaina lanceolada inermes, comprimida entre las semillas. La corteza pulverizada, de olor débil y sabor harinoso, contiene numerosos granos de almidón, fibras liberianas y células esclerosas rodeadas de células cristalíferas, células con súber de contenido pardo rojizo.

El análisis químico de la corteza ha demostrado que contiene *N,N*-dimetiltriptamina, heterósidos de fitosteroles y mono- y bidesmósidos del ácido oleanólico y del ácido maquerínico (= ácido 21 β -hidroxioleanólico): los mimonósidos A-C. *In vitro*, los mimonósidos tienen una acción citotrófica sobre los fibroblastos murinos y humanos, activando y prolongando la multiplicación celular durante unos diez días, lo que podría explicar, al menos parcialmente, los efectos atribuidos a la droga. Se observa igualmente un efecto sinérgico con diversos inmunoestimulantes (concanavalina A, lipopolisacáridos).

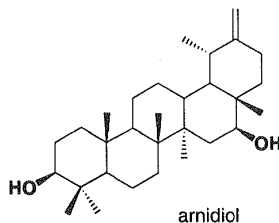
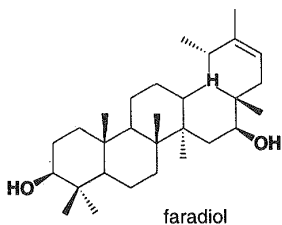
Esta droga no se utiliza en Francia con fines terapéuticos; sin embargo forma parte de la formulación de preparaciones «cosméticas» cuyas indicaciones están en el límite de la terapéutica.

● **MARAVILLA**, *Calendula officinalis* L., Asteraceae

La planta, la droga. La maravilla de los jardines, también denominada caléndula (Ph. eur, 3ª ed., add. 1999), es una pequeña planta herbácea cultivada, con tallos robustos y angulosos, con hojas sésiles. Las inflorescencias son gruesos capítulos (3-8 cm) rodeados por dos filas de brácteas vellosas. Las flores centrales tubulosas y hermafroditas son generalmente de un color amarillo anaranjado más intenso que el de

las flores periféricas femeninas que poseen una lígula tridentada. El fruto es un aquenio curvado, con su cara convexa espinosa. El examen microscópico revela la presencia de largos pelos pluricelulares biseriados y de granos de polen con tres poros finamente equinulados. El ensayo de la droga –la flor abierta, despegada del receptáculo– abarca principalmente una valoración de flavonoides (contenido mínimo: 0,4%).

Composición química. La composición de la droga –flores o capítulos florales– se conoce bastante bien: flavonoides (0,3-1,5% de oligosacáridos en C-3 del isorramnetol y del quercetol), carotenos (licopeno) y xantofilas, aceite esencial (2-3 ml/kg) con derivados sesquiterpénicos oxigenados (cadinolos), polisacáridos. No se han caracterizado lactonas sesquiterpénicas, pero sí loliólido e iononas. Los compuestos triterpénicos son especialmente abundantes: derivados mono-, di- y trihidroxilados, libres y esterificados, del lup-20(29)-eno, del olean-12(13)-eno, del tarax-20(30)-eno, del tarax-20(21)-eno [= ψ], del urs-12(13)-eno: α - y β -amirina, arnidiol, faradiol, ursadiol, calenduladiol, heliantriols. También se han aislado e identificado diversos saponósidos: saponósidos A-D, D₂ y F. Estos son bidesmósidos (ésteres de glucosa en C-28) y monodesmósidos del ácido oleanólico: el enlace osídico se efectúa con un ácido D-glucurónico que puede ser único, o que es el primer elemento de un di- o de un trisacárido. El contenido en saponósidos oscila entre un 2 y un 10% en función de la variedad y de la época de recolección.



Acción farmacológica. Tanto el extracto etanólico al 80%, obtenido a partir de la droga desecada, como la tintura madre homeopática poseen propiedades antibacterianas *in vitro*. Aplicadas tópicamente, las preparaciones de maravilla ejercen un efecto antiinflamatorio puesto de manifiesto sobre diversos modelos animales. Favorecen la cicatrización.

La utilización de un modelo experimental (inflamación de la oreja de ratón inducida por aceite de croton) demuestra, a partir de un extracto con dióxido de carbono supercrítico, que es la fracción lipófila –desprovista de saponósidos y de polisacáridos– la que posee un efecto antiinflamatorio. El fraccionamiento biodirigido de esta fracción muestra que la actividad es debida a triterpenos (mono-oles y ésteres de dioles), principalmente monoésteres del faradiol. El faradiol libre, preparado por hidrólisis, se muestra tan activo como la indometacina sobre este modelo animal.

Empleos. Los preparados a base de los capítulos de maravilla presentan una toxicidad aguda no despreciable, lo que hace que únicamente se empleen por vía tópica:

tradicionalmente utilizado en el tratamiento de pequeñas heridas después de abundante lavado (con agua y jabón) y eliminación de la suciedad; como tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso de afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos; contra las quemaduras de sol, quemaduras superficiales y poco extensas, eritemas en los glúteos; como antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o faríngea (colutorios, pastillas) [Note Expl., 1998]. En Alemania, la Comisión E atribuye a la caléndula propiedades cicatrizantes y precisa que tras aplicación tópica se han observado efectos antiinflamatorios. Las indicaciones reconocidas en el etiquetado de los productos semiterminados son inflamación de piel y mucosas, contusiones, quemaduras, excoriaciones (infusión en compresas o gargarismos).

La droga se utiliza ampliamente en cosmética como suavizante, cicatrizante, hidratante (leches, cremas, jabones, productos para después del sol).

E. Drogas con saponidos «adaptógenos»

● GINSENG, *Panax ginseng* C.A. Meyer y otras especies, Araliaceae

Los ginseng son plantas que, en la medicina oriental, gozan de una reputación muy antigua como tónico, reconstituyente, «generador de nueva juventud» aunque, farmacológicamente, sea difícil delimitar su actividad. Esta supuesta actividad explica la denominación genérica de *Panax* formada a partir de vocablos griegos *pan* (todo) y *akos* (remedio). Esta panacea (*panakeia*)* sería el remedio universal.

La planta, la droga. El ginseng espontáneo «de Corea» (*shanshen*), oficial en la República Popular China, es en la actualidad muy raro. Ha dejado su lugar, esencialmente, a un ginseng de cultivo. Este «verdadero» ginseng no es el único que se utiliza.

Se emplean sobre todo:

- ginseng de cinco hojas cultivado en América del Norte, *P. quinquefolius* L.;
- ginseng *san-chi*, *P. notoginseng* (Burkill) F. H. Chen, oficial en la República Popular China donde goza de una reputación como tónico y hemostático;
- ginseng de Japón (*chikusetsu-ninjin*, *zhijieshen*) *P. pseudoginseng* Wall. subsp. *japonicus* (C.A. Meyer) C. Ho & Tseng (= *P. japonicus* C.A. Meyer), cultivado en China, Vietnam y Japón, considerado como antipirético, estomáquico y expectorante;

* Delaveau recuerda que Panacea, hermana de Hygia°, es la hija de Asclepios, dios de la medicina. El «caduceo» de los farmacéuticos muestra la serpiente de Epidauro apagando su sed en la copa de Hygia. La misma serpiente se enrolla alrededor del bastón de Asclepios para formar el atributo de los médicos. En cuanto al auténtico caduceo, emblema de Hermes con dos serpientes, es otra historia completamente distinta... (cf. Delaveau, P. [1992]. La mémoire des mots en médecine, pharmacie et sciences, Louis Pariente, París, pág. 294 sqq.) ° (Hygia → higiene).

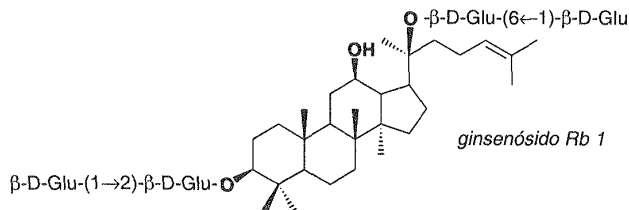
– las variedades *bipinnatifidus* (Seem) Li y *angustifolius* (Burkill) Li del *P. pseudoginseng*, etc.

El ginseng es una pequeña planta herbácea con hojas palmatilobuladas, umbelas de flores blancas y bayas rojas. Es espontáneo –aunque sus fuentes naturales han sido sobreexplotadas– en las zonas montañosas, de Nepal a Manchuria, de Siberia oriental a Corea.

La droga está constituida por la raíz desecada que figura en la Farmacopea francesa (10ª ed.) desde 1989. Esta raíz, fusiforme o cilíndrica, frágil y de pequeña densidad, es más o menos ramificada, a veces arqueada e incluso recurvada sobre sí misma. Algunas muestras presentan un aspecto antropomórfico muy sugerente: son las más apreciadas y su forma, sin duda, no es ajena al interés que ha despertado el ginseng, sobre todo por su reputación –infundada– de estimular «las fuerzas del anciano». El ginseng se cultiva en Asia (Corea, China, pero el mercado se surte igualmente por cultivos desarrollados en América del Norte: en 1990, se produjeron en Wisconsin 1,5 millones de libras que se exportan en su mayor parte a la República popular China, Taiwan, Hong-Kong y Singapur. Tradicionalmente, el ginseng «blanco» es la raíz lavada, desprovista de raíces secundarias, desecada al sol o en horno y generalmente pelada; el ginseng «rojo» debe su color pardo-rojizo a un calentamiento previo en estufa; en los Estados Unidos, la raíz se lava y después se deseca con aire caliente durante 12-14 días.

Composición química. Se han caracterizado en la raíz numerosos compuestos: polisacáridos, glicopéptidos (panaxanos), vitaminas, esteroides, aminoácidos y péptidos, aceite esencial (5 ml/kg, caracterizado por su riqueza en hidrocarburos sesquiterpénicos), políinos (panaxinol, panaxitriol). Los numerosos saponósidos aislados de la droga (unos veinte) son –con una sola excepción– heterósidos de geninas tetracíclicas de la serie del dammarano, una trihidroxilada 3 β , 12 β , 20(*S*) (protopanaxadiol), otra tetrahidroxilada 3 β , 6 α , 12 β , 20(*S*) (protopanaxatriol*^(ver pág. 701)). Las diferencias entre los saponósidos (ginsenosídeos**^(ver pág. 701) Ra-1-2, Rb1-3, Rc-f, Rg-1-2, Rh-1) residen en la naturaleza mono, bi- o trisacáridica de las dos cadenas osídicas unidas en C-3 y C-20 o en C-6 y C-20. Excepcionalmente los tres hidroxilos en C-3, C-6 y C-12 del protopanaxatriol pueden estar implicados en una unión osídica (ginsenosido 20-glucor^f). También se han caracterizado malonil-ginsenosídeos (sólo en el ginseng blanco).

No todos los ginseng tienen la misma composición: aunque la mayoría contienen algunos de los ginsenosídeos que se encuentran en la raíz de ginseng de Corea (pero en proporciones diferentes), también contienen saponósidos específicos, heterósidos del

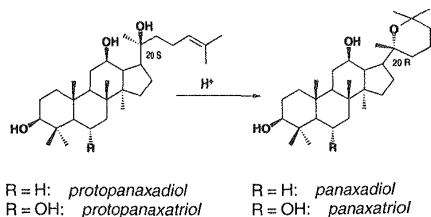


protopanaxadiol y del protopanaxatriol: pseudoginsenosídeo F11 y quinquenosídeo R1 del ginseng de cinco hojas, gipenosídeo XVII y notoginsenosídeos R1-4 del ginseng Sanchi, etc. La diferencia es más sensible en el caso del ginseng de Japón: la mitad de las «chikusetsusaponinas» son bidesmosídeos (C-3, C-28) del ácido oleanólico. En cuanto al ginseng del Himalaya, su composición es intermedia entre el ginseng de Corea y el de Japón, ¡diferente de la composición de las variedades de ginseng de Japón que se producen en Yunan! Se comprenderá que es difícil hablar de la composición *del* ginseng, ya que como se ha señalado el ginseng rojo tiene una composición ligeramente diferente de la del ginseng blanco, que la composición cuantitativa y cualitativa de las radículas o de las raíces laterales es diferente a la de la raíz principal y que dicha composición varía en función de la edad de la muestra, del origen y de otros factores (sin tener en cuenta que las drogas comerciales a menudo se falsifican groseramente...). El contenido en saponósidos de la raíz de ginseng de Corea puede variar entre el 1 y el 3%, y los saponósidos R_{b1} , R_{b2} (dioles), R_{g1} (triol) y R_0 (oleanano) son generalmente los más abundantes.

Ensayos. La droga, identificada por sus caracteres macroscópicos y microscópicos así como por la caracterización de triterpenos y aminoácidos, debe satisfacer diversos ensayos: análisis por CCF de un extracto alcohólico, fracción que se puede extraer con alcohol al 70% (de 20 a 30%), azúcares reductores después de la hidrólisis (< 10%). El contenido en saponósidos, determinado por colorimetría ($SbCl_3$) después de la extracción (metanol-agua 80-20) y paso selectivo de los heterósidos a una fase butanólica, es como mínimo del 2%. La CLAR permite además apreciar las proporciones relativas de los principales ginsenosídeos.

Acción farmacológica y empleos. No es muy fácil sintetizar una bibliografía abundante (varios millares de citas), heterogénea y de calidad científica bastante desigual. Los efectos bioquímicos, endocrinológicos, inmunológicos de los saponósidos puros han sido igualmente estudiados *in vitro* y en animal y son frecuentemente opuestos. La raíz de ginseng posee un efecto estimulante sobre el SNC, aumenta la resistencia a la fatiga y al estrés, mejora la memoria, tiene un efecto anabolizante. Esto es lo que se desprende de estudios realizados en animal con dosis elevadas y, normalmente, por vía parenteral. Como para otras plantas llamadas medicinales, el deducir un efecto en el

* La aparente distorsión entre la nomenclatura habitual y el número de hidroxilos se debe a que la hidrólisis de los saponósidos conduce al panaxadiol y al panaxatriol en los cuales la función alcohólica terciaria en 20 está bloqueada en un ciclo tetrahidropiránico.



** Los autores rusos hablaron en un principio de «panaxósidos», de ahí las frecuentes confusiones.

hombre es un paso difícil de franquear, sobre todo si tenemos en cuenta que estas propiedades no han sido confirmadas por ensayos clínicos rigurosos: las numerosas publicaciones de «observaciones en el hombre» no aclaran realmente la cuestión, la definición clínica de la entidad patológica tratada es a menudo difícil, la apreciación de los resultados subjetiva, el efecto psicosomático importante.

Calificado como «adaptógeno» (es decir, capaz de estimular la «resistencia no específica» del organismo), el ginseng se utiliza tradicionalmente en Francia, solo o asociado a «cócteles» de vitaminas y de estimulantes diversos, en astenias funcionales, aunque su actividad específica no esté actualmente demostrada [Note Expl., 1998]. En Alemania, la monografía de 1991 de la Comisión E dice que se utiliza para combatir la sensación de cansancio, la falta de energía y de capacidad de concentración y a lo largo de convalecencias.

Aunque no se ha observado toxicidad aguda para esta droga, se han descrito diversos efectos secundarios (incluso se ha hablado de un síndrome del abuso de ginseng). En realidad, los estudios publicados no son fiables: en la mayoría de los casos se habla de formas no estandarizadas cuyas dosis y vías de administración no se precisan; peor aún, normalmente no hay ninguna seguridad en lo relacionado con la identidad de la droga ya que el ginseng es una de las drogas que más a menudo sufre falsificaciones (incluso no es raro la «adición» de medicamentos [fenilbutazona, aminopirina, etc.]). Las interacciones medicamentosas que se ha descrito a veces, son también difíciles de interpretar. Algunos autores sospechan que una utilización prolongada puede ocasionar trastornos similares a los producidos por los corticoides. Sin duda este dato ha llevado a los redactores de la *Note Explicative* de 1998 (así como a los de la Comisión E) a precisar que la posología del ginseng no debe sobrepasar 2 gramos de droga pulverizada por día y que el tratamiento debe limitarse a un máximo de tres meses. Algunos autores aconsejan evitar el ginseng en el embarazo y en asociaciones con los IMAO.

● ELEUTEROCOCO,

Eleutherococcus senticosus Maxim., Araliaceae

En 1996, la adenda nº 34 de la Farmacopea francesa (orden del 5 de agosto) incluía los «órganos subterráneos, enteros o fragmentados, desecados» de esta especie.

E. senticosus (= *Acanthopanax senticosus* [Rupr. y Maxim.] Harms) es un matorral espinoso frecuente en Siberia oriental, desde el río Amor a la isla de Sakhalin y hasta Corea y Shanxi, cuyas raíces se han propuesto, bajo el evocador nombre de ginseng de Siberia, por autores rusos, como sucedáneo del ginseng. El examen microscópico del polvo de la raíz se completa mediante un estudio por CCF del extracto metanólico que caracteriza a los eleuterósidos B y E. La Farmacopea no exige la valoración de sus constituyentes.

Químicamente, la raíz de eleuterococo contiene polisacáridos, compuestos fenólicos (cumarinas, lignanos, ácidos fenilpropánicos) y eleuterósidos. Este término, mal escogido (¿involuntariamente?), se refiere a una clase homogénea y original, lo que no es el caso: aunque algunos son específicos y triterpénicos (eleuterósidos I-M), otros son comunes y relacionados con diversas series: isofraxósido (eleuterósido B₁), glucósidos

del siringarresinol (eleuterósidos D-E) y del alcohol sinapílico, éster metílico de la galactosa (eleuterósido C); algunos ni siquiera son heterósidos (daucosterol [eleuterósido A], sesamina [eleuterósido B₄]), ...

Como el ginseng, el eleuterococo es un «adaptógeno», un «normalizador de situaciones patológicas». Estimula, en el hombre sano la producción de linfocitos. Como en el caso anterior, los resultados de los «estudios» en el hombre siguen siendo discutibles, ya que no han sido verificados (ej.: apreciación del tono de los pilotos de carreras). La droga, puede reivindicar la siguiente indicación: utilizada tradicionalmente en las astenias funcionales. En Alemania, donde la Comisión E señala para ella idénticos usos que los del ginseng, está contraindicada en casos de hipertensión.

F. Drogas con saponósidos detergentes

- **PALO DE JABÓN (leño de Panamá), *Quillaja saponaria* Molina, Rosaceae**

Esta droga había caído en el olvido (oficial) desde hace medio siglo, pero a partir de 1989 es objeto de monografía en la Farmacopea francesa (10.^a ed.).

La planta, la droga. La droga, impropriamente denominada «palo», está constituida de hecho por la corteza desecada del tronco privada de súber de *Q. saponaria* o —como precisa la Farmacopea— de *Q. smegmadermos* DC. Morfológicamente, se presenta en forma de trozos aplastados muy largos (10-15 × 0,3-1 cm para una longitud que puede alcanzar 1 m) cuya fractura, examinada con lupa, muestra cristales brillantes. Estos son prismas voluminosos (50-170 μm) de oxalato cálcico que se encuentran, al examinar al microscopio la droga pulverizada, mezclados con fibras muy largas esclerificadas y torcidas. La droga oficial presenta un índice de espuma que no debe ser inferior a 3.000, contiene menos del 5% de súber y debe analizarse por CCF (caracterización de las geninas después de hidrolizar).

Composición química. El poder afrógeno de las decocciones de la droga se debe a un 9-10% de «quillayasaponina», mezcla de saponósidos con genina triterpénica acilada de estructuras muy complejas. Ejemplo: el compuesto QS-III (C₁₀₄H₁₆₈O₅₅, M⁺ = 2.296) es un bidesmósido que consta de diez osas, dos moléculas de ácido 3,5-dihidroxi-6-metiloctanoico y un oleaneno polifuncionalizado, el ácido quiláico.

Propiedades biológicas. Los extractos de quillaya, valorados en saponósidos y administrados prolongadamente, son hipocolesterolemiantes en animal: los saponósidos forman un complejo insoluble con el colesterol, lo que inhibe su absorción intestinal. Estas saponinas se han ensayado también en farmacotecnia por su capacidad de favorecer la penetración, a través de las mucosas, de péptidos medicamentosos.

Los saponósidos del palo de jabón potencializan la respuesta a los antígenos de diversos agentes infecciosos. Esta propiedad hace de ellos potenciales coadyuvantes en la



Quillaja saponaria Mol.

en la 10ª edición de la Farmacopea por sus tallos con hojas y a veces floridos y su cepa radicante (rizoma y raíces desecadas).

Las drogas, identificadas por su morfología y sus caracteres microscópicos, presentan un índice de espuma superior a 1.000 (partes aéreas) o a 2.000 (cepa radicante). El ensayo de la cepa radicante consta principalmente de una CCF de las geninas (revelando con vainillina sulfúrica) tras la hidrólisis sulfúrica de los saponósidos; el de las partes aéreas consta de una CCF de un macerado en alcohol del 60% destinada a caracterizar los flavonoides (pulverización con difenilborato de aminoetanol y de PEG 400) y a detectar una posible falsificación por *Silene vulgaris* (Moench) Garcke (= *S. inflata* L.). Los saponósidos son principalmente glicósidos del ácido quiláyico.

Reputada como diurética y «depurativa», la saponaria no está inscrita en la lista de drogas que pueden ser objeto de petición de autorización para ser comercializada según el procedimiento simplificado. En Alemania, la Comisión E recoge solamente la utilización de las raíces: expectorantes por irritación de la mucosa gástrica, se utilizan en casos de obstrucciones de vías respiratorias

● GIPSÓFILAS, *Gypsophila* spp., Caryophyllaceae

Tradicionalmente, y habida cuenta de su riqueza en saponósidos tensoactivos (normalmente más de un 10%), las partes subterráneas de diversas especies del género se emplean como fuente de saponinas comerciales (saponarias de Oriente, España, Egipto; *G. paniculata* L., *G. arrostii* Guss., *G. struthium* Loefl.). La principal utilización de estas gipsófilas es la formulación de productos cosméticos. Aunque la composición química de la «saponina» de *G. paniculata* no es totalmente conocida, se sabe que contiene sobre todo bidesmósidos de ácidos oleanólicos aldehídicos en C-23: gipsogenina (gipsósido A, saponásido D [= saponarósido D]) y ácido quiláyico (= 16 α -hidroxigipsogenina). Especialmente tensoactiva, la saponina de las gipsófilas según Hostemann y Marston [1995], se incorpora en formulaciones para extintores*.

G. OTRAS DROGAS CON SAPONÓSIDOS

Algunas drogas reputadas como diuréticas pero con interés muy limitado, como el espárrago (Liliaceae, Ph. fsa, 10ª ed.) o la herniaria*(ver pág. 707) (*Herniaria glabra* L., *H. hirsuta* L., Caryophyllaceae) deben —o al menos algunos autores lo afirman sin justificación— sus virtudes a saponósidos. Esto mismo ocurre con drogas que fueron po-

* En Japón se utiliza en los extintores extractos del pericarpio del fruto de *Sapindus mukorossi* Gaertner (Sapindaceae). Antifúngicos y antibacterianos, estos extractos han sido autorizados por el Ministerio de la salud japonesa como ingrediente en formulaciones cosméticas. Los saponósidos de esta droga son, mayoritariamente, glicósidos de la hederagenina. Entre las demás especies explotadas en la actualidad por sus propiedades tensoactivas se citará: *Yucca schidigera* Roez! ex Ortgies (yuca de Mohave, Agavaceae) y *Chorogalum pomeridianum* (DC.) Kunth (planta del jabón de California, Liliaceae).

pulares en el siglo XIX y cuya utilización actual es muy restringida como la zarzaparrilla** (*Smilax* spp., Liliaceae, América central, Extremo Oriente).

Existen en el mercado algunas preparaciones a base de yucas (*Yucca* spp., Liliaceae) o de alfalfa que, en experimentación animal, presentan una actividad hipocolesterolemizante debida claramente a la presencia de saponósidos: posteriormente se verá que el consumo de alfalfa no carece de inconvenientes. Muchas otras drogas contienen saponósidos de los que no se conoce con precisión su participación en las virtudes que se les atribuye: vara de oro (pág. 253), gordolobo (pág. 113) y otras.

En el caso del *Chrysanthellum*, no hay nada que permita atribuir las propiedades farmacológicas que algunos autores le achacan a un determinado tipo de metabolitos: por este motivo la droga se contemplará, arbitrariamente en este capítulo.

● **CHRYSANTHELLUM**, *Chrysanthellum indicum* DC.,
subsp. *afroamericanum* B.L. Turner, Asteraceae

Esta planta, originaria de Perú y Bolivia, es común en África donde crece en el borde de los caminos, en los eriales y alrededor de las viviendas, sobre todo en las zonas de altiplanicies. Caracterizan a esta especie sus hojas bi- y tripennatisectas, las flores amarillas agrupadas en pequeños capítulos (8-10 mm) de tipo radiado con 1-2 brácteas lineales y los aquenios ovoides más o menos comprimidos con ala membranosa. Se puede falsificar por especies cercanas tales como *C. americanum* (L.) Vatke, con hojas más o menos lobuladas, o por otras Asteraceae como *Parthenium integrifolium* L., de ahí el interés de un examen morfológico detallado y una CCF (flavonoides).

La droga está constituida por la planta entera. Es conocida por su contenido en flavonoides de distribución bastante restringida: 7-*O*-glucosil-eriodictiol, 7-*O*-glucosil-iso-okanina, maritimefina [una aurona], marefina [una chalcona] y saponósidos, las crisantelinas A y B. El estudio estructural de estas moléculas ha mostrado que son

* Para la Comisión E alemana, *H. glabra* es débilmente espasmolítica. Se utiliza en numerosas afecciones (trastornos renales, artritis, reumatismos, trastornos respiratorios). Al no haberse podido demostrar la eficacia de la droga, la Comisión no recomienda su empleo. La planta es rica en derivados triterpénicos, ésteres oligosídicos en C-28 de los ácidos medicagénico, 16-hidroximedicagénico y gipsogénico. Cf. Freiler, M., Reznicek, G., Schubert-Zsilavecz, M., Reiner, J., Haslinger, E., Jurenitsch, J. y Kubelka, V. (1996). Estruktur der Triterpensaponine aus *Herniaria glabra*, *Sci. Pharm.*, **64**, 359-365.

** En el Reino Unido la edición de 1990 de la BHP consagra una monografía a la raíz desecada de zarzaparrilla (pero esta droga ya no figura en la BP). Esta obra precisa que la droga comercial procede sobre todo de especies americanas -*S. aristolochiaefolia* Miller, *S. febrifuga* Kunth, *S. ornata* Hook. f. y *S. regelii* Killib & Morton- que es antiinflamatoria. Las diferentes especies del género contienen heterósidos de la sarsasapogenina y de la esmilagenina como la parillina (posiblemente en forma de bidesmósidos de furostanoles [ej.: sarsaparillósido]). La farmacología de estas especies es poco conocida. Saponósidos como la parillina son, *in vitro* potentes antifúngicos y antibacterianos. En el siglo pasado, las zarzaparrillas se utilizaron como antisifilíticos y en el tratamiento de diversas afecciones cutáneas, incluida la lepra.

bidesmósidos y que sus geninas –ácido equinocístico y caulofilogenina– son derivados hidroxilados del ácido olean-12(13)-enoico.

La droga se presenta como hepatoprotectora y antiedematosa, en base a un número pequeño de datos experimentales, y como antilitiásica e hipolipemiente, en base a observaciones efectuadas en medicina rural. No se encuentra inscrita en la Farmacopea ni en la lista de plantas que pueden ser objeto de un AMM con dossier abreviado, la droga se utiliza a veces en fitoterapia (infusión, nebulizado, pulverizada) en caso de insuficiencia de secreción biliar o de disfunción del metabolismo lipoproteico, así como para mejorar la sintomatología de la insuficiencia venosa. Algunos fabricantes de productos para cosmética presentan el extracto de *Chrysanthellum* como un producto «antienvejecimiento».

● ALFALFA, *Medicago sativa* L., Fabaceae

La alfalfa es más conocida como planta forrajera que por sus (ocasionales) virtudes medicinales. Todos los órganos de la especie tipo, especies cercanas y sus híbridos, contienen saponósidos, glicósidos de soyasapogenoles y bidesmósidos y tridesmósidos de oleanenos ácidos (ácido medicagénico, 16 α -hidroximedicagénico, hederagenina) esterificados por un oligosacárido sobre el carboxilo en C-28 y glicosilados en C-3 (y en C-16 en el caso del tridesmósido). La alfalfa contiene también compuestos fenólicos (cumestrol) así como L-canavanina, que se concentra sobre todo en las semillas (0,8-1,5% frente 0,1% en las hojas). Como muchos otros saponósidos, los de la alfalfa son hipocolesterolemiantes (conejo, mono); favorecen la eliminación fecal de colesterol (ratón). Ningún dato confirma su supuesta actividad beneficiosa en casos de artritis (*a contrario* un efecto secundario de la ingestión de alfalfa puede ser la producción de artralgias). La droga se utiliza muy poco en Francia. Las observaciones clínicas realizadas con las semillas son escasas tanto en número como en pertinencia, por lo que su eficacia terapéutica no se ha podido confirmar. La utilización de alfalfa puede producir o reactivar manifestaciones de tipo lupus eritematoso: en el hombre se han podido observar entre otras manifestaciones pancitopenias y artralgias. Estas manifestaciones de origen autoinmune podrían ser debidas a la L-canavanina. Una dosis elevada puede producir trastornos digestivos.

Industrialmente, por coagulación de los zumos obtenidos por prensado de hojas de alfalfa se recupera un concentrado proteico utilizado en alimentación avícola. Su riqueza en xantofilas permite la coloración de la carne de los pollos y de los huevos. Investigaciones actuales se orientan hacia la producción de proteínas «blancas» cuyas propiedades nutritivas se duplican, de ahí su evidente interés funcional (emulsificantes).

El posible consumidor deberá tener precaución con los productos etiquetados «alfa» o «alfalfa». La alfa (una materia prima en papelería) es en principio *Stipa tenacissima* L. (Poaceae) y el término alfalfa se utiliza a veces para designar otra Poaceae, *Phleum pratense* L.

7. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Bader, G. (1994). Pharmakologische und biopharmazeutische Bewertung von Triterpensaponinen, *Pharmazie*, **49**, 391-400.
- Büechi, S. (1996). Antivirale Saponine - Pharmakologische und klinische Untersuchungen, *Dtsch. Apoth. -Ztg.*, **136**, 89-98.
- Chen, Y. et Wu, Y. (1994). Progress in Research and Manufacturing of Steroidal Saponins in China, *J. Herbs, Spices & Medicinal Plants*, **2**, 59-70.
- Hostettmann, K. et Marston, A. (1995). Saponins, University Press, Cambridge.
- Lacaille-Dubois, M.-A. et Wagner, H. (1996). A Review of the Biological and Pharmacological Activities of Saponins, *Phytomedicine*, **2**, 363-386.
- Safayhi, H. et Sailer, E.-R. (1997). Anti-inflammatory Actions of Pentacyclic Triterpenes, *Planta Med.*, **63**, 487-493.
- Waller, G.R. et Yamasaki, K. (1996). Saponins used in Traditional and Modern Medicine, Plenum Press, New York. (vol. **404** de la série *Adv. Exp. Med. Biol.*).
- Waller, G.R. et Yamasaki, K. (1996). Saponins used in Food and Agriculture, Plenum Press, New York. (vol. **405** de la série *Adv. Exp. Med. Biol.*).
- Yu, L., Ma, R., Wang, Y. et Nishino, H. (1994). Potent Anti-Tumor Activity and Low Toxicity of Tubeimoside 1 Isolated from *Bolbostemma paniculatum*, *Planta Med.*, **60**, 204-208.

Regaliz

- de Klerk, G.J., Nieuwenhuis, M.G. et Beutler, J.J. (1997). Hypokalaemia and Hypertension Associated with Use of Liquorice Flavoured Chewing Gum, *Br. Med. J.*, **314**, 731-732.
- Heikens, J., Fliers, E., Endert, E., Ackermans, M. et van Montfrans, G. (1995). Liquorice-induced Hypertension - A New Understanding of an Old Disease : Case Report and Brief Review, *Neth. J. Med.*, **47**, 230-234.
- Schambelan, M. (1994). Licorice Ingestion and Blood Pressure Regulating Hormones, *Steroids*, **59**, 127-130.
- Stormer, F.C., Reistad, R. et Alexander, J. (1993). Glycyrrhizic acid in liquorice - Evaluation of health hazard, *Fd. Chem. Toxicol.*, **31**, 303-312.
- Vantighem, M.C., Hober, C., Racadot, A. et Lefebvre, J. (1994). La 11 (β hydroxystéroïde déshydrogénase (11(β OHSD) : physiologie et défaut d'action en pathologie, *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **55**, 271-277.

Castaña de Indias

- Diehm, C., Trampisch, H.J., Lange, S. et Schmidt, C. (1996). Comparison of Leg Compression Stocking and Oral Horse-chestnut Seed Extract Therapy in Patients with Chronic Venous Insufficiency, *Lancet*, **347**, 292-294 ; remarques [1 ° Vayssairat *et al*, 2 ° Simini, B.] et réponse des auteurs : *ibid.*, 1182-1183.
- Guillaume, M. et Padioleau, F. (1994). Veinotonic Effect, Vascular Protection, Antiinflammatory and Free Radical Scavenging Properties of Horse Chestnut Extract, *Arzneim.-Forsch.*, **44**, 25-28.
- Rehn, D., Unkauf, M., Klein, P., Jost, V. et Lücker, P.W. (1996). Comparative Clinical Efficacy and Tolerability of Oxyerutins and Horse Chestnut Extract in Patients with Chronic Venous Insufficiency, *Arzneim.-Forsch.*, **46**, 483-487.
- Santos-Buelga, C., Kolodziej, H. et Treutter, D. (1995). Procyanidin Trimers Possessing a Doubly Linked Structure from *Aesculus hippocastanum*, *Phytochemistry*, **38**, 499-504.
- Yoshikawa, M., Murakami, T., Matsuda, H., Yamabara, J., Murakami, N. et Kitagawa, S. (1996). Bioactive Saponins and Glycosides. III. Horse Chestnut. (1) : The Structures, Inhibitory



Digitalis purpurea L.

Heterósidos cardiotónicos: generalidades

1. Introducción	713
2. Distribución	714
3. Estructura	715
A. Estructura de las geninas.	715
B. Estructura de la parte osídica	717
C. Estructura de los heterósidos	718
relaciones estructura-actividad	719
4. Origen biosintético	719
5. Propiedades físico-químicas, caracterización, valoración	721
A. Caracterización	721
reacciones coloreadas: de azúcares, de geninas	721
reacciones de fluorescencia	722
B. Valoración	722
6. Propiedades farmacológicas	723
7. Empleos de las drogas con heterósidos cardiotónicos	724
8. Indicaciones terapéuticas	724
9. Principios de la prescripción.	725
10. Bibliografía	726

1. INTRODUCCIÓN

Los glicósidos cardiotónicos constituyen un grupo perfectamente individualizado y de una gran homogeneidad, tanto estructural como farmacológica. A pesar de su estrecho margen terapéutico, estas moléculas naturales de origen vegetal continúan siendo medicamentos interesantes en el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardiaca:

mejoran la capacidad de esfuerzo, disminuyen la molestia funcional y la frecuencia de las descompensaciones agudas. Ni la llegada al mercado de inotropos sintéticos no digitálicos que, a largo plazo, se han manifestado decepcionantes e incluso peligrosos, ni los inhibidores de la enzima de conversión —a pesar de sus ventajas, sobre todo en términos de supervivencia— han puesto en duda el interés de los heterósidos cardiotónicos, especialmente de la digoxina.

Con excepción de la escila (*Drimia maritima* [L.] Stearn), conocida y empleada por los médicos de la Antigüedad por sus propiedades diuréticas, las drogas de este grupo no se han utilizado durante mucho tiempo. La actividad «fortificante del corazón» de la convalaria o lirio de los valles se conoce desde el siglo XVI, las propiedades de la digital desde finales del XVIII y los *Strophantus* no fueron oficiales hasta principios del siglo XX, después de que LIVINGSTONE demostrara sus efectos.

Este desconocimiento de las potencialidades terapéuticas de las drogas de este grupo no impide que algunas de ellas hayan sido conocidas y explotadas por su cardiotoxicidad y desde los tiempos más remotos: en África como en Asia, formaban parte —y todavía lo hacen a veces*— de la composición de venenos de flechas que asocian frecuentemente cardiotóxicos con sustancias irritantes que favorecen su difusión tisular. Esto ocurría en África con algunas Apocynaceae: semillas de *Strophantus* spp. (ver pág. 737); leño y raíces de *Acokanthera* spp. (ej.: *A. schimperi* [A. DC.] Schweinf, de Tanzania [= *A. ouabaio* Poisson]); látex de las *Adenium* (ej.: *A. boehmianum* Schinz de Namibia). También ocurre y en este mismo continente con Asclepiadaceae como *Parquetina nigrescens* (Afzel.) Bullock, de la cual se utilizaba en Zaire, el látex. En Malasia y en gran parte del sudeste de Asia se empleaba sobre todo el látex de una Moraceae, *Antiaris toxicaria* (Pers.) Leschen., así como la corteza de una Celastraceae, *Lophopetalum javanicum* (Zoll.) Turcz. En América del Sur, se recurría a especies pertenecientes a los géneros *Naucleopsis* y *Maquira* (Moraceae). Otras especies han constituido así mismo venenos de prueba (ej.: *Menabea venenata* Baillon, Asclepiadaceae).

2. DISTRIBUCIÓN

Los heterósidos cardiotónicos presentan una distribución bastante restringida: varias decenas de géneros repartidos de forma desigual en una quincena de familias. Aunque es importante el número de géneros comprendidos en las Asclepiadaceae (*Asclepias*, *Calotropis*, *Cryptostegia*, *Menabea*, *Pachycarpus*, *Periploca*, *Xysmalobium*), o en las Apocynaceae (*Acokanthera*, *Adenium*, *Apocynum*, *Cerbera*, *Nerium*, *Strophantus*,

* En 1996, el hospital de Kuala Lumpur registró una muerte provocada por la ingestión de *pokok ipoh*, un veneno de flecha constituido principalmente por el látex de *Antiaris toxicaria* (Pers.) Leschen. Cf. Ho, L.M., Cheong, I. y Jalil, H.A. (1996). Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure Following Blowpipe Dart Poisoning, *Nephron*, 72, 676-678. A finales de los años sesenta, se registraron en Kenia múltiples casos de utilización criminal de venenos de flecha. Cf. Maitai, C.K., Muraguri, N. y Patel, H.A. (1973). A Survey on the Use of Poisoned Arrows in Kenya during the Period 1964-1971, *East African Med. J.*, 50, 100-104.

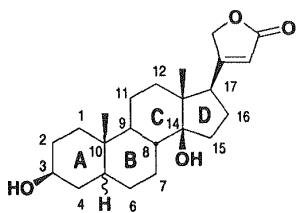
Thevetia), en la mayor parte de los casos la facultad de elaborar estas estructuras está limitada a un número restringido de géneros por familia: *Cheiranthus*, *Erysimum* (Brassicaceae), *Evonymus*, *Lophopetalum* (Celastraceae), *Cotyledon*, *Kalanchoe*, *Tylecodon* (Crassulaceae), *Coronilla* (Fabaceae), *Homeria*, *Moraea* (Iridaceae), *Boweia*, *Convallaria*, *Drimia* (Liliaceae), *Antiaris*, *Antiaropsis*, *Castilla*, *Maquira*, *Naucleopsis* (Moraceae), *Adonis*, *Helleborus* (Ranunculaceae), *Digitalis* (Scrophulariaceae), *Nierembergia* (Solanaceae), *Mansonia* (Sterculiaceae), *Corchorus* (Tiliaceae). Se pueden encontrar en todos los órganos pero, salvo raras excepciones, los contenidos son bajos, inferiores al 1%. Estos compuestos son excepcionales en los animales. Existen bufadienólidos en los sapos (*Bufo*) y cardenólidos en los Lepidópteros pero, en este caso en concreto, provienen de la alimentación, las orugas se nutren de Asclepiadaceae, Apocynaceae o Brassicaceae: de esta manera dichos insectos se encuentran protegidos de sus depredadores habituales. Sin embargo, no es una regla general: algunos Coleópteros sintetizan sus geninas cardiotónicas a partir de fitosteroles (*Chrysolina* sp.).

3. ESTRUCTURA

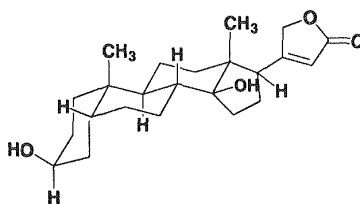
Sumamente homogénea, esta estructura consta de una genina esteroídica de tipo cardenólido (en C₂₃) o bufadienólido (en C₂₄) y una parte osídica, generalmente oligosídica.

A. Estructura de las geninas

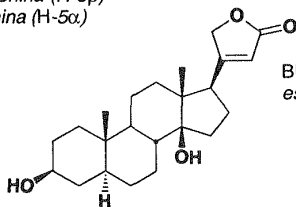
Todas las geninas poseen en común el núcleo tetracíclico habitual de los esteroides. Normalmente, el encadenamiento de los ciclos A, B, C y D es del tipo *cis-trans-cis*



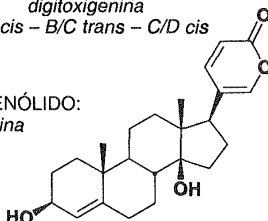
CARDENÓLIDOS:
digitoxigenina (H-5β)
uzarigenina (H-5α)

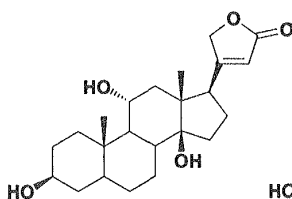


digitoxigenina
A/B cis - B/C trans - C/D cis

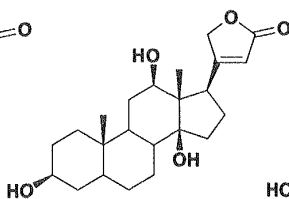


BUFADIENÓLIDO:
escilarenina

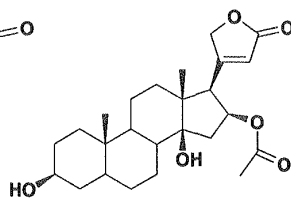




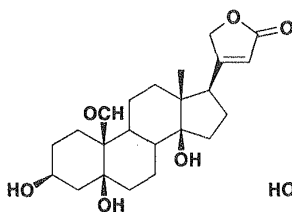
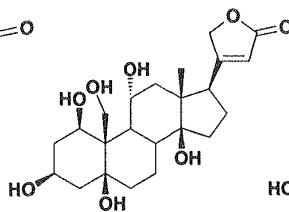
sarmentogenina



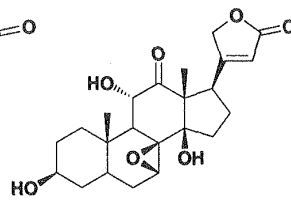
digoxigenina



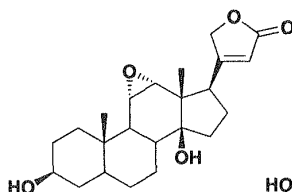
oleandrigenina

k-estrofantidina
= cimariogenina

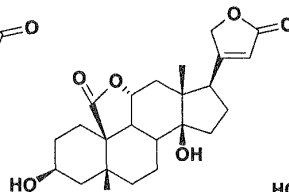
ouabaigenina



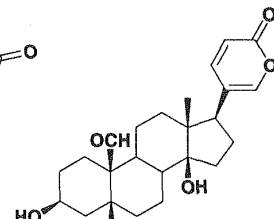
sarverogenina



cerbertigenina



estrogogenina



helebrigenina

(digitoxigenina) o, más raramente, *trans-trans-cis* (uzarigenina, geninas de Asclepiadaceae). En algunos casos (raros: escilarenina), un doble enlace 4,5 introduce una cierta geometría plana en la molécula. También es común a todas las geninas la presencia de dos hidroxilos: uno, secundario en C-3 β , otro, terciario en C-14 β . El último elemento de esta estructura básica común a todas las geninas es la sustitución del carbono C-17 por una lactona $\alpha\beta$ -insaturada en orientación β .

El tamaño del ciclo lactónico permite distinguir dos grupos de geninas: cardenólidos en C₂₃ con γ -lactona $\alpha\beta$ -insaturada (= butenólido) y bufadienólidos en C₂₄ con δ -lactona di-insaturada (= pentadienólido).

Variaciones estructurales. Son bastante restringidas y consisten en la presencia de funciones hidroxílicas suplementarias en C-11 α (sarmentogenina), en C-12 β (digoxigenina), en C-16 β (gitoxigenina), en C-5 β (k-estrofantidina), en C-1 (ouabaigenina) o sobre varias de estas posiciones (ouabaigenina, dignatigenina). Uno de estos hidroxilos,

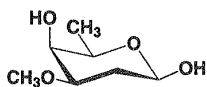
aunque es raro, puede estar esterificado con ácido fórmico (gitaloxigenina) o con ácido acético (oleandrigenina). La oxidación puede manifestarse también por la existencia de una cetona en C-12 como en la sarverogenina o por la de un epóxido, bien sea en 11,12 en el caso de la cerbertigenina o bien en 7,8 en el de la sarverogenina. No es raro que el metilo angular en C-10 esté oxidado a hidroximetilo (ouabaigenina) o en aldehído (k-estrofantidina, helebrigenina); puede entonces ser el origen de una lactonización con el hidroxilo en C-11 (estrogogenina). Excepcionalmene, el ciclo C puede estar insaturado (Δ^{11}) y, en las *Thevetia*, se conocen C-nor-D-homo-cardenólidos (ej.: homólogos de la cannogenina).

B. Estructura de la parte osídica

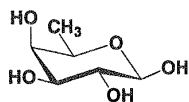
La mayoría de las osas que se encuentran en los heterósidos cardiotónicos son muy específicas de estas moléculas. Se trata de 2,6-didesoxihexosas como la D-digitoxosa (= 2,6-didexosi-D-alosa) y de 2,6-didexosi-3-metilhexosas como la L-oleandrosa (= 2,6-didexosi-3-metil-L-manosa) o la D-diginosa (= 2,6-didexosi-3-metil-D-galactosa).

Junto a estas osas específicas se encuentran también 6-desoxihexosas (L-ramnosa, D-fucosa) y 6-desoxi-3-metilhexosas tales como L-tevetosa o 6-desoxi-3-metil-L-glucosa y D-digitalosa (= 6-desoxi-3-metil-D-galactosa).

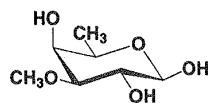
Igualmente la glucosa puede encontrarse en estructuras heterosídicas; generalmente se sitúa en este caso en el extremo de un oligósido. Señalemos por último que un hidroxilo de una osa puede estar acetilado (ver más adelante: acetildigoxina).



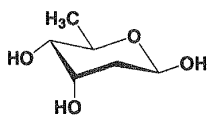
β -D-diginosa



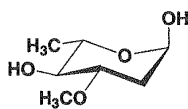
β -D-fucosa



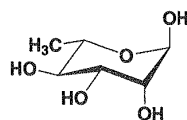
β -D-digitalosa (3-O-metilfucosa)



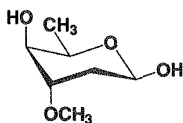
β -D-digitoxosa



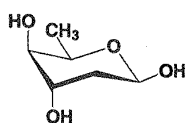
α -L-oleandrosa



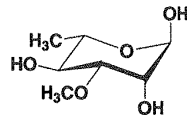
α -L-ramnosa



β -D-sarmentosa



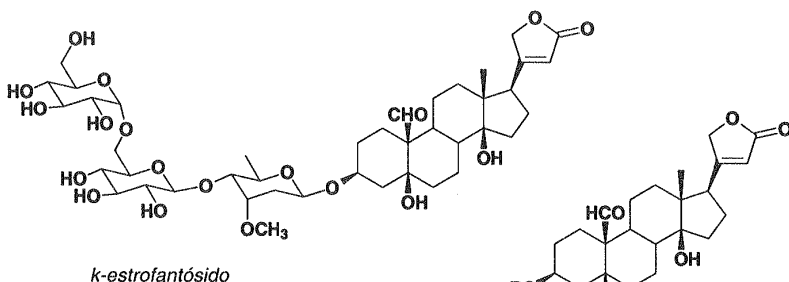
β -D-boivinosa



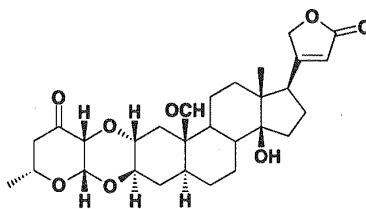
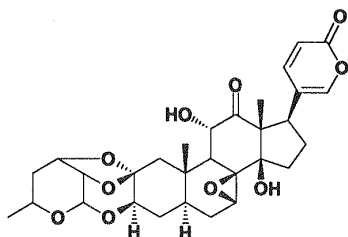
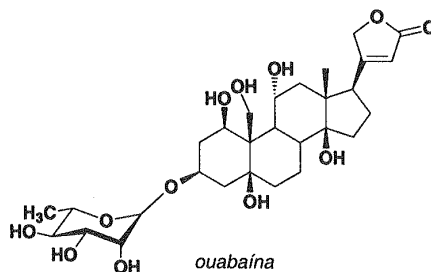
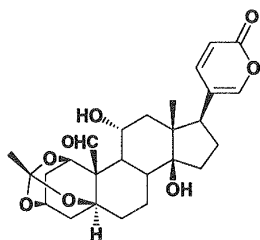
α -L-tevetosa

C. Estructura de los heterósidos

La parte osídica se encuentra habitualmente unida a la genina por intermedio del hidroxilo en C-3. Esta parte osídica puede estar constituida por una osa (la ouabaína es la 3-ramnosil-ouabaigenina) o, más frecuentemente, por un oligosacárido. Este puede llevar de dos a cuatro osas. Cuando existe glucosa, está siempre en posición terminal. Se distinguen clásicamente heterósidos *primarios* y heterósidos *secundarios*. Los primeros, se encuentran en la planta fresca, llevan una molécula terminal de glucosa que se elimina fácilmente (especialmente durante el desecado) para dar lugar a los segun-



R = β -D-glu(1 \rightarrow 4)- α -L-ram-(1 \rightarrow): *convalósido*
 R = α -L-ram-(1 \rightarrow): *convalatoxina*



dos. Ejemplo: convalósido y convalatoxina, (ver también, en el capítulo siguiente, los heterósidos de las digitales o de la escila).

Las estructuras son un poco diferentes en las Asclepiadaceae y las Crassulaceae. En estas familias, la existencia de geninas hidroxiladas en C-2 permite la formación de una estructura cíclica (tiledósido A, uscharidina, calotropina). En el caso de las Crassulaceae el enlace con el azúcar puede ser incluso triple (orbicúsido). En esta misma familia, la estructura puede no ser heterosídica: la briofilina A de las *Kalanchoe* es un 1,3,5-ortoacetato y otros bufadienólidos son ésteres sencillos (acetato o gluconato).

Relación estructura-actividad

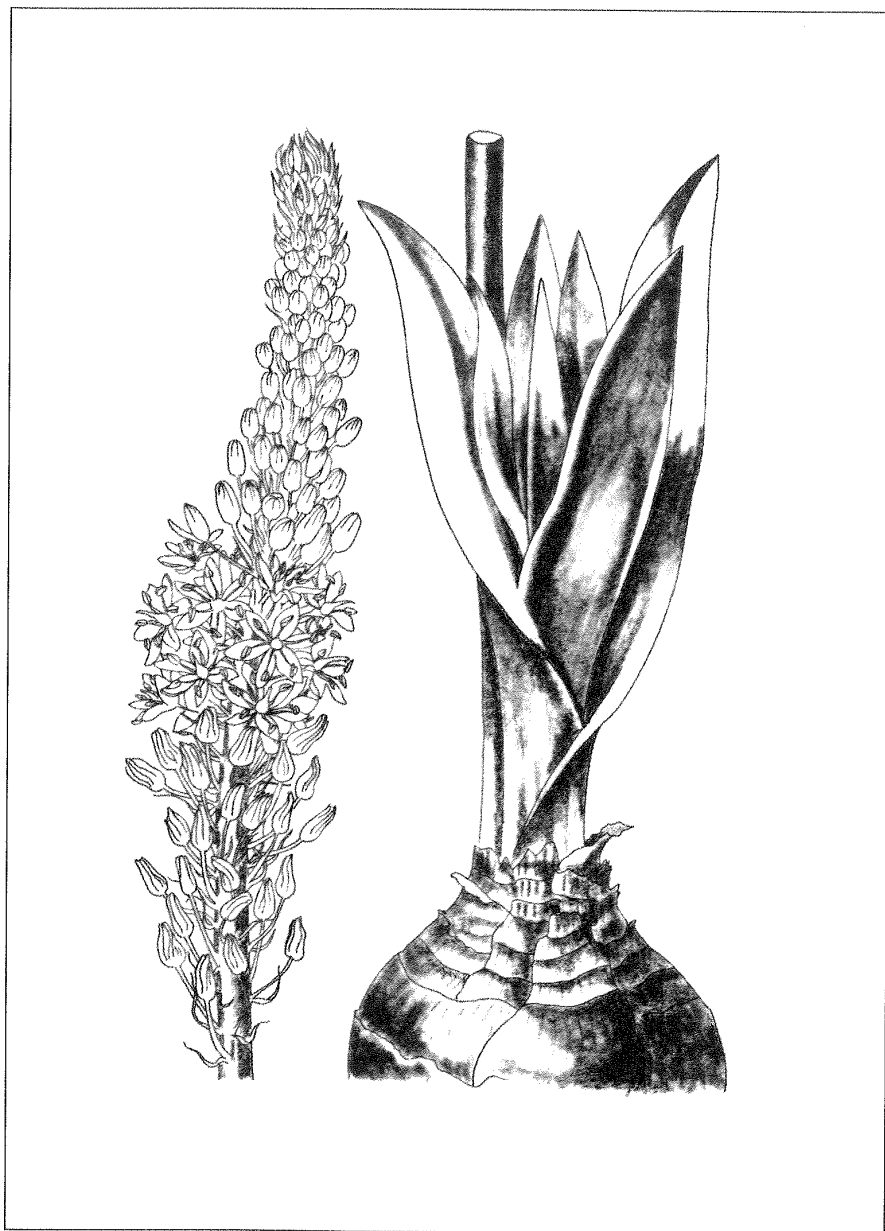
La actividad cardiotónica se debe a la genina. La parte osídica no interviene directamente, pero su presencia la aumenta y modula al modificar la polaridad de la molécula. La existencia de una serie de elementos estructurales es necesaria o, al menos, favorece la actividad:

- la lactona insaturada en C-17. Es imprescindible la existencia de un encadenamiento $X=C-C=$ (donde X es un heteroátomo); en todos los casos la sustitución del carbono C-17 debe hacerse en β ;
- la configuración de los ciclos. La actividad es máxima cuando el encadenamiento de los ciclos A, B y C es *cis*, *trans*, *cis*. La actividad se encuentra fuertemente disminuida cuando los ciclos A y B están en *trans* (ej.: uzarigenina), pero permanece cuando el ciclo A está parcialmente insaturado como ocurre con los heterósidos de la escila cuya genina es del tipo 4,5-dehído. Los ciclos C y D deben fusionarse en *cis* obligatoriamente;
- los sustituyentes. La inversión de la configuración del carbono C-3 disminuye la actividad, pero los compuestos 3-desoxi no son totalmente inactivos. En el caso del hidroxilo terciario en C-14, su presencia es un elemento muy favorable pero quizás lo es menos que la configuración del carbono C-14: la 14-epidigitoxigenina es inactiva mientras que la 14-desoxidigitoxigenina (C-14 β -H) es ligeramente activa (pero los derivados 8,14- $\beta\beta$ -epoxi son inactivos).

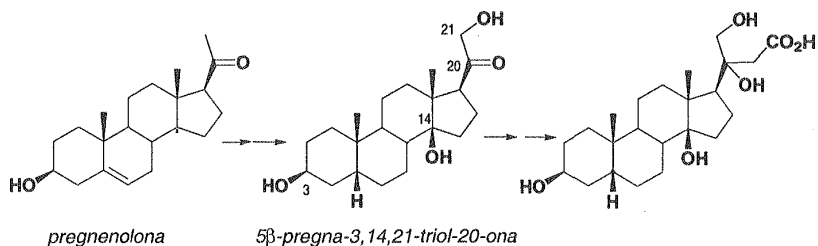
Ninguna de las numerosas modificaciones estructurales efectuadas en esta serie ha permitido mejorar las cualidades de los heterósidos naturales; en especial, no ha sido posible obtener un mayor margen terapéutico.

4. ORIGEN BIOSINTÉTICO

En general se admite que los cardenólidos son producto de la condensación de un derivado de la serie del pregnano (un 20-cetopregnano funcionalizado como la 5 β -pregnan-3,14,21-triol-20-ona) con una unidad dicarbonada (acetato). Por otra parte se sabe que diversos ácidos *norcolánicos* (en C₂₃) son incorporados eficazmente por *D. purpurea*. La introducción del hidroxilo en C-14 con inversión de la configuración del carbono debe ser precoz; queda por establecer la secuencia exacta de la reacción.



Drimia maritima (L.) Stearn



posibles intermediarios en la biosíntesis de los cardenólidos

5. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, CARACTERIZACIÓN, VALORACIÓN

Por regla general los heterósidos son solubles en agua, ligeramente solubles en etanol y cloroformo: la digitoxina es mucho más soluble en cloroformo que la digoxina, la cual es bastante soluble en etanol diluido y en la mezcla etanol-cloroformo. Las dos son muy poco solubles en acetato de etilo. Los heterósidos primarios como el lanatósido C son hidrosolubles, solubles en dioxano, muy poco solubles en cloroformo (1 g en 2 litros), casi insolubles en metanol. La presencia de la lactona hace la molécula más frágil: posibilita la apertura en medio alcalino.

A. Caracterización

El bajo contenido que existe normalmente en heterósidos cardiotónicos impide la realización directa de los diferentes métodos de caracterización: es preciso preparar extractos purificados y concentrados. La técnica habitual (que es incompatible con la presencia de derivados con grupos formilos) para preparar estos extractos es la de la «defecación plúmbica»: extracción de la droga pulverizada con una mezcla de etanol al 50% y una disolución de acetato de plomo. Después de ebullición, posterior enfriamiento y eliminación del marco por centrifugación, los heterósidos cardiotónicos presentes en el líquido sobrenadante se extraen con cloroformo. Sobre esta disolución clorofórmica se realizan las reacciones de caracterización y los análisis cromatográficos.

Reacciones coloreadas. Pueden deberse a los azúcares o a las geninas.

Reacciones de azúcares. Las únicas reacciones de azúcares que presentan interés son las específicas de las 2,6-didesoxihexosas. La reacción que se efectúa frecuentemente es la del xantidrol, también conocida como reacción de PESEZ: adición de xantidrol a una disolución de heterósidos en ácido acético concentrado y posterior calentamiento a baño maría; se desarrolla una coloración roja.

Se puede también utilizar la reacción de KELLER-KILIANI: adición de ácido sulfúrico concentrado que contiene trazas de sales férricas a una disolución de heterósido en ácido acético concentrado que contiene también trazas de sales férricas; se forma un anillo marrón-rojizo y la disolución acética se colorea lentamente en azul-verdoso. Hay que señalar que heterósidos como la ouabaína (cuya parte osídica es una ramnosa, *i.e.* una 6-desoxihexosa) no dan esta reacción, pero otros heterósidos de 2,6-didesoxihexosas *no cardiotónicos* dan una reacción positiva: es el caso de los digitanol-heterósidos con D-diginosa (*i.e.* con 2,6-didesoxi-3-metil-D-galactosa) como el diginósido o la digifoleína.

Reacciones debidas a las geninas. Se pueden efectuar las reacciones clásicas de los esteroides pero su falta de especificidad limita su interés. En el caso de los cardenólidos, es mucho más interesante recurrir a reacciones relativamente específicas, debidas a la existencia de la γ -lactona α,β -insaturada de tipo cardenólido: reacción de Kedde y reacción de Baljet. Estas reacciones tienen en común el empleo de un derivado aromático nitrado que, en medio alcalino (hidróxido sódico), se adiciona sobre la lactona para formar un derivado fuertemente coloreado. La reacción de Kedde utiliza el ácido 3,5-dinitrobenzoico: la coloración obtenida es rojo violácea y bastante estable. La reacción de Baljet utiliza el ácido pícrico y da una coloración anaranjada estable. Estas reacciones son negativas con los saponósidos, negativas o mucho menos sensibles con los bufadienólidos. Los digitanol-heterósidos pueden dar reacciones débilmente positivas.

Reacciones de fluorescencia

En medio ácido, los heterósidos cardiotónicos, dan lugar a derivados deshidratados fluorescentes: formación de derivados 14(15)-dehidro y, en el caso de las geninas sustituidas en C-16, derivados 14(15)-16(17)-didehidro; las fluorescencias son mucho más intensas en este último caso, la trienona formada posee tres dobles enlaces conjugados en el carbonilo. Estas reacciones son especialmente interesantes para revelar los cromatogramas (CCF).

En la práctica se emplea la reacción de Jensen: pulverización sobre las placas con ácido tricloroacético en disolución etanólica. La utilización simultánea de un oxidante (cloramina) permite observar fluorescencias de diferente color lo que facilita la interpretación de los cromatogramas. Se puede recurrir también al ácido fosfórico, solo o mezclado con ácido sulfúrico y con cloruro férrico: después de calentar se obtiene una coloración roja (reacción de Tattje). También en este caso la reacción es mucho más sensible con los heterósidos de genina sustituida en C-16 que con los del tipo digitoxina o digoxina.

Los digitanol-heterósidos no dan ninguna de estas reacciones de fluorescencia.

B. Valoración

La composición, generalmente compleja, de las drogas con heterósidos cardiotónicos y la baja concentración de sus contenidos hace su valoración delicada. Las Farmacopeas prescriben a menudo la valoración de las geninas.

Estas valoraciones, colorimétricas en la mayoría de los casos, aprovechan las reacciones características de la lactona (cardenólidos): en el caso de la valoración de los heterósidos puros (digitoxina, digoxina) la Farmacopea utiliza la reacción de BALJET (ácido pícrico); para valorar las geninas de la digital se recurre a la reacción de KEDDE (ácido 3,5-dinitrobenzoico).

En el caso de la valoración de las geninas, los heterósidos que se encuentran en el sobrenadante después de la defecación plúmbica, se hidrolizan en medio clorhídrico y las geninas se extraen varias veces con cloroformo. Las disoluciones clorofórmicas se evaporan y al residuo, redisoluto en etanol, se le añade ácido 3,5-dinitrobenzoico; a continuación se mide la absorbancia a 540 nm. Simultáneamente se prepara un testigo utilizando un heterósido puro que se trata en condiciones estrictamente idénticas.

La valoración colorimétrica directa de los heterósidos comienza por una extracción, con ayuda de una disolución acuosa o hidroalcohólica, seguida de una purificación: defecación plúmbica y/o extracción hasta agotamiento del líquido extractivo con un disolvente no miscible. Durante los últimos años se han desarrollado varios métodos por CLAR: permiten apreciar el contenido en heterósidos totales y las proporciones relativas de los diferentes heterósidos, lo que es indispensable para una apreciación correcta del valor extractivo de la droga.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los heterósidos cardiotónicos ejercen su actividad sobre el corazón a diferentes niveles: fuerza y velocidad de contracción, frecuencia, conductibilidad. Estos efectos se traducen por las modificaciones electrocardiográficas normalmente observadas durante el tratamiento:

- aumento de la contractilidad. Los heterósidos cardiotónicos aumentan la fuerza y velocidad de contracción del miocardio. En insuficiencia cardíaca este efecto *inotropo* positivo se traduce por un aumento del flujo cardíaco, un aumento del trabajo miocárdico sin elevación del consumo de oxígeno, una disminución de la frecuencia e, indirectamente, por una disminución de las resistencias arteriales. Los heterósidos actúan a nivel de membranas inhibiendo la Na-K ATPasa lo que tiene como consecuencia un aumento de la concentración intracelular del calcio ionizado. Se postula también que disminuyen la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que disminuyen la concentración de catecolaminas circulantes y que restauran la sensibilidad barorrefleja.
- en la insuficiencia cardíaca, los heterósidos cardiotónicos disminuyen la frecuencia (efecto *cronotropo* negativo) por modificación de la regulación neurovegetativa (efecto indirecto parasimpaticomimético).
- acción a nivel de la conductibilidad. La acción *dromotropa* negativa, de origen colinérgico, se traduce por una disminución de la velocidad de conducción en la unión auriculoventricular, por un alargamiento del periodo refractario del nodo auriculoventricular (por ello la utilización en trastornos del ritmo supraventriculares); no tiene acción sobre la conducción intraventricular.

En insuficiencias cardíacas, la contractilidad está disminuida, el flujo cardíaco disminuye (reducción de la fracción de eyección), el residuo post-sistólico y el consumo

de oxígeno aumentan, la frecuencia aumenta; la disminución de la contractilidad ocasiona una actividad vasoconstrictora simpática refleja. El flujo renal disminuye, se origina retención hidrosódica y edemas. Al mejorar el flujo cardíaco, los cardiotónicos disminuyen la actividad constrictora simpática refleja; la resistencia a la eyección ventricular disminuye, el retorno venoso mejora, la frecuencia tiende a disminuir.

La farmacocinética de los heterósidos cardiotónicos depende estrechamente de la polaridad de la molécula, especialmente del grado de hidroxilación de la genina. Este aspecto del conocimiento de los cardiotónicos, como por otra parte sus propiedades farmacodinámicas o su metabolismo, no incumben directamente a la farmacognosia y se tratan con detalle en obras especializadas. Señalaremos simplemente en este apartado que una molécula poco hidroxilada como la digitoxina es lipófila: administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente; se fija fuertemente a proteínas plasmáticas y se elimina lentamente por vía biliar y renal (semivida > 6 días, muy variable según el paciente). La digoxina, menos lipófila, se reabsorbe menos a nivel intestinal (80%); poco ligada a las proteínas plasmáticas, difunde rápidamente a los tejidos; poco metabolizada, se elimina principalmente y con bastante rapidez por vía renal (semivida = 36 horas). Una molécula muy polar como la ouabaína no se puede administrar más que por vía i.v. (la absorción digestiva es muy mala), y su eliminación renal es rápida. Las concentraciones plasmáticas no tóxicas se sitúan entre 10 y 30 ng/ml y entre 1 y 2 ng/ml para la digitoxina y la digoxina respectivamente.

7. EMPLEOS DE LAS DROGAS CON HETERÓSIDOS CARDIOTÓNICOS

Estas drogas no se utilizan directamente y las formas galénicas, debido a su actividad inconstante, se han abandonado en favor de los heterósidos puros proporcionados por la industria extractiva. En Francia, se emplean en la práctica médica habitual los diferentes heterósidos obtenidos por extracción de las hojas de digitales (*lanata*, *purpurea*). La ouabaína de los *Strophantus*, durante mucho tiempo utilizada en urgencias, no se comercializa actualmente en Francia. En otros países europeos se utiliza también corrientemente la proescilaridina A preparada a partir de los bulbos de escila.

8. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La utilidad de los digitálicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica ha sido objeto de largas polémicas que numerosos estudios randomizados han intentado esclarecer. El estudio más reciente —que abarcó 7.788 pacientes— ha demostrado que la digoxina en prescripción periódica (0,25 mg para el 70% de los pacientes, duración media del tratamiento: 37 meses; pacientes tratados además con un IEC y/o un diurético) reduce la mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica pero no modifica la mortalidad global (mientras que los demás inotropos la aumentan). También ha puesto en evidencia una disminución muy neta (> 20%) de las hospitalizaciones por agravamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Estudios anteriores habían demostrado por su parte, la eficacia de los digitálicos en la mejoría de

los síntomas y de la calidad de vida en insuficiencias cardíacas. Esto es también cierto en enfermos que reciben simultáneamente un inhibidor de la enzima convertidora y diuréticos: un estudio randomizado ha demostrado que la supresión de digitálicos producía normalmente un deterioro en el estado de estos pacientes.

La eficacia de los digitálicos no debe ocultar el hecho de que los inhibidores de la enzima convertidora (y los diuréticos) son considerados en la actualidad por la mayoría de los especialistas como el tratamiento básico de la insuficiencia cardíaca: enlentecen la progresión de la enfermedad y disminuyen la mortalidad. Normalmente la evolución de la insuficiencia es la que hace necesaria la asociación de los digitálicos al tratamiento básico.

Las indicaciones terapéuticas de los heterósidos cardiotónicos son en la actualidad las siguientes: 1º insuficiencia cardíaca con bajo gasto (generalmente en asociación con diuréticos), en particular cuando existe una fibrilación auricular; 2º trastornos del ritmo supraventricular: disminución o reducción de la fibrilación auricular o del flutter auricular.

El especialista deberá tener en cuenta las numerosas contraindicaciones (hiperexcitabilidad ventricular [extrasístoles], bloqueos auriculoventriculares, calciterapia i.v., etc.). Especialistas y responsables de la prescripción tendrán también en cuenta las múltiples posibilidades de interacciones medicamentosas comunes a todos los heterósidos cardiotónicos y que imponen precauciones en su empleo:

- sales de calcio i.v. que inducen trastornos graves, incluso mortales, del ritmo [es de hecho una contraindicación];
- sustancias adsorbentes (carbón, colestiramina, antiácidos) que modifican la absorción digestiva de los cardiotónicos: tomas separadas (*i.e.* más de dos horas);
- hipokaliemiantes (diuréticos, aunque también laxantes estimulantes, corticoides o anfotericina B) que aumentan su toxicidad (la hipokaliemia favorece los trastornos del ritmo).

Igualmente hay que tener en cuenta otras interacciones comunes o específicas de cada cardiotónico: con los inductores enzimáticos (fenobarbital, rifampicina) [digitoxina, acetildigitoxina], con quinidina, salazosulfapiridina, verapamilo, etc. [digoxina], con amiodarona [todos], con midodrina y bretilium [digitoxina], etc.

9. PRINCIPIOS DE LA PRESCRIPCIÓN

La elección del cardiotónico (de acción rápida, lenta o intermedia) es función del tipo y del estadio de la cardiopatía, del estado renal y del equilibrio electrolítico del enfermo. Es habitual que la prescripción —generalmente por vía oral— se inicie con una dosis de choque que permita una «digitalización» óptima y que continúe con una dosis de mantenimiento semanal repartida en varios días de la semana (o todos los días, según el heterósido elegido). Las posologías medias deben estar adaptadas a cada enfermo en función de los datos clínicos (retorno a una frecuencia estable de 70 por minuto) y electrocardiográficos.

Las posologías habituales deben reducirse en los ancianos. En la insuficiencia hepática o renal se recomienda proceder a la vigilancia regular de la diuresis, tensión

arterial, frecuencia cardiaca y kaliemia: todo depende de la naturaleza del cardiotónico y por tanto del hecho de que éste sea –no sea o lo sea poco– metabolizado por el hígado; también hay que tener en consideración su vía principal de eliminación. En determinados casos, puede ser conveniente determinar los niveles plasmáticos del medicamento para ajustar la posología.

Los primeros síntomas de una eventual sobredosificación son de naturaleza digestiva (náuseas, vómitos, a veces diarreas) después visuales (coloración amarilla de la visión), nerviosos (confusión, neuralgias) y rítmicos (bradicardia y trastornos del automatismo: extrasístoles y taquicardias ventriculares, bloqueos aurículo-ventriculares, etc.). En caso de sobredosis el tratamiento debe ser suspendido, la kaliemia se debe normalizar (K^+), la posible bradicardia se corrige con atropina, la hiperexcitabilidad con fenitoina. En caso de intoxicación masiva, se impone la hospitalización en un servicio especializado que permita un tratamiento adecuado: colestiramina, fenitoina, sonda endocavitaria de estimulación cardiaca, etc. El recurrir a fragmentos Fab de anticuerpos anti-digoxina (producidos por corderos inmunizados contra la digoxina y que en la actualidad se distribuyen en Francia) constituye un tratamiento, costoso, pero eficaz y rápido de las intoxicaciones digitálicas severas.

10. BIBLIOGRAFÍA (ver también pág. 740)

- Bounhoure, J.-P. et Galinier, M. (1996). Le traitement de l'insuffisance cardiaque, *Presse Méd.*, **25**, 1076-1082.
- Collectif (1996). Anticorps antidigitaliques, *La Revue Prescrire*, **16**, 842-845.
- The Digitalis Investigation Group (1997). The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure, *New Engl. J Med.*, **336**, 525-533 ; commentaire : Packer, M. End of the Oldest Controversy in Medicine. Are We Ready to Conclude the Debate on Digitalis ? *ibid.*, 575-576.
- Kreis, W., Hensel, A. et Stuhlemmer, U. (1998). Cardenolide Biosynthesis in Foxglove, *Planta Med.*, **64**, 491-499.
- Neuwing, H.D. (1994). Afrikanische Arzneipflanzen und Jagdgifte - Chernie, Pharmakologie, Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Renwick, J.A.A. (1997). The Role of Cardenolides in a Crucifere-insect Relationship, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **405**, 111-121.
- Théry, C. (1994). La digoxine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, *Thérapie*, **50**, 211-218.
- Williamson K.M. (1996). Is There a Role for Digoxin in Patients With Systolic Dysfunction ? *Pharmacotherapy*, **16**, 37S-42S.

Heterósidos cardiotónicos: principales drogas

1. Drogas utilizables para la extracción de heterósidos	727
digitales	727
escila	734
estofantos	737
2. Plantas tóxicas con heterósidos cardiotónicos	737
convallaria	737
adonis, eléboro	738
adelfa	739
tevetia	740
3. Bibliografía	740

1. DROGAS UTILIZABLES PARA LA EXTRACCIÓN DE HETERÓSIDOS

● DIGITALES, *Digitalis* spp., Scrophulariaceae

El género *Digitalis* comprende una veintena de especies esencialmente europeas y herbáceas. Aunque todas las especies del género contienen heterósidos cardenólidos, solamente dos se utilizan para la extracción de digitoxina, digoxina y derivados semejantes: *Digitalis lanata* Ehrh. (digoxina y otros) y *Digitalis purpurea* L. (digitoxina). Únicamente la *D. purpurea* es objeto de monografía en la Farmacopea europea por su hoja desecada (lista I), también se encuentra inscrita en numerosas farmacopeas nacionales.

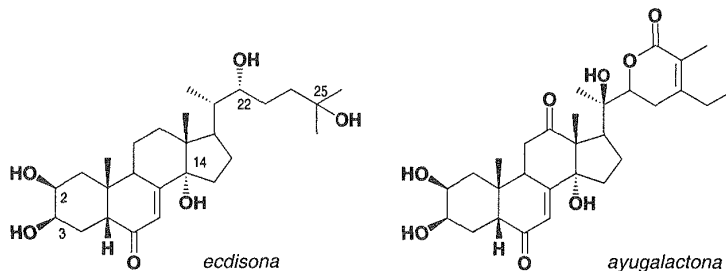
La Farmacopea precisa que la droga «está constituida por la hoja desecada [...] contiene un mínimo de 0,3% de heterósidos «cardenólidos» expresados en digitoxina [...] y calculados en relación a la droga desecada».

Otros esteroides otros triterpenos

1. Introducción	744
2. Otros esteroides	744
A. Drogas con esteroides	744
guggul	744
condurango	746
sauzgatillo	746
B. Drogas que pueden deber su actividad o parte de la misma a fitosteroles	747
ortiga mayor	748
β -sitosterol	749
extractos de polen, calabaza	750
3. Otros triterpenos	751
A. Cucurbitacinas	751
brionia	751
B. Triterpenos diversos	752
abedul	752
cimifuga	753
<i>Salai guggal</i>	755
C. Triterpenos modificados	755
limonoides	755
Rutaceae	756
Meliaceae, lilas de Persia	756
cuasinoides	757
4. Bibliografía	758

1. INTRODUCCIÓN

Pocos esteroides vegetales, aparte de las sapogeninas y de los heterósidos cardiotónicos, poseen un auténtico interés terapéutico. Bajo un punto de vista estrictamente fitoquímico, se puede mencionar la existencia de los ecdiesteroides. Estos compuestos, emparentados con la ecdisona (= 2 β , 3 β , 14 α , 22*R*, 25-pentahidroxi-5 β -colest-7-en-6-ona) se caracterizan por una unión 6-ceto-7,8 dehidro y una polihidroxilación. Se han descrito en los vegetales casi una centena de estructuras, especialmente en las Podocarpaceae. En los Artrópodos, la ecdisona y sus metabolitos son hormonas que intervienen en la regulación de la muda y en otros fenómenos vitales (reproducción, metamorfosis, etc.). La presencia de análogos estructurales de la hormona de muda es sorprendente en los vegetales: podrían jugar un papel defensivo frente a depredadores y/o tener un papel en la fisiología de la planta. Algunas de estas moléculas son, potencialmente, insecticidas; también se empieza a reconocerles diversas actividades farmacológicas.



Se agruparán en este capítulo —es una elección arbitraria— drogas cuya actividad sea debida, de manera cierta o probable, a esteroides, fitosteroles o a compuestos relacionados.

2. OTROS ESTEROIDES

A. Drogas con esteroides

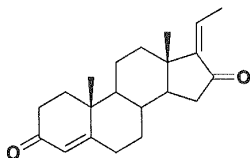
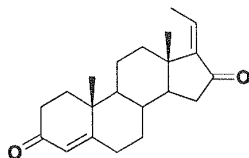
● GUGGUL, *Commiphora mukul* (Hook. ex Stocks) Engl., Burseraceae

La gomo-oleorresina secretada por esta planta de las regiones desérticas de la India es una droga a la que recurre la medicina ayurvédica para tratar, entre otras afecciones, reumatismos, obesidad y desórdenes lipídicos diversos.

La planta, la droga. El guggul es un matorral con ramas espinosas y corteza cenicienta que se desprende en finos rollos, con hojas mono o trifolioladas, flores de

cáliz velludo y corola rojo pardusca, con fruto en drupas ovoides, rojas en la madurez. La especie crece en zonas áridas del noroeste de la India (Rajasthan, Gujarat) y en Pakistán (Baluchistan). La droga se recolecta a intervalos regulares en las semanas que siguen a la incisión superficial de la corteza del tronco y de las ramas gruesas. La droga desecada de buena calidad se presenta en fragmentos vermiculares translúcidos, amarillo pálido o verdosos, de sabor aromático y amargo, con olor balsámico.

Composición química. El polisacárido que constituye la fracción gomosa del guggul es una molécula muy ramificada constituida por D-galactosa, L-arabinosa y el éter metílico en posición C-4 del ácido D-glucurónico. La fracción volátil de la oleorresina se encuentra principalmente compuesta por monoterpenos (mirceno). La fracción resinosa propiamente dicha contiene lignanos diarilfuranofuránicos (sesamina y compuestos relacionados), diterpenos macrocíclicos (cembranos), ésteres del ácido ferúlico y de hidrocarburos saturados polihidroxilados de C_{18} , C_{19} y C_{20} (los «guggultetroles») y esteroides derivados del pregnano y del colestano. Los compuestos más interesantes desde el punto de vista farmacológico son las *E*- y *Z*-guggulesteronas, isómeros geométricos de la preña-4,17(20)-dien-3,16-diona. Van acompañados por los guggulesteroles, derivados di- o trihidroxilados de C_{21} (pregnanos) y de C_{27} (colestanos).

*Z*-guggulesterona*E*-guggulesterona

Acción farmacológica y empleos. El «guggulípido» (es decir el producto estandarizado resultante de la extracción de la gomo-oleorresina con acetato de etilo) se muestra en animales como hipocolesterolemia y hipolipemiant. La actividad se debe a las guggulesteronas; se ve potencializada por otros constituyentes del extracto. Estas cetonas, como el guggulípido y el clofibrato, disminuyen la colesterolemia y la trigliceridemia en diversas especies animales; disminuyen las LDL y VLDL-colesterol y aumentan la relación HDL-colesterol/colesterol total. Las guggulesteronas actúan estimulando la función tiroidea, sin duda por un efecto directo; activan así mismo los receptores de membrana que fijan las LDL a nivel hepático, aumentando así su metabolismo. Estas cetonas actúan además induciendo un aumento de la actividad de la dopamina β -hidroxilasa.

El producto *purificado* parece desprovisto de toxicidad aguda, subaguda o crónica (en rata, perro y mono); no posee efectos mutagénicos ni teratogénicos. Se han realizado en la India, en hombre, diversos estudios clínicos doble ciego pero de calidad metodológica desigual: dichos estudios demuestran la eficacia, similar a la del clofibrato, de la administración prolongada del guggulípido en el tratamiento de ciertas hiperlipidemias (descenso de la colesterolemia y de la trigliceridemia). Estos ensayos han llevado a la comercialización del guggulípido en la India (comprimidos de 500 mg,

es decir de 25 mg de guggulesteronas); indicaciones: tratamiento de hiperlipidemias mixtas, de hipertrigliceridemias y de hipercolesterolemias. La goma bruta puede dar lugar a algunos efectos secundarios (prurito, diarreas); el guggulípido es bien tolerado pero se debe utilizar con prudencia en casos de afecciones hepáticas o de trastornos intestinales (diarreas).

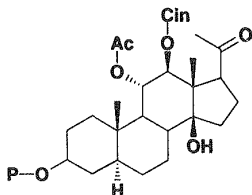
La planta no figura en la Farmacopea, ni en la *Note* de 1998. Parece indispensable realizar estudios complementarios para establecer su interés clínico real. Las preparaciones a base de guggul comercializadas en Francia se proponen habitualmente, solas o asociadas (ispagula, equiseto), en el control de la obesidad.

● **CONDURANGO**, *Marsdenia condurango* Rchb. f., Asclepiadaceae

La corteza desecada del tronco y de las ramas, se encuentra todavía inscrita en la última edición (VII) de la Farmacopea helvética —debe contener como mínimo 1,8% de glicósidos amargos—, fue oficial en Francia hasta 1949. Su empleo en Europa se encuentra en la actualidad muy restringido. Esta especie lianescente que proviene de la Cordillera de los Andes (Ecuador, Perú), ha sido utilizada por su corteza que contiene fitosteroles, triterpenos, ácidos fenoles y entre un 1-3% de una sustancia amarga, mezcla de geninas pregnánicas polihidroxiladas parcialmente esterificadas y osiladas por un tri-, tetra- o pentasacárido que incluye 2-6-didesoxihexosas: los condurango-glicósidos (A, A₀₋₁, B, C₀, D₀, E₀₋₃, etc.). La estructura de las geninas es bastante similar a la de los digitanol heterósidos y su farmacología es desconocida (únicamente se sabe que los heterósidos son tóxicos, *in vitro*, sobre células tumorales [sarcoma 180]). La droga fue utilizada como tónico amargo y aperitivo. Su empleo por vía oral está autorizado, en Alemania, por la Comisión E con la indicación: pérdida de apetito.

● **SAUZGATILLO**, *Vitex agnus-castus* L., Verbenaceae

Las sumidades floridas de este arbusto mediterráneo son reputadas anafrodisíacas (*agnus-castus*, *chaste tree*, *Keuschbaum*) y tradicionalmente utilizadas como emenago-go, sedante y galactógeno; contienen un aceite esencial con cineol e hidrocarburos ses-



Cin = cinamoil; P = pentasacárido
(D-Glu-D-Glu-[3-OMe-6-desoxi-D-Alosa]-D-Ole-D-Cim):
Condurangoglicósido A1

quiterpénicos, flavonoides (especialmente C-heterósidos acilados del luteolol y flavonas polimetoxiladas) e iridoides: aucubósido y agnúsido, *i.e.* 4-hidroxibenzoato (en C-10) del aucubósido. El extracto de la droga inhibe la secreción de prolactina *in vitro* (cultivo de células hipofisarias) e *in vivo* (en rata), sin duda por un mecanismo dopaminérgico. Autores croatas han postulado que la droga contiene 3-ceto-esteroides; la presencia de estos esteroides –continúa sin confirmarse– no sería sorprendente, al haberse demostrado la presencia de ecdisonas en otras especies del género *Vitex*. Se debe señalar así mismo que indicaciones tradicionales del mismo tipo se citan frecuentemente para otras especies de este género, tanto en África como en la India o en el sudeste asiático (anti-conceptivo). Algunos países europeos, en particular Alemania, comercializan especialidades que contienen, entre otros, un extracto alcohólico de fruto de sauzgatillo; se precognizan en el tratamiento de diversos trastornos premenstruales y en síntomas ligados a una deficiencia del cuerpo lúteo (dolores mamarios, irregularidad del ciclo menstrual*, hemorragias uterinas, etc.) así como en el tratamiento del acné. Desde hace poco, el sauzgatillo se puede utilizar en Francia con las indicaciones «utilizado tradicionalmente»: en reglas dolorosas; en el tratamiento sintomático de estados neurotónicos de adultos y niños, en trastornos menores del sueño (¿?) [Note Expl., 1998].

B. Drogas que pueden deber toda o parte de su actividad a fitosteroles

La mayoría de los vegetales superiores elaboran esteroides sustituidos en C-24 α (24-metil- y 24-etil esteroides)**. Las formas β no se encuentran generalmente más que como trazas, excepto en las traqueofitas más primitivas, Musgos y Hepáticas***. Aunque los fitosteroides desempeñan un papel importante en la fisiología del vegetal, sus posibles propiedades farmacológicas no parece que posean especial interés.

* A falta de observaciones clínicas que objetiven la actividad de esta droga, se sospecha que sea el origen de un síndrome de hiperestimulación de ovario con foliculogénesis múltiple (cf. Cahill, D.J., Fox, R., Wardle, P.G. y Harlow, C.R. (1994). Multiple Follicular Development associated with Herbal Medicine, *Hum. Reprod.*, **9**, 1469-1470).

** Las reglas internacionales de nomenclatura recomiendan designar a los carbonos que sustituyen al carbono C-24, como 24¹ y 24² y no como 28 y 29 que era la denominación anterior a 1989. Esta nomenclatura presenta la ventaja de ser, en cuanto al esqueleto, homóloga a la de los triterpenos (los metilos en C-4 se numeran como 28 y 29, y el metilo en C-14 lo hace como 30). Antiguamente, estos mismos carbonos eran respectivamente 30, 31 y 32. Por otra parte, la nomenclatura *R/S* para el C-24 es preferible a la α/β . El nombre del compuesto se construye a partir del de algunos esqueletos básicos: colestano, lanostano, ergostano, campestano: el campesterol es el 24*R*-24-metilcolesta-5,22-dien-3 β -ol, o más sencillamente en la actualidad, el campest-5-en-3 β -ol.

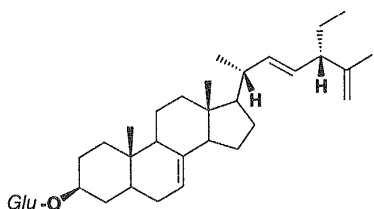
*** En primera aproximación, los 24 β -metil (o etil) esteroides son característicos de Hongos y de algunas Algas (sobre todo Chlorophyceae). Los 24-metilén esteroides se encuentran en las algas pardas así como en ciertas familias de vegetales superiores (Asteraceae, Cucurbitaceae, etc.).

● **ORTIGA MAYOR, *Urtica dioica* L., Urticaceae**

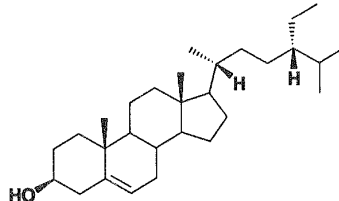
La raíz es oficial en Alemania (DAB 10). El tallo con hojas está inscrito en la BHP (1990).

La planta. Esta mala hierba nitrófila, es muy común alrededor de las casas, en las escombreras y fosos. Su tallo cuadrangular posee hojas opuestas, verde oscuro, con dientes recios triangulares. El peciolo, más corto que el limbo, el limbo y el tallo están recubiertos de pelos urticantes* delgados y unicelulares. Las flores, generalmente unisexuadas se encuentran dispuestas en largos racimos ramificados insertados en las axilas de las hojas. La droga está constituida por los órganos subterráneos, largos rizomas ramificados y raíces amarillentas.

Composición química. Las raíces de ortiga dioica contienen polisacáridos, ácido (10E,12Z)-9-hidroxi-10, 12-octadecadienoico, una lectina de pequeña masa molecular y numerosos compuestos fenólicos en C₆-C₃ (ácidos fenólicos, escopoletol, aldehídos y alcoholes fenilpropánicos) o en C₆-C₂ (alcohol homovainílico libre y glucosilado) así como fenilpropanos dímeros: lignanos diarilbutánicos como el secoisolaricirresinol y compuestos semejantes o diarilfuránicos como el neo-olivil. Destaca también la presencia de esteroides: sitosterol libre y 3-O-glucosilado, 7 α - y 7 β -hidroxisitosteroles y sus glucósidos, palmitato de 3-O-glucosil sitosterol.



ejemplo de glucósido de Δ^7 -esterol



sitosterol

Acción farmacológica. La reputación del efecto beneficioso de la **raíz** de ortiga sobre el adenoma prostático no ha sido desmentida por experimentación animal. Los componentes activos no han sido formalmente identificados: la fracción polisacáridica es antiinflamatoria pero ¿cuál puede ser la actividad biológica de los esteroides? ¿y la de sus metabolitos? La posibilidad de una acción *via* inhibición de la aromatasa por el ácido

* La acción urticante se debe al líquido contenido en los pelos y que se libera al menor golpe que rompe su extremidad, transformándose así en verdaderas agujas hipodérmicas. Este líquido contiene acetilcolina, histamina y, según trabajos publicados en 1990, leucotrienos. Sobre la urticaria por ortigas, ver: Oliver, F., Amon, E.U., Breathnach, A., Francis, D.M., Sarathchandra, P., Kobza Black, A. y Greaves, M.W. (1991). Contact Urticaria due to Common Stinging Nettle (*Urtica dioica*) – Histological Ultrastructural and Pharmacological Studies, *Clin. Exp. Dermatol.*, **16**, 1-7.

graso hidroxilado es posible, pero es muy débil (y no induce una modificación del volumen prostático). También se ha supuesto que el extracto de ortiga podría reaccionar con la globulina sérica que transporta la testosterona. Esta interacción, débil [1-10 mg/ml] y demostrada *in vitro* se debe a la fracción hidrófila, pero no a la lectina. El extracto no inhibe ni la 5 α -reductasa ni la fijación de la dihidrotestosterona sobre sus receptores prostáticos. Recientemente, autores alemanes han emitido la hipótesis de una responsabilidad de los polisacáridos y de la lectina (*Urtica dioica* agglutinine = UDA): las fracciones polares inhiben el crecimiento del tejido prostático y la lectina bloquea la fijación del factor de crecimiento epidérmico segregado por el tejido prostático sobre su receptor. Pero ¿cuál es la biodisponibilidad de estas moléculas polares? Por el momento no ha sido estudiada. Algunos ensayos clínicos publicados entre 1980 y 1990 señalan una actividad más bien positiva del extracto alcohólico de la raíz de ortiga administrado crónicamente sobre los síntomas urinarios asociados al adenoma prostático (mejora en los trastornos de micción y disminución del residuo postmiccional) pero, en opinión de los expertos, la metodología de estos ensayos no está desprovista de errores.

Empleos

Raíces. En ausencia de estudios clínicos serios, la raíz de ortiga se emplea tradicionalmente en Francia y por vía oral [Note Expl., 1998] como coadyuvante en trastornos de la micción de origen prostático y para favorecer la eliminación renal de agua. Según la Comisión E alemana, la raíz de ortiga aumenta el volumen y flujo urinario y reduce el residuo postmiccional. Por este motivo se utiliza en problemas urinarios asociados a los estadios I y II de hipertrofia prostática benigna. La Comisión precisa que la utilización de la droga no modifica la hipertrofia propiamente dicha y no exime de un seguimiento médico. Algunas especialidades comercializadas en Alemania asocian el extracto de raíz de ortiga con el extracto de *Prunus africana* (cf. pág. 161).

Hojas. Las hojas de ortiga, ricas en sales minerales, proteínas, vitaminas, carotenos y compuestos fenólicos, son comestibles. Tradicionalmente, se utilizaban en alimentación avícola. Constituyen una fuente industrial de clorofila. Algunos países europeos las preconizan como antiasténicas y antianémicas. En Francia fitomedicamentos a base de *hojas* de ortiga dioica se utilizan bien por vía oral o tópicamente en las siguientes indicaciones [Note Expl., 1998]: tradicionalmente utilizada en los estados seborreicos de la piel, tradicionalmente utilizada en el tratamiento sintomático de manifestaciones articulares dolorosas menores. En Alemania [Comisión E], el tallo con hojas se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de dolores reumáticos, como tratamiento preventivo de la litiasis renal y para facilitar la irrigación en casos de inflamación del aparato urinario. En este mismo país, la medicina popular utiliza el fruto de ortiga (tónico, «estimulante hepático»).

β -SITOSTEROL

Fitomedicamentos constituidos mayoritariamente por β -sitosterol se encuentran disponibles desde hace algunos años en el mercado alemán. Se prescriben para mejorar la

sintomatología y la hipertrofia benigna de próstata. Como los expertos internacionales no tienen en cuenta este tipo de tratamiento del adenoma prostático, los fabricantes tienden a fomentar la realización de ensayos clínicos. De estos ensayos randomizados y en doble ciego se desprende que el tratamiento prolongado induce una regresión en los síntomas cuantificados mediante un cuestionario normalizado (I-PSS), mejoría en la calidad de vida y aumento del flujo urinario. Estos efectos son significativamente superiores a los de un placebo. No se han observado efectos secundarios, ni siquiera con las dosis más elevadas (130 mg/día durante 6 meses).

EXTRACTOS DE POLEN

Algunos países europeos comercializan un extracto obtenido a partir de pólenes de diversas especies vegetales del sur de Suecia. Dos fracciones de este extracto constituyen el soporte de la actividad, una es hidrosoluble y la otra es soluble en acetona y contiene esteroides. La fracción hidrosoluble inhibe *in vitro* tanto el crecimiento de células prostáticas tumorales como el de las normales. El fraccionamiento biodirigido ha llevado al aislamiento de un ácido hidroxámico cíclico, el 2,4-dihidroxi-2*H*-1,4-benzoxacin-3(4*H*)-ona que posee las mismas propiedades inhibitorias. El extracto total disminuye la hipertrofia prostática en la rata. Administrado al hombre, no modifica los niveles sanguíneos de LH, de FSH, de testosterona ni de dihidrotestosterona. Basándose en estudios realizados en pacientes con adenoma prostático, mejora la nicturia, reduce significativamente el residuo postmiccional y, a largo plazo, disminuye el diámetro antero-posterior de la próstata. Sus efectos sobre los otros síntomas habituales de la hipertrofia benigna de próstata no poseen significación estadística. No modifica el flujo urinario.

● CALABAZA, *Cucurbita pepo* L., Cucurbitaceae

Las semillas de calabaza han sido officinales hasta principios del siglo XX. Se han utilizado ampliamente por sus propiedades vermífugas (se ha comercializado en Francia una especialidad tenicida a base de semillas de calabaza hasta principios de los años ochenta). Desde hace algunos años ciertos países europeos comercializan el aceite de semillas de calabaza para el tratamiento medicamentoso de la hipertrofia benigna de próstata.

Esta planta de gran tamaño, anual, con largos tallos tendidos se caracteriza por poseer grandes hojas cubiertas por pelos rígidos, zarcillos ramificados, flores grandes (5-10 cm) pentámeras, unisexuadas (2 pares de estambres unidos + 1; ovario tricarpelado), gamopétalas, amarillas y, fruto en baya muy voluminoso que contiene numerosas semillas en una pulpa esponjosa. La semilla es aplanada y blanquecina (15-20 × 8-10 × 2-3 mm). Se encuentra rodeada por un anillo redondeado y presenta un estrechamiento oblicuo en una de sus extremidades.

La semilla es rica (30-50%) en aceite insaturado (ácido linoleico 43-55%). Las propiedades vermífugas se atribuyen a un aminoácido cíclico: la 3-amino-3-carboxipirrolidina (0,4-0,8%). El interés de los químicos se ha centrado en la composición esterólica del insaponificable. Los componentes mayoritarios son, como en otras mu-

chas Cucurbitaceae, glucósidos de Δ^7 -esteroles y sus glucósidos: glucósido del espinasterol, 3-O-(β -D-glucopiranosil)-24 β -etil-5 α -colesta-7,25(27)-dien-3 β -ol y el trienol $\Delta^{7,22E,25(27)}$ correspondiente; van acompañados de Δ^5 -esteroles (clerosterol, isofucosterol, estigmasterol, campesterol, etc.), de escualeno, etc.

La actividad de la semilla de calabaza sobre los síntomas relacionados con la hipertrofia benigna de próstata se atribuye a los Δ^7 -esteroles, pero su mecanismo de acción no ha sido elucidado y los estudios clínicos publicados son poco numerosos. La utilización del aceite de calabaza es una práctica antigua y común en Alemania y otros países de Europa central y la Comisión E permite la utilización de la semilla precisando sin embargo que este remedio es solo sintomático. El extracto de semillas de calabaza se asocia a veces a un extracto de *Serenoa repens* (cf. pág. 163).

3. OTROS TRITERPENOS

A. Cucurbitacinas

Las cucurbitacinas son triterpenos tetracíclicos que provienen de un reagrupamiento del catión protostano (ver pág. 657). Insaturadas y polifuncionalizadas –pueden poseer hasta 9 átomos de oxígeno–, las cucurbitacinas se encuentran normalmente al estado de heterósidos y son características de varios géneros de la familia de las Cucurbitaceae. Sustancias muy tóxicas (DL₅₀ próxima a 1 mg/kg ip en ratón), amargas, citotóxicas, confieren a las drogas que las contienen propiedades purgantes drásticas: las semillas de coloquintida (*Citrullus colocynthis* [L.] Schrad.), el zumo del fruto del cohombrito amargo (*Ecballium elaterium* [L.] A. Rich.) y la raíz de brionia (*Bryonia cretica* y otras especies) se han utilizado durante mucho tiempo como purgantes. Aunque estas drogas no se emplean desde hace tiempo* en alopátia y en fitoterapia, algunas como la brionia, se emplean frecuentemente en homeopatía.

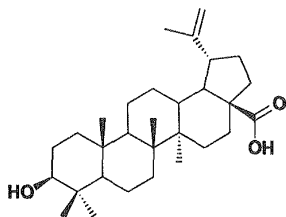
Las cucurbitacinas se han aislado además, en plantas como la hierba de las calenturas (*Gratiola officinalis* L., Scrophulariaceae); su presencia explica la actividad purgante y emética de este antiguo remedio popular, felizmente abandonado.

● BRIONIA, *Bryonia cretica* L. subsp. *dioica* (Jacq.) Tutin, Cucurbitaceae

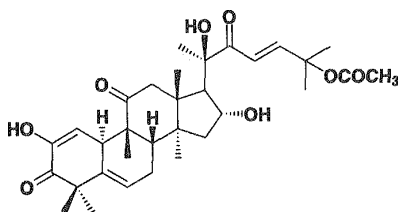
La brionia es una planta dioica vivaz cuyos largos tallos (5 m) poseen hojas palmatilobuladas cubiertas por pelos rígidos y zarcillos que le permiten sujetarse a so-

* A veces puede suceder que se utilicen, voluntariamente o como consecuencia de un descuido. De ello pueden resultar graves consecuencias incluso la muerte del sujeto: 1° Gálvez Contreras, M. del C., López Gallardo, A., Díez García, F. y Yélamos Rodríguez, F. (1996). Intoxicación por coloquintida, una causa poco frecuente de síndrome diarreico agudo, *Med. Clin.*, (Barcelona), **106**, 599; 2° Vlachos, P., Kanitsakis, N.N. y Kokonas, N. (1994). Fatal Cardiac and Renal Failure Due to *Ecballium elaterium* (Squirting Cucumber), *J. Toxicol. – Clin. Toxicol.*, **32**, 737-738.

portes de su alrededor. El fruto, una baya roja en su madurez, puede atraer a los niños. Las raíces, antiguamente utilizadas por sus propiedades purgantes, contienen heterósidos de cucurbitacinas: briodulcósido, briósido, brionósido, cucurbitacina L, brioamarida, briodiósidos A-C, etc. Todas las partes de la planta son tóxicas pero su composición no se conoce de manera tan precisa como la de las raíces. El contacto de las raíces frescas con la piel provoca enrojecimiento, irritación y formación de vesículas. La ingestión de algunos frutos (< de 10 en niños) induce vómitos, dolores abdominales acompañados de diarrea y, en algunos casos, agitación. La brionia figura en la lista B de plantas medicinales inscritas en la Farmacopea (10ª ed., IV.7.b), es decir se trata de una especie «cuya relación beneficio/riesgo es negativa». El único empleo actual de la droga es la preparación de formas homeopáticas. En Armenia, se considera que la raíz de una especie próxima, la brionia blanca (*Bryonia alba* L.) es tónica y adaptógena.



ácido betulínico



cucurbitacina E

B. Triterpenos diversos

Se citará en este apartado el abedul por la riqueza de sus cortezas en triterpenos —que se encuentran así mismo en las hojas— aunque nada permita justificar que estos intervengan en la actividad que se atribuye tradicionalmente a las hojas y a la corteza de este árbol de regiones septentrionales.

● ABEDUL, *Betula* spp., Betulaceae

La droga (Ph. eur., 3ª ed., add. 1998) está constituida por la hoja, entera o fragmentada, desecada, de *Betula pendula* Roth y/o de *B. pubescens* Ehrh., o de híbridos de ambas especies. La hoja de *B. pendula*, terminada en una larga punta acuminada, es glabra; la de *B. pubescens* es ligeramente vellosa y no es ni alargada ni acuminada. La droga debe contener como mínimo un 1,5% de flavonoides, expresados en hiperósido (colorimetría después de reaccionar con AlCl_3).

La hoja contiene numerosos flavonoides (2-3%): rutósido, quercitrósido, hiperósido y otros glicósidos del quercetol (3-*O*-glucuronil, 3-*O*-arabinosil), heterósidos del kenferol y del miricetol, flavonas metiladas, etc. Así como ácidos fenoles y triterpenos derivados del lupano y del dammarano (que se pueden encontrar libres o esterificados por el ácido malónico). En ausencia de datos farmacológicos y/o clínicos la droga se

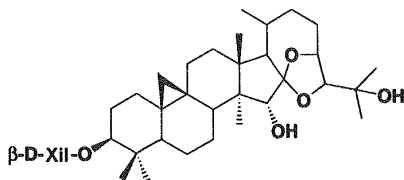
utiliza, en Francia, tradicionalmente por vía oral [Note Expl., 1998]: 1° para facilitar las funciones de eliminación renal y digestiva y 2° para favorecer la eliminación renal de agua*. La Comisión E alemana atribuye a la hoja un efecto diurético; precisa que se utiliza en inflamaciones e infecciones de vías urinarias y en caso de litiasis urinaria. También se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de dolores reumáticos. Sin embargo este empleo no se menciona en el etiquetado de los productos semiterminados.

La corteza contiene gran cantidad de derivados lupánicos (lupeol y derivados hidroxilados, betulinol, ácido betulínico, etc.) así como dammarano, a menudo esterificados sobre el hidroxilo C-3 del ácido malónico (ácido papiriférico). También contiene arilbutanoides y diarilheptanoides heterosídicos. Se considera diurética igual que la hoja.

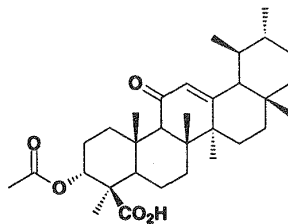
El ácido betulínico es citotóxico *in vitro* e *in vivo*: inhibe selectivamente, induciendo apoptosis, el crecimiento de melanomas humanos desarrollados en ratones. Algunas amidas del ácido betulínico (amida del ácido 11-amino-undecanoico y RPR 103611) son selectivos y potentes inhibidores de la replicación del virus VIH-1. Su IC50 sobre ciertas cepas es del orden de 10 nM. Inactivos sobre las enzimas del virus (proteasa, transcriptasa inversa), impiden la formación del sincitio y bloquean la entrada del virus en las células. (N.B.: la experimentación inicial que permitió la comprobación de estas propiedades fue llevada a cabo con el ácido betulínico aislado de la corteza de platano, «*Platanus hybrida* Brot.», Platanaceae).

● **CIMÍFUGA**, *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.
(= *Actea racemosa* L.), Ranunculaceae

Esta especie herbácea norteamericana es reputada como antiinflamatoria y diurética, sedante, antitusive. El rizoma y las raíces (BHP 1990), presentan actividad estrogénica y se han propuesto tradicionalmente para diversos trastornos ginecológicos menores. Químicamente los órganos subterráneos contienen formonometina lo que



cimicifugósido



ácido 3-O-acetil-11-cetoboswélico

* La gatuña, tanto en Francia como en Alemania, debe reivindicar indicaciones idénticas. Esta Fabaceae europea (*Ononis spinosa* L.) contiene un triterpeno procedente de una «doble ciclación del escualeno, la onocerina. Nada demuestra que esta sustancia intervenga en la actividad –que por otra parte no ha podido verificarse–. La raíz de ononis contiene así mismo isoflavonoides (isoflavonas [glicósidos de la formonometina y de la biochanina-A], pterocarpanos) y menos de 1 ml/kg de aceite esencial.



***Quassia amara* L.**

podría justificar la actividad estrogénica, ya que esta isoflavona se fija de forma competitiva a los receptores estrogénicos (útero de rata ovariectomizada). Contienen también triterpenos tetracíclicos derivados del cicloartanol cuya cadena lateral, oxidada, se cicla por cetalización (acteína, cimicifugósido). El extracto de la droga es, en animal, hipotensor, vasodilatador, antiespasmódico y antiinflamatorio. La droga, no se utiliza prácticamente en Francia (excepto en forma de tintura madre), se emplea todavía en Alemania (trastornos neurovegetativos de la menopausia, síndrome premenstrual).

● SALAI GUGGAL – ÁCIDOS BOSWÉLICOS

El ácido boswélico (ácido 3α -hidroxi-12-urs-en-23-oico), el ácido 3-*O*-acetil-11-ceto-boswélico (= AKBA) y los derivados cercanos son los constituyentes biológicamente activos del *salai guggal*, es decir de la gomo-oleorresina elaborada por *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. (= *B. glabra* Roxb., Burseraceae). Remedio tradicional de la medicina ayurvédica, este producto se emplea en la India para el tratamiento de diversos estados inflamatorios, principalmente en forma de un extracto alcohólico (Sallaki®). Estos ácidos boswélicos se encuentran igualmente en el olíbano (incienso), gomo-oleorresina segregada por *Boswellia carteri* Birdw (cf. pág. 572). La actividad antiinflamatoria de los ácidos boswélicos ha sido estudiada sobre diversos modelos animales (artritis inducidas y edemas) y se ha podido establecer que el AKBA y, en menor medida, el ácido boswélico, son, *in vitro*, inhibidores específicos de la 5-lipoxigenasa, y por tanto de la síntesis de leucotrienos.

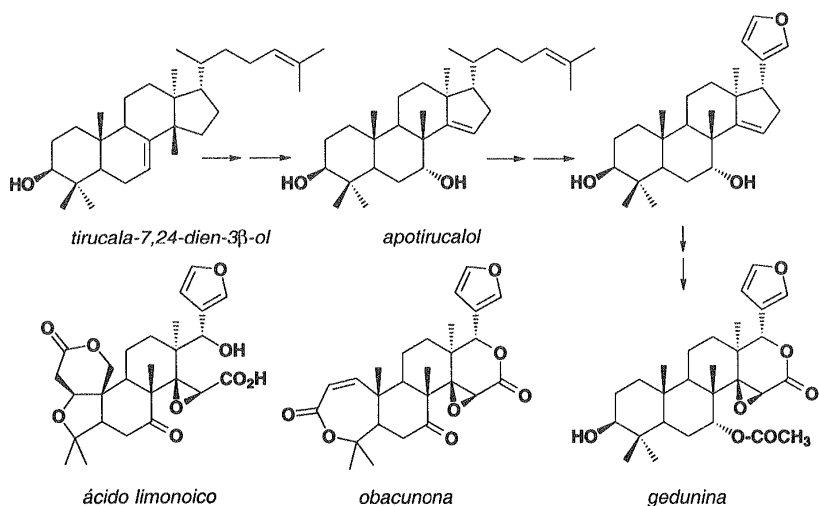
Estudios preliminares realizados en rata han señalado la ausencia de toxicidad, tanto aguda como crónica (1 g/kg/día \times 6 meses) de estos ácidos triterpénicos. Observaciones clínicas realizadas en pacientes de artritis reumatoide –aunque no se ha precisado la metodología de estos ensayos– inducen a pensar que este producto, bien tolerado, podría constituir una terapia coadyuvante. Evidentemente es necesario la realización de otros ensayos para precisar el interés real de este producto.

C. Triterpenos modificados

Numerosos géneros pertenecientes a familias del orden de las Rutales (Rutaceae, Meliaceae, Simaroubaceae, Cneoraceae) son capaces de degradar profundamente el esqueleto triterpénico. Las principales modificaciones consisten en una ciclación (limonoides) o en la eliminación de la cadena lateral en C-17 (en la mayoría de los cuasinoides) así como en la apertura oxidativa del ciclo D (cuasinoides) y/o del ciclo A (limonoides). En cierto número de casos, las modificaciones son más profundas: apertura de los ciclos B o C seguida a veces de reciclación, etc.

Limonoides

En la actualidad se han descrito más de 300 limonoides provenientes del metabolismo de un 4,4,8-trimetil-17-furanil-esteroide. Este se forma a partir del Δ^7 -tirucalol (o



del Δ^7 -eufol): la apertura del epóxido 7(8) permite la migración C-14 \rightarrow C-8 del metilo y la creación de una insaturación 14(15) da lugar a la constante presencia de un hidroxilo en C-7. La oxidación de los ciclos A y/o D se realiza siguiendo un proceso semejante, ej.: oxidación en α de la insaturación y reacción de Baeyer-Villiger. Pueden posteriormente producirse reagrupamientos y oxidaciones (ver esquemas y referencias citadas).

Rutaceae. Los limonoides de los *Citrus* no poseen interés farmacéutico; son responsables del amargor que se desarrolla gradualmente en el zumo de los frutos *después* de su preparación. Este amargor es común a todos los *Citrus* mientras que el amargor inmediato, específico de ciertas especies (pomelos), se debe a heterósidos de flavanonas. En el fruto fresco e intacto, el ácido limonoico monocarboxílico se encuentra en forma de una sal no amarga. Después de la obtención del zumo, se produce una acidificación y lactonización dando lugar a la limonina, amarga. Comercialmente este amargor diferido puede dar lugar a diversos problemas que podrían justificar la eliminación biotecnológica de los principios que lo originan.

Meliaceae. El principal interés económico de la familia es proporcionar madera de construcción de alta calidad: caobas de África (*Khaya grandifolia* DC., *K. ivorensis* A. Chev., *K. anthotheca* (Welw.) DC., etc.), caoba de Honduras (*Swietenia macrophylla* King), sipo (*Entandophragma utile* [Dawe & Sprague] Sprague) y diversas especies de *Turraeanthus*, *Guarea*, *Cedrelus*, etc.

Muy a menudo la manipulación de estas maderas provoca fenómenos alérgicos: dermatitis de contacto, reacciones pulmonares. En la mayoría de los casos la responsabilidad de estas manifestaciones se puede atribuir a triterpenos modificados (ej.: antotocol).

● **LILAS DE PERSIA, «neem», *Azadirachta indica* A. Juss., Meliaceae**

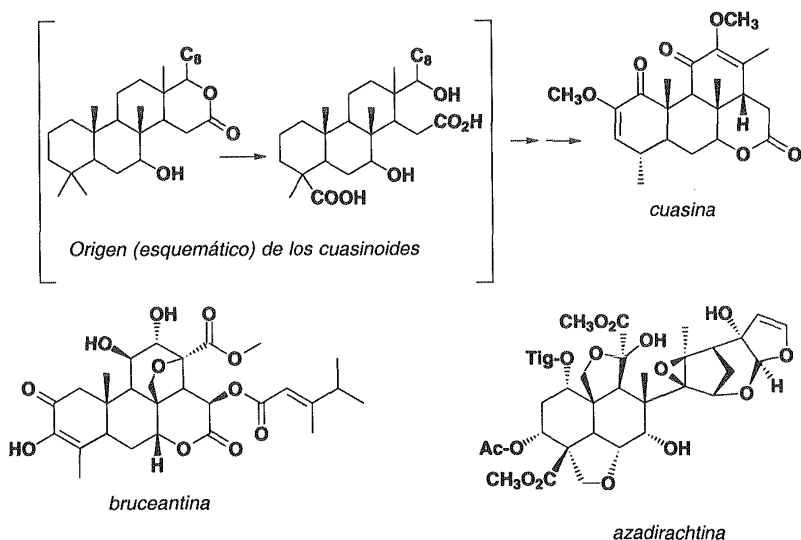
Azadirachta indica es un árbol frecuente en la India, aclimatado en África tropical. La corteza, las hojas y el aceite extraído de las semillas, se utilizan ampliamente en sistemas de medicina tradicional: la corteza es un reconocido tónico y las hojas y el aceite de las semillas se recomiendan como antihelmínticos, antisépticos, antiparasitarios, etc. Se han aislado de las diferentes drogas numerosos constituyentes terpénicos: diterpenos (derivados del abietano) y, sobre todo, más de cincuenta tetranortriterpenoides fuertemente oxidados: azadirachtina, nimbólido, ácido nimbidínico, azadirona, nimbina, etc. Aunque alguna de las propiedades atribuidas a esta droga ha sido objeto de investigaciones (antimalárica, antiinflamatoria, actividad sobre SNC, etc.) las propiedades más interesantes se deben a la azadirachtina. Esta molécula se comporta como un factor antinutritivo para los insectos. Por otra parte, a dosis más bajas, la azadirachtina, por una actividad compleja a nivel de regulaciones neurohormonales del insecto interfiere de una manera notable sobre el crecimiento larvario y el desarrollo de los insectos; induce retraso en el crecimiento, inhibición en la muda y malformaciones que hacen de él un insecticida muy interesante ya que su impacto ambiental es mucho menos importante que el de los pesticidas sintéticos. Algunos productos comerciales pueden obtenerse actualmente en los Estados Unidos (ej.: Margosan-O®, Azatin®, etc.); contienen azadirachtina y, a veces, aceite de semillas de *Azadirachta* que potencializan la actividad.

Cuasinoideos

La mayoría de estos principios amargos de las Simaroubaceae poseen un esqueleto en C₂₀ (o en C₁₉); algunos de ellos conservan una parte de la cadena lateral de su precursor común y por ello tienen un esqueleto con 25 carbonos. Todas las moléculas de este grupo, se encuentran fuertemente oxigenadas y en forma de lactonas.

Diversas drogas con cuasinoideos se han utilizado antiguamente por sus propiedades tónicas o insecticidas (piojos, pulgas). Es el caso de las cuasias: cuasia de Surinam (*Quassia amara* L.) y cuasia de Jamaica (*Picrasma excelsa* [Sw.] Planchon), árboles de gran tamaño del Caribe de los que se utilizaba el leño, rico en cuasina, considerado como amargo y aperitivo*. El interés potencial de las Simaroubaceae se debe a la potente actividad biológica de cierto número de cuasinoideos. El caso más interesante es el de los cuasinoideos en C₂₀ aislados de las *Brucea*, *Ailanthus*, *Simarouba*, *Castela* y otras *Simaba* que poseen propiedades citostáticas. Esta actividad se debe a estructuras que contienen puentes (8,11 u 8,13) y se encuentran esterificadas (en C-15 o en C-6), insaturadas a nivel del ciclo A e hidroxiladas en C-11 y C-12 como, por ejemplo, la bruceantina. Diversos cuasinoideos, generalmente en C₂₀ que poseen puentes son, *in vitro* y a dosis muy débiles (CI₅₀ < 0,02 µg/ml), antimaláricos. Algunas son asimismo amebicidas.

* Una de las raras especialidades que contiene leño de cuasia (pero también raíz de genciana, cortezas de canela, naranja amarga y quina, nuez de cola, extracto de nuez vómica y glicerofosfato cálcico) se comercializa desde 1910, se trata de la Quintonina®.



4. BIBLIOGRAFÍA

Guggul

- Chander, R., Khanna, A.K. et Kapoor, N.K. (1996). Lipid Lowering Activity of Guggulsterone from *Commiphora mukul* in Hyperlipaemic Rats, *Phytother. Res.*, **10**, 508-511.
- Satyavati, G.V. (1991). Guggulipid : a Promising Hypolipidemic Agent from Gum Guggul (*Commiphora wightii*), in « Economic and Medicinal Plant Research », (Wagner, H. et Farnsworth, N.R., eds.), vol. 5, p. 47-82, Academic Press, Londres.
- Singh, R.B., Niaz, M.A. et Ghosh, S. (1994). Hypolipidemic and Antioxidant Effects of *Commiphora mukul* as an Adjunct to Dietary Therapy in Patients with Hypercholesterolemia, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **8**, 659-664.

Sauzgatillo

- Jarry, H., Leonhardt, S., Wuttke, W., Behr, B. et Gorkow, C. (1991). *Agnus castus* als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynón® N, *Z. Phytother.*, **12**, 77-82.
- Lauritzen, C., Reuter, H.D., Repges, R., Böhnert, K.-J. et Schmidt, U. (1997). Treatment of Premenstrual Tension Syndrome with *Vitex agnus-castus*. Controlled, Double-blind study versus Pyridoxine, *Phytomedicine*, **4**, 183-189.
- Neumann-Kühnelt, B., Stief, G., Schmiady, H. et Kantenich, H. (1993). Investigations of Possible Effects of the Phytotherapeutic Agent *Agnus Castus* on the Follicular and Corpus Luteum Phases, *Human Reprod.*, **8**, suppl. 1, 140.

Ortiga

- Chrubasik, S., Enderlein, W., Bauer, R. et Grabner, W. (1997). Evidence for Antirheumatic Effectiveness of *Herba Urticae dioicae* in Acute Arthritis : a Pilot Study, *Phytomedicine*, **4**, 105-108.

Hryb, D.J., Khan, M.S., Romas, N.A. et Rosner, W. (1995). The Effect of Extracts of the Roots of the Stinging Nettle (*Urtica dioica*) on the Interaction of SHBG with its Receptor on Human Prostatic Membranes, *Planta Med.*, **61**, 31-32.

Wagner, H., Willer, F., Samtleben, R. et Boos, G. (1994). Search for the Antiprostatic Principle of Stinging Nettle (*Urtica dioica*) Roots, *Phytomedicine*, **1**, 213-224.

β-Sitosterol

Berges, R.R., Windeler, J., Trampisch, H.J. et Senge, T. (1995). Randomised, Placebocontrolled, Double-blind Clinical Trial of (β-Sitosterol in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia, *Lancet*, **345**, 1529-1532.

Klippel, K.F., Hiltl, D.M. et Schipp, B. (1997). A Multicentrie, Placebo-controlled, Doubleblind Clinical Trial of (β-Sitosterol (Phytosterol) for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *Br. J. Urol.*, **80**, 427-432.

Polen

Habib, F.K., Ross, M., Lewenstein, A., Zhang, X. et Jatón, J.-C. (1995). Identification of a Prostate Inhibitory Substance in a Pollen Extract, *Prostate*, **26**, 133-139 ; voir aussi Zhang *et al.* (1995). *J. Med. Chem.*, **38**, 735-738.

Rugendorff, E.W., Weidner, W., Ebeling, L. et Buck, A.C. (1993). Results of Treatment with Pollen Extract (Cernilton © N) in Chronic Prostatitis and Prostatodynia, *Br. J. Urology*, **71**, 433-438.

Cucurbitacinas - brionia

Miró, M. (1995). Cucurbitacins and their Pharmacological Effects, *Phytother. Res.*, **9**, 159-168.

Oobayashi, K., Yoshikawa, K. et Arihara, S. (1992). Structural Revision of Bryonoside and Structure Elucidation of Minor Saponins from *Bryania dioica*, *Phytochemistry*, **31**, 943-946.

Abedul-ácido betulínico

Keininen, M. (1993). Comparison of Methods for the Extraction of Flavonoids from Birch Leaves (*Betula pendula* Roth.) Carried out Using High-performance Liquid Chromatography, *J. Agric. Food Chem.*, **41**, 1986-1990.

Labrosse, B., Pleskoff, O., Sol, N., Jones, C., Hénin, Y. et Alizon, M. (1997). Resistance to a Drug Blocking Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry (RPR103611) Is Conferred by Mutations in gp41, *J. Virol.*, **71**, 8230-8236.

Pisha, E., Chai, H., Lee, I.S., Chagwedera, T.E., Farnsworth, N.R., Cordell, G.A., Beecher, C.W.W., Fong, H.H.S., Kinghorn, A.D., Brown, D.M., Wani, M.C., Wall, M.E., Hieken, T.J., Das Gupta, T.K. et Pezzuto, J.M. (1995). Discovery of Betulinic Acid as a Selective Inhibitor of Human Melanoma that Functions by Induction of Apoptosis, *Nature Medicine*, **1**, 1046-1050.

Soler, F., Poujade, C., Evers, M., Carry, J.-C., Hénin, Y., Bousseau, A., Huet, T., Pauwels, R., De Clerck, E., Mayaux, J.-F., Le Pecq, J.-B. et Dereu, N. (1996). Betulinic Acid Derivatives : A New Class of Specific Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry, *J. Med. Chem.*, **39**, 1069-1083.

Taipale, H.T., Vepsäläinen, J., Laatikainen, R., Reichardt, P.B. et Lapinjoki, S.P. (1993). Isolation and Structure Determination of Three Triterpenes from Bark Resin of Juvenile European White Birch, *Phytochemistry*, **34**, 755-758.

Cimicifuga

Beuscher, N. (1995). *Cimicifuga racemosa* L. - Die Traubensilberkerze, *Z. Phytother.*, **16**, 301-310.

Salaiguggal – ácidos boswélicos

Ammon, H.P.T. (1996). Salai Guggal - *Boswellia serrata* : from a Herbal Medicine to a Specific Inhibitor of Leukotriene Biosynthesis, *Phytomedicine*, **3**, 67-70 ; l'article sert d'introduction

à une série de travaux présentées à un symposium tenu en 1995 sur cette drogue et publiés à la suite, *ibid.*, **3** (1), 71→.

- Sailer, E.R., Subramanian, L.R., Rall, B., Hoernlein, R.F., Ammon, H.P.T. et Safayhi, H. (1996). Acetyl-11-keto-p-boswellic Acid (AKBA) : Structure Requirements for Binding and 5-Lipoxygenase Inhibitory Activity, *Br. J. Pharmacol.*, **117**, 615-618.

Triterpenos modificados

- Champagne, D.E., Koul, O., Isman, M.B., Scudder, G.E. et Neil Towers, G.H. (1992). Biological Activity of Limonoids from the Rutales, *Phytochemistry*, **31**, 377-394.
- Isman, M.B., Koul, O., Luczynski, A. et Kaminski, J. (1990). Insecticidal and Antifeedant Bioactivities of Neem Oils and their Relationship to Azadirachtin Content, *J. Agric. Food Chem.*, **38**, 1406-1411.
- Stark, J.D. et Walter, F.F. (1995). Neem Oil and neem Oil Components Affect the Efficacy of Commercial Nem Insecticides, *J. Agric. Food Chem.*, **43**, 507-512.
- Van der Nat, J.M., Van der Sluis, W.G., de Silva, K.T.D. et Labadie, R.P. (1991). Ethnopharmacognostical survey of *Azadirachta indica* A. Juss. (Meliaceae), *J. Ethnopharmacol.*, **35**, 1-24.

Carotenoides

1. Generalidades	761
2. Origen biosintético, distribución, funciones.	762
3. Interés de los carotenoides, empleos	764
4. Principales vegetales con carotenoides utilizados para la obtención de extractos colorantes	767
pimientos	767
achiote (o bija)	769
azafrán	769
aceite de palma	770
5. Bibliografía	770

1. GENERALIDADES

El grupo de los carotenoides comprende varios cientos de moléculas tetraterpénicas formadas por el encadenamiento de ocho unidades isoprenicas. Su cromóforo característico –al menos diez dobles enlaces conjugados– explica su coloración amarilla o anaranjada y su enorme sensibilidad a la oxidación.

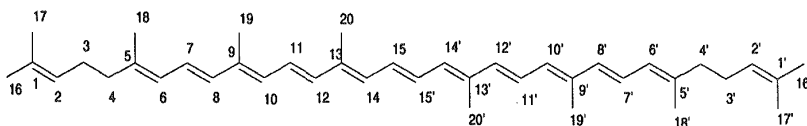
Cuando la molécula es un hidrocarburo, se habla, colectivamente, de *caroteno*; cuando posee funciones hidroxilo, se habla de *xantofila*. Debido a la poliinsaturación de la molécula, deberían existir numerosos isómeros geométricos: de hecho, la mayoría de los carotenoides son poli-*E*. Los carotenoides pueden ser acíclicos (ej.: licopeno) o poseer uno o dos ciclos penta u hexacíclicos en uno de sus extremos (ej.: β,ψ -caroteno) o bien en sus dos extremos, (ej.: β,β -caroteno).

Para facilitar la denominación de estas moléculas (cuyo nombre común deriva generalmente de su origen botánico) se acostumbra a considerar las dos mitades de la

molécula inicialmente simétricas respecto al enlace 15,15' y a nombrarlas refiriéndose a la estructura de la extremidad de la cadena. Existen siete posibilidades para esta última: no ciclada (ψ), ciclopentánica (κ), ciclohexénica (β , ϵ), ciclohexánica (γ) o, aunque estos compuestos son específicos de bacterias fotosintéticas, bencénica (ϕ , χ); además es necesario nombrar los diversos sustituyentes. Ejemplos: el licopeno es el ψ , ψ -caroteno, el β -caroteno es el β , β -caroteno, el δ -caroteno es el (6*R*)- ϵ , ψ -caroteno y la capsantina es la (3*R*,3'*S*,5'*R*)-3,3'-dihidroxi- β , κ -caroten-6'-ona, etc.

2. ORIGEN BIOSINTÉTICO, DISTRIBUCIÓN, FUNCIONES

Biosintéticamente, los carotenos se forman según un proceso análogo al que conduce al escualeno: la condensación «cola-cola» de dos moléculas de geranilgeranil



licopeno = ψ , ψ -caroteno



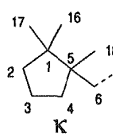
β



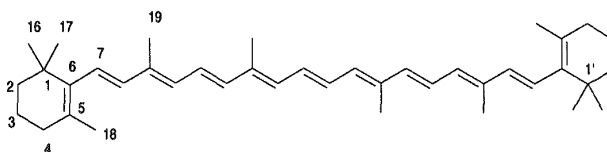
γ



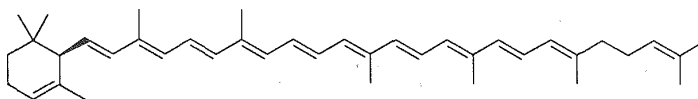
ϵ



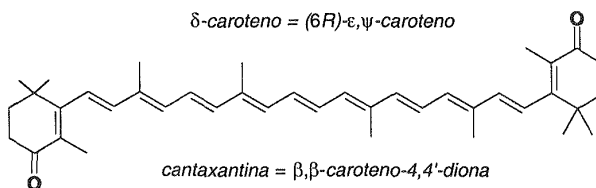
κ



β -caroteno = β , β -caroteno

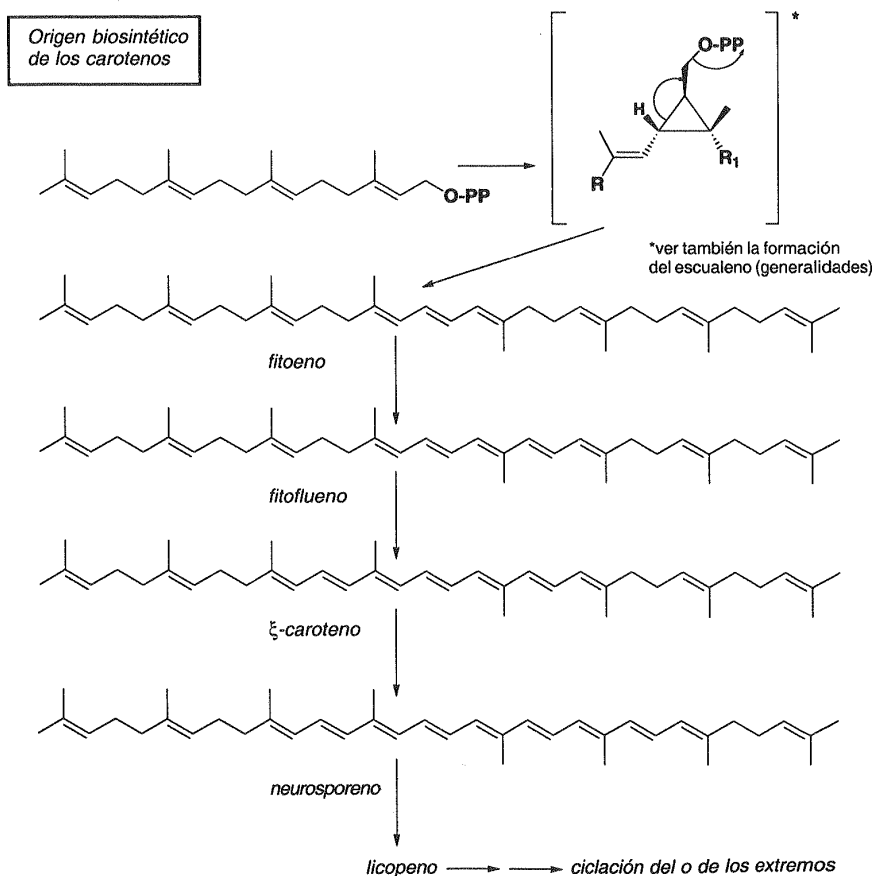


δ -caroteno = (6*R*)- ϵ , ψ -caroteno

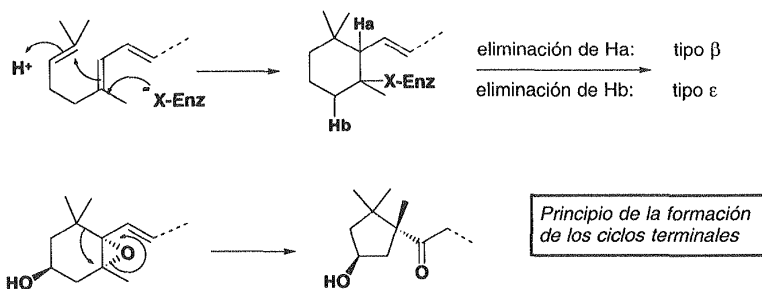


cantaxantina = β , β -caroteno-4,4'-diona

pirofosfato forma un intermediario ciclopropanico, el pirofosfato de prefitoeno. Al contrario de lo que ocurre en el caso del pirofosfato de presqualeno, el ion carbonio no se estabiliza por el aporte de un protón proveniente de un NADPH sino por la salida de un protón; se forma un hidrocarburo 15,15'-insaturado, el fitoeno. El fitoeno se desatura posteriormente de manera progresiva en fitoflueno, ξ -caroteno, neurosporeno e, *in fine*, licopeno. La o las extremidades insaturadas pueden ciclarse tras la protonación del doble enlace terminal y, posteriormente, los compuestos formados pueden oxidarse (hidroxilación en C-3), epoxidarse, o incluso ser parcialmente degradados (apocarotenoides, ácidos caroténicos). El encadenamiento ciclopentánico de tipo κ se origina por un reagrupamiento de un 5,6-epoxi- β -caroteno. A título informativo se indica que algunas bacterias no fotosintéticas elaboran homólogos en C₄₅ y C₅₀ de los carotenoides.



Estos pigmentos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza: se acumulan en los cloroplastos de todos los tejidos fotosintéticos. El β -caroteno, luteína, violaxantina y neoxantina se encuentran en las hojas de casi todos los vegetales. Los carotenoides se acumulan también en los pétalos de las flores (pensamiento, maravilla, clavel de la India), en frutos que pueden contener carotenoides cloroplásticos o acumular otros derivados (capsantina de los pimientos; apocarotenoides de los *Citrus*; licopeno del tomate), en raíces (zanahoria: carotenos), en semillas (maíz: zeaxantina) donde su concentración a veces puede ser muy elevada (bija). Raramente se encuentran también en los Hongos. Se localizan en los complejos proteicos de los fotosistemas de membrana de los tilacoides, los carotenoides intervienen en la fotosíntesis: su sistema poliénico de electrones deslocalizados permite la captura y transmisión de cuantos azul-verde (450-500 nm) de energía lumínica. Son también (y parece ser que sobre todo) fotoprotectores frente a radiaciones nocivas (reaccionan con el oxígeno singlete y previenen la foto oxidación). La conjugación de los dobles enlaces de estas moléculas hace de ellas muy eficaces captadores del oxígeno singlete monomolecular que se produce a lo largo de los procesos fotoquímicos. Por otra parte se trata de moléculas susceptibles de actuar como antioxidantes: captan el radical peroxi que se adiciona al polieno e impide que se produzcan diversos productos oxigenados.



3. INTERÉS DE LOS CAROTENOIDES, EMPLEOS

El interés de los carotenoides es múltiple:

- El β -caroteno y moléculas semejantes se degradan a nivel de la mucosa intestinal del hombre dando lugar a retinol (vitamina A): por tanto se comprende el interés de ciertos frutos y legumbres ricos en caroteno (zanahorias, espinacas, mangos, tomates, pimientos, calabaza, cítricos, melones) así como el de algunos productos animales (huevos, hígado, pescados) o del aceite de palma (margarinas). La actividad vitamínica A del β -caroteno es de 1.600.000 UI/g (1 UI de vitamina A corresponde a 0,3 μg de retinol y a 0,6 μg de β -caroteno).

- Los carotenoides ejercen una acción preventiva frente a afecciones degenerativas. Numerosos estudios epidemiológicos realizados para evaluar la asociación entre el consumo de frutas y legumbres que contienen –entre otros– carotenos (o la ingestión de carotenos) y los diferentes cánceres sugieren globalmente, la posibilidad de un papel protector de los carotenoides de la alimentación frente a diversos cánceres. Esto es bastante evidente en lo que concierne a la relación inversa entre la concentración sanguínea de carotenos y el riesgo de cáncer de pulmón pero, para otras localizaciones cancerosas no se han establecido resultados concluyentes: los resultados son contradictorios en lo que se refiere a la asociación de incidencias de cáncer y alimentos ricos en carotenoides, no existiendo asociación entre incidencia de cáncer y niveles plasmáticos de β -caroteno.

Durante los últimos años, se han llevado a cabo diversos ensayos de administración diaria durante varios años de carotenos al hombre: con excepción de un estudio realizado en China, han mostrado la ausencia de efecto del β -caroteno sobre la incidencia de neoplasmas malignos. En el caso de cáncer de pulmón, dos estudios han mostrado por el contrario, un aumento de la mortalidad en sujetos de riesgo (fumadores, antiguos fumadores*) cuya alimentación estaba suplementada en β -caroteno. Estos ensayos y otros no han permitido confirmar la relación negativa, que algunos sospechaban, entre el aporte de carotenos y la morbilidad cardiovascular. No se justifica por lo tanto recomendar un aporte regular de carotenos, aunque los especialistas acuerdan, pese a estos resultados negativos, no poner en tela de juicio la bien fundamentada alimentación rica en frutos y legumbres.

- Los carotenoides pueden, en la medida en que interfieren con los procesos de foto oxidación, presentar interés en casos de fotosensibilización debida a diferentes formas de porfirias así como en casos de fotodermatosis: fotosensibilidad medicamentosa, urticaria solar, desarrollo estival de lupus eritematoso. Estos productos (β -caroteno y cantaxantina, asociados) se utilizan por vía oral; están contraindicados en casos de retinopatías y glaucoma. El riesgo de cristalización de la cantaxantina a nivel retiniano exige vigilancia médica de la vista siempre que se utilice en periodos superiores a dos meses por año. Los usuarios de lentillas de contacto deben ser conscientes del riesgo de coloración.

- Los carotenos se utilizan igualmente en la formulación de «píldoras para broncear»: provocan, a dosis suficientes, al eliminarse por la piel una coloración de la misma (sin proteger por tanto la piel de los rayos UV).

- En farmacia, como en las industrias agroalimentarias, otro interés de los carotenoides es el ser colorantes naturales eficaces, no tóxicos. Se utilizan actualmente, para la coloración de productos alimenticios, ya sean extractos naturales (bija E_{160b}), paprika.

* Se ha indicado que cuando la suplementación es tardía, no actúan como preventivos, al menos en el caso de los fumadores. En animal se ha demostrado que los carotenoides pueden actuar sobre todas las fases del desarrollo del cáncer.



Capsicum annuum L.

E_{160c}) ya sean carotenos extraídos de fuentes naturales (zanahorias [caroteno], piel de tomate [licopeno], *Tagetes erecta*, alfalfa [xantofilas]), o de carotenoides sintéticos: β-caroteno E_{160a}, licopeno E_{160d}, β-apo-8'-carotenal E_{160e}, xantofilas E₁₆₁ (ej.: cantaxantina E_{161g}).

En el caso de los productos naturales, lo que se comercializa son extractos. Los carotenoides puros se encuentran disponibles en dos formas: suspensiones microcristalinas en un aceite vegetal y polvos hidrodispersables (dispersión en un soporte polisacárido, atomizado de emulsión O/A). Las aplicaciones principales, además del ámbito del medicamento y los cosméticos, son las alimenticias: productos y cubiertas de charcutería, productos lácteos, condimentos, sopas, confitería, pastelería, licores, bebidas, jarabes... Aunque productos como el extracto de paprika no tienen límites cuantitativos de autorización, la dosis diaria autorizada para la mayoría de los carotenos es de 5 mg/kg. En la alimentación animal se utilizan igualmente carotenoides (ej.: intensificación de la pigmentación de la carne de aves y la coloración de los huevos).

4. PRINCIPALES VEGETALES CON CAROTENOIDES UTILIZADOS PARA LA OBTENCIÓN DE EXTRACTOS COLORANTES

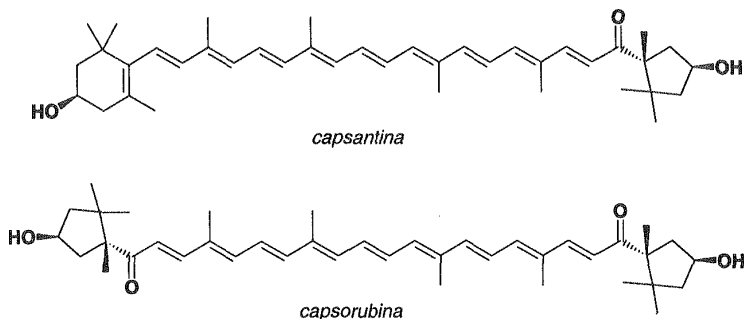
● PIMIENTOS, *Capsicum* spp., Solanaceae

Los frutos de diversas especies y cultivares del género *Capsicum* (pimientos morrones, paprika, pimienta de Cayena, chiles) se consumen ampliamente con fines alimenticios, sobre todo para sazonar alimentaciones monótonas (arroz, maíz, tapioca, etc.); también se utilizan como especias, solas o mezcladas. Las industrias agroalimentarias utilizan la paprika y la oleoresina de paprika como agentes de coloración y aromatización.

No se considerará en este apartado la distinción entre las diferentes especies y variedades: como señala la normativa francesa los «pimientos denominados «guindillas» y pimientos fuertes enteros o en polvo» (norma NF V 32-065 de mayo de 1985), «las dimensiones la forma y el color son muy variables y no es posible establecer ninguna clasificación significativa siguiendo criterios tradicionales». Esta norma se aplica a dos géneros: *C. annuum* L. y *C. frutescens* L. así como a sus cruces, *C. chinense*, *C. pubescens* y *C. pendulum*; e indica igualmente que las especies de pimientos picantes «contienen todas un principio picante constituido principalmente por capsaicinoides». Precizando los criterios de diferenciación entre los pimientos fuertes y picantes, propone una lista no exhaustiva de especies picantes y muy picantes. El pimentón dulce y la paprika son también objeto de normas (NF 32-140, septiembre 1975, 32-166-167 y 32-176 de julio de 1989).

Composición química. Los pimientos son ricos en ácido ascórbico; contienen igualmente heterósidos diterpénicos (capsianósidos) y un heterósido del furostanol (capsicósido). Su coloración se debe a la presencia de carotenoides con terminación ciclopentánica cuyo contenido aumenta a lo largo de la maduración: la capsantina –es

una 3,3'-dihidroxi- β , κ -caroten-6'-ona— se encuentra acompañada de capsorubina (3,3'-dihidroxi- κ , κ -caroten-6,6'-diona), capsantinona, criptocapsina, violaxantina, α -caroteno. El sabor picante de los pimientos fuertes y picantes se debe al contenido muy variable en amidas: los capsaicinoides. El compuesto mayoritario de esta serie es la capsaicina, vainillamida del ácido 8-metil-non-6-enoico. El contenido en capsaicinoides, muy bajo en los pimientos morrones, puede sobrepasar el 1% en las especies muy picantes.



La determinación del contenido en capsaicinoides se efectúa por CLAR (norma NF V 32-070).

Las posibilidades terapéuticas de la capsaicina son objeto de múltiples trabajos, especialmente en el campo de la investigación de las funciones de ciertos tipos de neuronas: induce la degeneración selectiva de neuronas sensitivas aferentes amielínicas primarias; además induce la liberación de sustancia P e inhibe su recaptación, lo que provoca su completa depleción. Aplicada sobre la piel, provoca una sensación de ardor que da lugar a una anestesia por inhibición de la transmisión por las fibras C (amielinizadas, finas, responsables de la sensibilidad no discriminativa). No modifica la sensibilidad al tacto y al calor. No altera la sensibilidad de las fibras A responsables de la discriminación fina.

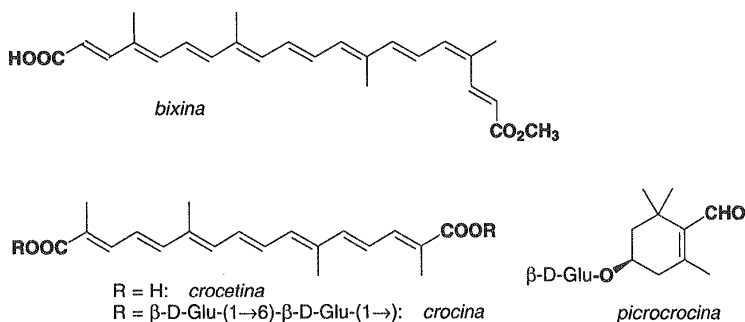
Diversos países utilizan preparaciones magistrales por vía externa a base de capsaicina, otros comercializan especialidades. Este es el caso particular de los Estados Unidos donde se utiliza una pomada al 0,025% (Zostrix®). Estas formas se han probado en el tratamiento de diversas algias neurógenas: prurito de los diabéticos, neuralgias del trigémino, neuralgias posherpéticas. En esta última indicación, los ensayos clínicos publicados manifiestan una clara eficacia. Aunque algunos autores señalan que el ardor inicial debido a la capsaicina hace difícil la experimentación ciega, organismos como la FDA aprueban su utilización, para esta indicación y en aplicación tópica. Desde hace algunos años, la capsaicina es objeto, igualmente, de experimentaciones clínicas en urología. En California, la oleoresina forma parte de la composición de aerosoles para la autodefensa (tomado de Dasgupta y Fowler, *op. cit.*).

Por vía tópica, el pimiento se utiliza tradicionalmente en el tratamiento sintomático de manifestaciones articulares dolorosas menores [Note Exp., 1998].

● **ACHIOTE (BIJA), *Bixa orellana* L., Bixaceae**

La bija es un árbol originario de América tropical, naturalizado en todos los países tropicales (India, África del Este), ampliamente explotado en Brasil y Perú. Algunos autores hablan de una especie única en una familia monogenérica a la que otros autores incorporan también los géneros *Cochlospermum* y *Amoreuxia*. Sus frutos, cápsulas ovoideas de aproximadamente 3 cm de diámetro, contienen entre 15-20 semillas incluidas en una pulpa de color rojo vivo. La materia colorante llamada *annatto* o también *rocou* (*roucou*, *urucu*) fue utilizada como pintura corporal en la zona del Caribe. Este colorante, concentrado en la cubierta de las semillas representa hasta el 4% en el caso de árboles seleccionados y cultivados. Está constituido principalmente por 9'-*cis*-bixina, éster metílico liposoluble de un ácido dicarboxílico en C₂₄; la 9'-*cis*-norbixina; la *cis*-bixina va acompañada de pequeñas cantidades de *trans*-bixina y de *cis*-norbixina. La composición de los extractos varía según el procedimiento de extracción (ej.: isomerización *cis-trans* por calor, hidrólisis en medios alcalinos, etc.).

El producto bruto sirve para la preparación de extractos oleosos al 0,2-0,3% de bixina, de formas solubles al 0,5-4% de norbixina (sales sódicas o potásicas de norbixina producidas por hidrólisis alcalina), de atomizados sobre goma, maltodextrina o almidón modificado (el contenido en norbixina puede entonces alcanzar un 14%). También se utiliza la bixina sintética. Relativamente estables al calor y a la luz, los extractos son sensibles al oxígeno. La norbixina -ácida- no se puede utilizar en medio ácido ya que induciría su precipitación. Los extractos se emplean sobre todo como colorantes alimenticios, principalmente en productos lácteos (E_{160b}, dosis diaria aceptable: 2 mg/kg); a veces se utilizan para recolorear los aceites de mesa que se han vuelto demasiado pálidos tras los procesos de desodorización.



● **AZAFRÁN, *Crocus sativus* L., Iridaceae**

Esta pequeña planta bulbosa de origen oriental se utiliza por su estigma. Éste (Ph. fsa, 10^a ed.) posee un olor aromático y un sabor ligeramente amargo y picante. Es alargado y filamentososo, rojo oscuro; su extremidad distal se encuentra solapada longitudinalmente y enrollada en forma de cuerno estrecho con bordes acanalados.

La coloración de la droga se debe a los carotenoides, representados principalmente por la crocina (2%), diéster de la crocetina (= ácido 8,8'-diapocaroten-8,8'-oico) y de la genciobiosa. Por otra parte, hay que hacer constar la presencia de picrocrocina (4%), glucósido del 4 β -hidroxi-ciclocitral y de una pequeña cantidad (<1%) de aceite esencial en el que predomina el safranal (formado por deshidratación del 4 β -hidroxi-ciclocitral que proviene de la hidrólisis de la picrocrocina), acompañada de feniletanol y de derivados ciclohexánicos trimetilados.

El precio elevado de la droga podría inducir a sustituciones o añadidos fraudulentos, por lo que su ensayo es de particular importancia: características microscópicas e investigación de la presencia de cúrcuma (granos de almidón piriformes), de pimienta (células pétreas), de maravilla o de cártamo (granos de polen con tres poros), contenido en elementos extraños (< 2%), análisis cromatográfico de un extracto acuoso, caracterización de crocina (coloración en medio sulfúrico), registro de su espectro de absorción entre 240-450 nm y medida de las absorbancias debidas a la picrocrocina, al safranal y a la crocina. [revisar también, sobre el control de calidad, la norma NF V 32-120, 1 y 2, de febrero de 1991].

El estigma de azafrán se utiliza poco en farmacia: oficialmente, las preparaciones a base de estigmas pueden, por uso tópico ser «tradicionalmente utilizados en niños con denticiones dolorosas» [Note Expl., 1998]. También se utiliza la tintura con fines colorantes. La Comisión E alemana indica que el estigma es un sedante nervioso tradicional, pero que no existe ninguna prueba de actividad; no se recomienda por tanto su empleo con fines terapéuticos. A dosis elevadas (*i.e.* > 5 g), la droga sería tóxica. Realmente, el estigma desecado es sobre todo una especia empleada como tal (filamentos enteros, filamentos cortados, polvo).

● ACEITE DE PALMA como colorante

La adición de colorantes a las margarinas está prohibida en Francia, ¡aunque la coloración del producto puede obtenerse empleando en su fabricación grasas naturalmente coloreadas! Por lo tanto se utilizan frecuentemente para colorear la fase grasa de la margarina de los aceites de palma cuyo color se encuentra estandarizado: éstos contienen después de su refinado y desodorización entre 300-500 ppm de carotenoides totales.

El aceite de palma puede también constituir una buena fuente de carotenos. El aceite es transesterificado con metanol lo que permite la separación de los esteres (destinados a la industria de detergentes) y de una fracción enriquecida en carotenos. Estos (60-70% de β , 30-35% de α) se purifican posteriormente por cromatografía.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Britton, G. (1996). Carotenoids, in « Natural Food Colorants », (Hendry, G.A.F. et Houghton, J.D., eds.), p. 197-243, Blackie Academic & Professional, Londres.
- Greenberg, E.R., Baron, J.A., Karagas, M.R., Stukel, T.A., Nierenberg, D.W., Stevens, M.M., Mandel, J.S. et Haile, R.W. (1996). Mortality Associated with Low Plasma Concentration of Beta Carotene and the Effect of Oral Supplementation, *JAMA*, **275**, 699-703.

- Jørgensen, K. et Skibsted, L.H. (1993). Carotenoid Scavenging of Radicals. Effect of Carotenoid Structure and Oxygen Partial Pressure on Antioxidative Activity, *Z Lebensm. Unters. Forsch.*, **196**, 423-429.
- Omenn, G.S., Goodman, G.E., Thomquist, M.D., Balmes, J., Cullen, M.R., Glass, A., Keogh, J.P., Meyskens, F.L., Valanis, B., Williams, J.H., Barnhart, S. et Hammar, S. (1996). Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease, *N. Engl. J. Med.*, **334**, 1150-1155.
- Rapola, J.M., Virtamo, J., Ripatti, S., Huttunen, J.K., Albanes, D., Taylor, P.R. et Heinonen, O.P. (1997). Randomised Trial of α -Tocopherol and β -Carotene Supplements on Incidence of Major Coronary Events in Meri with Previous Myocardial Infraction, *Lancet*, **349**, 1715-1720.
- Suschetet, M. et Astorg, P. (1996). Vitamine A, caroténoïdes et cancer, in «Alimentation et cancer. Évaluation des données scientifiques», (Riboli, E., Declòitre, F. et ColletRibbing, C., eds.), p. 315-330, Lavoisier Tec & Doc, Paris.
- The Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group (1994). The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and other Cancers in Male Smokers, *N. Engl. J. Med.*, **330**, 1029-1035.
- Van Poppel, G. (1993). Carotenoids and Cancer : an Update with Emphasis on Human Intervention Studies, *Eur. J. Cancer*, **29A**, 1335-1344.
- Yong, L.C., Brown, C.C., Schatzkin, A., Dresser, C.M., Slesinski, M.J., Cox, C.S. et Taylor, P.R. (1997). Intake of Vitamins E, C, and A and Risk of Lung Cancer. The NHANES I Epidemiologic Followup Study, *Am. J. Epidemiol.*, **146**, 231-243.

Capsicum

- Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D. et Julius, D. (1997). The Capsaicin Receptor : A Heat-activated Ion Channel in the Pain Pathway, *Nature*, **389**, 816-824.
- Contreras-Padilla, M. et Yahia, E.M. (1998). Changes in Capsaicinoids during Development, Maturation, and Senescence of Chile Peppers and Relation with Peroxydase Activity, *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 2075-2079.
- Cordell, G.A. et Araujo, O.E. (1993). Capsaicin ; Identification, Nomenclature, and Pharmacotherapy, *Ann. Pharmacother.*, **27**, 330-336.
- Dasgupta, P. et Fowler, C.J. (1997). Chillies : from Antiquity to Urology, *Br. J. Urol.*, **80**, 845-852.
- Epstein, J.B. et Marcoe, J.H. (1994). Topical Application of Capsaicin for Treatment of Oral Neuropathic Pain and Trigeminal Neuralgia, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **77**, 135-140.
- Eshbaugh, W.H. (1993). Peppers : History and Exploitation of a Serependitous New Crop Discovery, in « New Crops », (Janick J. et Simon, J.E., eds.), p. 132-139, Wiley, New York.
- Fusco, B.M. et Giacomazzo, M. (1997). Peppers and Pain - The Promise of Capsaicin, *Drugs*, **53**, 909-914.
- Surh, Y.-J. et Lee, S.S. (1996). Capsaicin in Hot Chili Pepper : Carcinogen, Co-carcinogen or Anticarcinogen ? *Fd. Chem. Toxic.*, **34**, 313-316.

Achiote (bija)

- Scotter, M.J., Wilson, L.A., Appleton, G.P. et Castle, L. (1998). Analysis of Anatto (*Bixa orellana*) Food Coloring Formulations; 1. Determination of Coloring Components and Colored Thermal Degradation Products by High-performance Liquid Chromatography with Photodiode Array Detection, *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 1031-1038.

Azafrán

- Ríos, J.L., Recio, M.C., Giner, R.M. et Máñez, S. (1996). An Update Review of Saffron and its Active Constituents, *Phytother. Res.*, **10**, 189-193.

Generalidades

1. Definición	776
2. Historia	778
3. Estado natural, distribución, localización	780
4. Propiedades físico-químicas	782
5. Detección, caracterización	783
6. Extracción de alcaloides	785
7. Valoración	790
8. Origen biosintético	791
9. Acción farmacológica y empleos	791
10. Bibliografía	792

El número de productos descritos, su diversidad estructural y el abanico de sus actividades farmacológicas hacen de los alcaloides uno de los grupos más importantes dentro de las sustancias de origen natural con interés terapéutico: en una obra recientemente traducida, G. RICHTER ha escrito* que su número «es apenas concebible». Bajo el punto de vista de su variedad estructural y biosintética esta reflexión no es tan exagerada como cabría imaginar...

* Richter, G. (1993). *Métabolisme des végétaux – Physiologie et biochimie*, Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne (traducción francesa de *Stoffwechselphysiologie der Pflanzen*, 1988, Georg Thieme Verlag, Stuttgart).

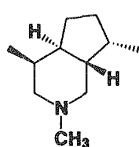
1. DEFINICIÓN

El término alcaloide fue introducido por W. MEISNER a principios del siglo XIX para designar las sustancias naturales que reaccionan como bases, como los *alcalis* (del árabe *al kaly*, la sosa y del griego *eidos*, el aspecto). Realmente no existe una definición sencilla y precisa de alcaloides, siendo a veces difícil establecer la frontera que separa los alcaloides de otros metabolitos nitrogenados naturales.

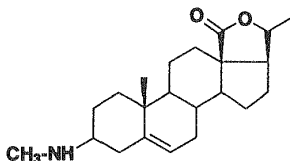
En un principio se definieron como sustancias nitrogenadas, básicas, de origen natural y de distribución restringida, los alcaloides poseen una estructura compleja. Su átomo de nitrógeno forma parte de un sistema heterocíclico y poseen una actividad farmacológica significativa; según algunos autores, provienen únicamente del reino vegetal. Pueden encontrarse al estado de sales y se puede añadir que biosintéticamente se forman a partir de un aminoácido.

Estos elementos caracterizan a lo que se puede denominar *alcaloides verdaderos*. Por otra parte, algunos autores distinguen además los protoalcaloides y los pseudoalcaloides.

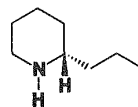
Los *pseudoalcaloides* poseen normalmente todas las características de los alcaloides verdaderos, pero no derivan de aminoácidos. En la mayoría de los casos conocidos se trata de isoprenoides y se habla entonces de alcaloides terpénicos: alcaloides monoterpénicos (ej.: β -esquitantina), sesquiterpénicos de las Nymphaeaceae, diterpénicos como la aconitina del tubérculo de acónito o esteroidicos (ej.: paravalarina), por citar solo algunos ejemplos. Igualmente se conocen sustancias nitrogenadas heterocíclicas que provienen del metabolismo del acetato: es el caso de laconiña, principio tóxico de la cicuta.



β -esquitantina



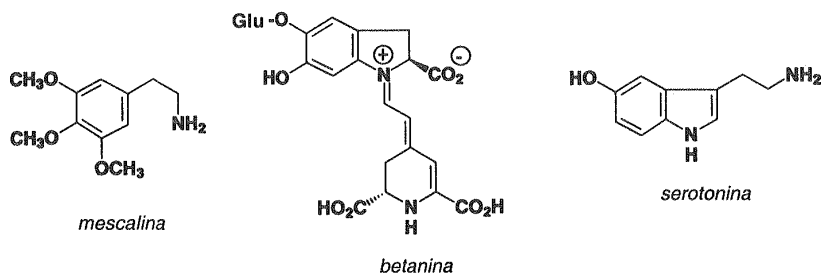
paravalarina



(+)-coniña

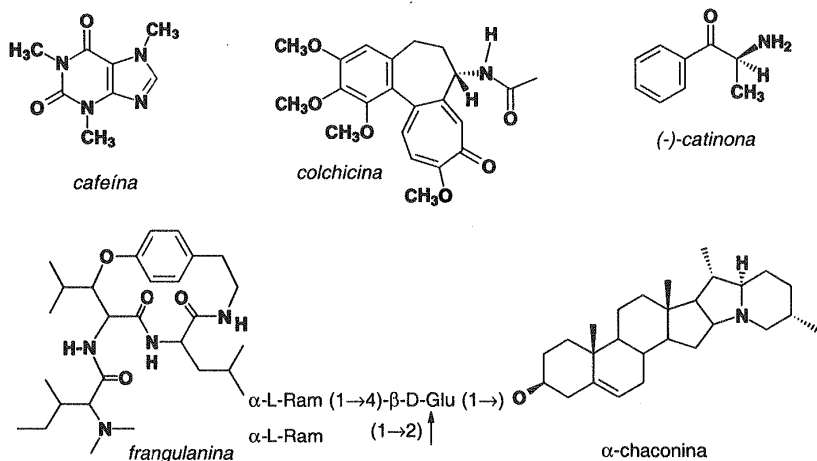
Los *protoalcaloides* son aminas simples cuyo nitrógeno no se encuentra incluido en un sistema heterocíclico; poseen reacción básica y se forman *in vivo* a partir de aminoácidos. Diversas sustancias responden a esta definición: aminas sencillas como la serotonina, la mescalina del peyote o la catinona del té de los Abisinios, así como las betaínas (que resultan de la cuaternarización del nitrógeno de los aminoácidos); algunos autores incluyen las betaínas (a veces denominadas cromalcaloides) en este grupo (ej.: betanina).

Aunque la distinción entre alcaloides verdaderos, protoalcaloides y pseudoalcaloides puede parecer atractiva, no siempre es fácil de aplicar: ¿dónde debería clasificarse la colchicina cuyo nitrógeno amídico no se encuentra formando parte de un heterociclo?



¿Cómo se debe considerar la cafeína o la teofilina? ¿No se deben considerar a los glicósidos aminados, como las chaconinas, saponósidos nitrogenados?

En la práctica, todo el mundo admite que estos compuestos no son alcaloides: aminas simples, betalainas, péptidos*, aminoácidos, amino azúcares, porfirinas, alquilaminas y arilalquilaminas, al menos aquellos que se encuentran ampliamente distribuidos (*a contrario* de los productos de distribución restringida como la efedrina que frecuentemente se consideran como alcaloides). En todos los demás casos se habla normalmente de alcaloides: y a nadie se le ocurre negar esta cualidad a la colchicina, conifina o aconitina.



* Aunque el límite es a veces sutil: no hay diferencia importante entre los *polipéptidos cíclicos* de las amanitas (amatoxinas, falotoxinas, etc.) y de los *alcaloides peptídicos* como la frangulanina: los segundos poseen su macrociclo cerrado en 1,3 o 1,4 *sobre* un núcleo bencénico, mientras que los primeros generalmente se clasifican como polipéptidos estrictos. Una observación del mismo orden justifica la pertenencia de los macrociclos derivados de la espermidina o de la espermina al grupo de los alcaloides (su ciclo contiene al menos un enlace no peptídico).

Se puede por tanto decir que un alcaloide es un compuesto orgánico de origen natural (normalmente vegetal), nitrogenado, más o menos básico, de distribución restringida y dotado, a bajas dosis, de marcadas propiedades farmacológicas. El agrupamiento de tal conjunto, se confirma por otra parte mediante reacciones comunes de precipitación con los «reactivos generales de alcaloides» (*vide infra*).

Para aclarar este párrafo, se citará la interesante definición dada por PELLETIER*: «*An alkaloid is a cyclic organic compound containing nitrogen in a negative oxidation state which is of limited distribution among living organisms*». En estas condiciones, se incluyen las aminas y sus óxidos, las amidas y los amonios cuaternarios. Se excluyen los derivados nitrados (ej.: ácido aristolóquico), así como las amidas acíclicas y las poliaminas. Esta definición permite, según su autor**, incluir la cafeína, colchicina, efedrina o ricinina en el grupo de los alcaloides. Se debe señalar que esta definición excluye el criterio de actividad, ya que el autor hace hincapié en que no importa que compuesto administrado a dosis suficiente tendrá un efecto sobre un organismo vivo (lo que a veces hay demasiada tendencia a olvidar...).

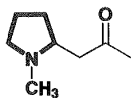
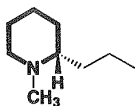
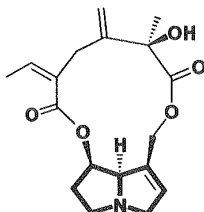
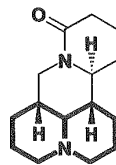
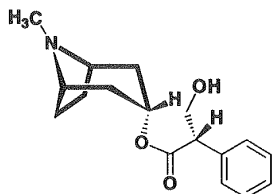
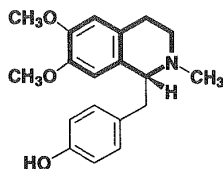
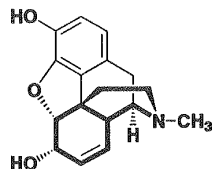
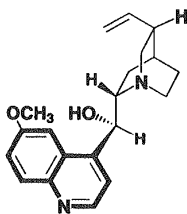
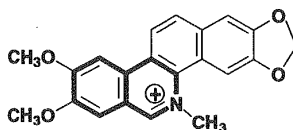
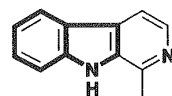
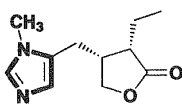
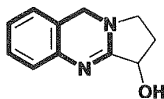
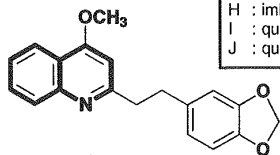
2. HISTORIA

Si bien la noción de alcaloide es bastante reciente, el conocimiento de la toxicidad y de las propiedades de las plantas y de las drogas que poseen alcaloides es muy antiguo: opio, coca, acónito, belladona, colchico, quina, ipecacuana o curares se utilizan desde hace siglos incluso, según algunos, desde hace milenios.

Parece ser que DEROSNE, en 1803, extrayendo una mezcla de narcotina y de morfina del opio, fue el primero en aislar un álcali vegetal. En 1806, SERTURNER demostró la naturaleza alcalina del principio somnífero del opio, principio que una decena de años más tarde denominó morfina. Poco tiempo después dos farmacéuticos franceses, PELLETIER y CAVENTOU, «descubrieron» una impresionante serie de compuestos activos: entre 1817 y 1820 fueron aisladas cafeína, emetina de la ipecacuana, estricnina de la nuez vómica, quinina y cinchonina de la corteza de quina. Posteriormente se aisló la conina. Los químicos intentaron enseguida determinar la elucidación estructural de estas moléculas: lográndolo en los casos más sencillos (conina, SCHIFF, 1870) en otros casos ha habido que esperar hasta la segunda mitad de nuestro siglo: el esqueleto policíclico de la estricnina se ha «resistido» casi 130 años a las investigaciones de los químicos. En la actualidad las avanzadas técnicas de resonancia magnética nuclear (de protón y de carbono) y la espectrometría de difracción de rayos X, permiten abordar las estructuras más complejas. La síntesis de estos compuestos constituyó muy pronto

* Pelletier, S.W. (1983). The Nature and Definition of an Alkaloid, in «Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives», *op. cit.*, 1, pág. 26 sq.

** Quien tiene la precaución de precisar, a propósito del calificativo de «cíclico»: «*a cyclic structure in some part of the molecule*», lo que amplía singularmente la definición.

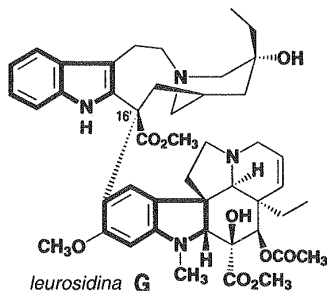
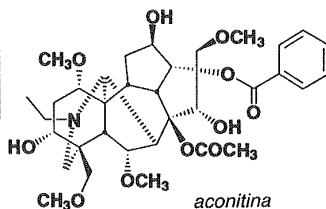
Higrina **A**N-Metilconiina **B**Senecifilina **C**Matrína **D**hiosciamina **E**(-)-armepavina **F**morfina **F**quinina **J**nitidina **F**harmano **G**pilocarpina **H**vasicina **I**cusparina **J**

De lo más sencillo
... a lo más complejo:

Ejemplos de estructuras
alcaloidicas que muestran
los principales sistemas
heterocíclicos que se
conocen.

El heterociclo básico se
encuentra remarcado:

- A : pirrolidina
- B : piperidina
- C : pirrolizidina
- D : quinolizidina
- E : tropano
- F : isoquinoleína
- G : indol
- H : imidazol
- I : quinazolina
- J : quinoleína

leurosídina **G**

aconitina

un desafío para los químicos: desde la síntesis de la conína a final del siglo pasado hasta la de la morfina (1952), este desafío ha significado –y significa aún– un importante papel en el desarrollo de la química orgánica.

El aislamiento, a principios de los años 50, de la reserpina y el éxito en terapéutica de esta molécula, han incitado a los fitoquímicos a realizar la exploración sistemática del amplio campo de los alcaloides: el número de estructuras descritas no cesa de aumentar y los datos estructurales, biosintéticos, sintéticos o farmacológicos son en la actualidad considerables. En algunos casos, las moléculas originales han sido introducidas en clínica –como los alcaloides binarios de los *Catharanthus*– en muchos otros casos se han sintetizado y comercializado análogos estructurales (derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno), también se han puesto a punto interesantes actividades farmacológicas potenciales lo que suscita por tanto desarrollos en las direcciones más variadas (síntesis, relaciones estructura /actividad, estudio de receptores, etc.).

3. ESTADO NATURAL, DISTRIBUCIÓN, LOCALIZACIÓN

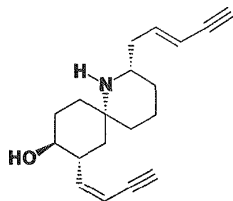
Los alcaloides se encuentran excepcionalmente en las bacterias (piocianina en *Pseudomonas aeruginosa*), son muy raros en los hongos (psilocina en los hongos alucinógenos de América central, ergolinas de los *Claviceps* y otros Actinomicetos, esporidesminas, roquefortina, etc.). Las Pteridofitas raramente poseen alcaloides, su principal excepción la constituyen las Lycopodiaceae (alcaloides derivados de la lisina); idéntica observación puede aplicarse a las Gimnospermas (alcaloides de los *Cephalotaxus**). Los alcaloides son por tanto compuestos que se encuentran esencialmente en las Angiospermas, algunos autores estiman que entre un 10-15% de ellas sintetizan este tipo de molécula. Algunas familias poseen una marcada tendencia a elaborar alcaloides: esto ocurre tanto en las Monocotiledóneas (Amaryllidaceae, Liliaceae) como en las Dicotiledóneas (Annonaceae, Apocynaceae, Fumariaceae, Lauraceae, Loganiaceae, Magnoliaceae, Menispermaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Rubiaceae, Rutaceae, Solanaceae, etc.). En estas familias algunos géneros contienen alcaloides mientras que otros se encuentran desprovistos de ellos. En pocos casos existen alcaloides en todos los géneros (Papaveraceae).

Algunos alcaloides existen en varios géneros pertenecientes a diferentes familias, a veces muy alejadas taxonómicamente (cafeína), más comúnmente en familias próximas (reticulina, yohimbina). Otros alcaloides son característicos de un número limitado de géneros pertenecientes a una familia (hiosciamina) o de un grupo de especies de un mismo género (tebaína); otros alcaloides son altamente específicos (morfina).

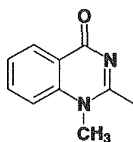
El contenido en alcaloides varía entre límites muy amplios: entre algunas ppm como en el caso de los alcaloides antitumorales de la vinca de Madagascar (*Catharanthus roseus*: el contenido alcanza apenas 3 g de vinblastina por tonelada de hojas) a más de 15% en el caso de las cortezas del tronco de quina (*Cinchona ledgeriana*). Las plantas

* Señalemos respecto a este punto que las amidas diterpénicas de las Taxaceae (ej.: taxol) son abordadas en tratados de carácter general consagrados a los alcaloides... lo que es (sin duda) abusivo.

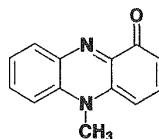
con alcaloides casi nunca contienen un único alcaloide: si bien a veces existe un compuesto muy mayoritario (ej.: hiosciamina en la hoja de belladona) lo más normal es que produzcan una mezcla compleja, a veces dominada por un compuesto mayoritario. No es extraño que en una misma droga se encuentren presentes varias decenas de alcaloides (casi una centena en el caso de la vinca de Madagascar). Por regla general, todos los alcaloides de una misma planta poseen el mismo origen biogénico incluso cuando sus estructuras puedan parecer bastante diferentes. Además, en una determinada planta, el contenido en alcaloides puede ser muy desigual según los órganos, algunos pueden carecer de ellos. Se observan variaciones cualitativas frecuentes: no es raro que los diferentes órganos de una planta contengan alcaloides diferentes. Es el caso de la quinina, que se acumula en las cortezas del tronco de las *Cinchona*, pero que no se encuentra en las hojas de las mismas especies; igualmente, la conesina se acumula en las semillas y las cortezas de kurchi (*Holarrhena pubescens*) mientras que no aparece en las hojas. Igualmente hay que señalar que no es excepcional la existencia de quimiotipos (*Rauwolfia*, *Duboisia*).



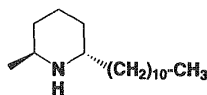
histrionicotoxina
(*Dendrobates histrionicus*)



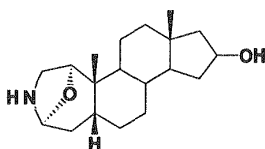
glomerina
(*Glomeris marginata*,
Miriapodos)



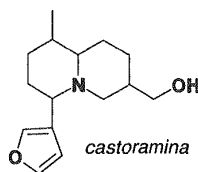
piocianina



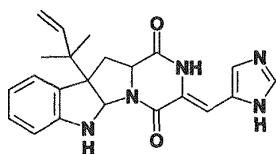
solenopsina A
(*hormigas*)



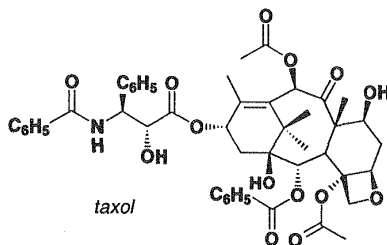
samaderina
(*salamandra*)



castoramina



roquefortina



taxol

Durante mucho tiempo, los alcaloides han sido considerados como productos del metabolismo únicamente vegetal. Realmente también existen estructuras alcaloídicas en los animales. A veces se trata de productos formados a partir de alcaloides contenidos en los vegetales incluidos en la dieta alimenticia del animal: es el caso de la castoramina, que proviene de la metabolización de los alcaloides de los nenúfares que consume el castor, o bien el de los alcaloides pirrolizidínicos que se encuentran en algunas mariposas. Otras veces los alcaloides aislados parecen ser productos del metabolismo animal: este es el caso especial de los Anfibios Urodelos (salamandras) o de los Anuros (*Bufo*, *Phyllobates*, *Dendrobates*, etc. [sapos]). Las estructuras alcaloídicas son bastantes frecuentes en los Artrópodos los cuales las segregan en cantidades muy pequeñas por sus glándulas exocrinas. Son muy conocidos en los Himenópteros (ej.: solenopsinas de las Mirmicideas), pero también son elaborados y utilizados por Coleópteros, Neurópteros y algunos Miriápodos. De masa molecular poco elevada (pirrolidinas, piperidinas, pirroles, indolizidinas, pirazinas), son suficientemente volátiles como para constituir señales químicas, elementos de defensa (alomonas) y de comunicación (feromonas). Desde hace algunos años, el desarrollo de los conocimientos sobre los organismos marinos ha llevado al aislamiento de numerosas estructuras heterocíclicas nitrogenadas, sobre todo en las esponjas.

Localización

En el vegetal, los alcaloides se encuentran en forma soluble, de sales (citratos, malatos, tartratos, meconatos, isobutiratos, benzoatos) o en combinación con taninos. La microquímica permite comprobar que los alcaloides se localizan generalmente en tejidos periféricos: capas externas de las cortezas de tallo y raíz, tegumento de las semillas, etc. La basicidad y las acciones antimetabólicas de la mayoría de estas moléculas imponen su compartimentación: normalmente se almacenan en vacuolas celulares, ya sean estas específicas (en los laticíferos) o no. Normalmente la síntesis de estos alcaloides se realiza a nivel de determinados lugares (raíz en crecimiento, células especializadas de los laticíferos, cloroplastos) y posteriormente son transportados a su lugar de almacenamiento.

Función

Como ocurre con otros muchos metabolitos secundarios, se sabe muy poco del papel de los alcaloides en los vegetales. Algunos podrían intervenir en las relaciones plantas-depredadores protegiendo las primeras contra la agresión de los segundos: si se admite que la diversidad estructural es el reflejo de una adaptación constante, esta es una hipótesis probable. Aunque algunos autores postulan que se trata de metabolitos terminales, de «desechos» inutilizables, esto es poco probable: en varios casos se ha demostrado que se comportan como metabolitos intermediarios. ¿Se trata de sustancias de reserva? ¿De reguladores del crecimiento? Las preguntas quedan sin respuesta.

4. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

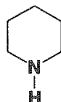
Los alcaloides poseen masas moleculares que varían entre 100 y 900. Aunque la mayoría de las bases no oxigenadas son líquidas a temperatura ambiente (nicotina,



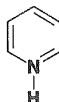
pirrol



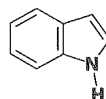
pirrolidina



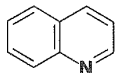
piperidina



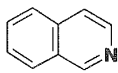
piridina



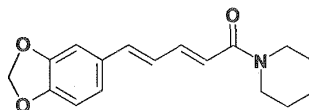
indol



quinoleína



isoquinoleína



piperina

esparteína, conifina), las que contienen oxígeno en su fórmula —como ocurre en la casi totalidad de las estructuras conocidas— son normalmente sólidos cristalizables, raramente coloreados (berberina). Casi siempre son capaces de desviar la luz polarizada, las bases cristalizadas dan puntos de fusión netos, sin descomposición sobre todo por debajo de 200°C. Por regla general, los alcaloides bases son insolubles o muy poco solubles en agua, solubles en disolventes orgánicos apolares o poco polares y solubles en alcoholes de elevada graduación.

La basicidad de los alcaloides es muy variable y esta propiedad se encuentra estrechamente ligada a la disponibilidad del doblete libre del nitrógeno. Los agrupamientos electro-atrayentes adyacentes al átomo de nitrógeno disminuyen la basicidad, los grupos electro-donadores la exaltan: colchicina y piperina son, debido a la existencia del carbonilo de la amida, prácticamente neutros. El sistema heterocíclico puede poseer por sí mismo una basicidad variable: así en la piridina—con seis electrones π — y también en la quinoleína e isoquinoleína, el doblete de nitrógeno está disponible y su basicidad es manifiesta. En el caso del pirrol o del indol, el doblete del nitrógeno participa en la aromaticidad por lo que no son básicos (incluso tienen cierto carácter ácido). Otro ejemplo: la pirrolidina, insaturada, es una base fuerte. La basicidad se encuentra así mismo influida por los impedimentos estéricos (al menos en moléculas policíclicas complejas). Subrayemos finalmente que la basicidad es un factor de inestabilidad en estas moléculas, que al estado de base y en disolución, son sensibles al calor, a la luz y al oxígeno.

La basicidad de los alcaloides les permite formar sales con ácidos minerales (clorhidratos, sulfatos, nitratos) u orgánicos (tartratos, sulfamatos, maleatos). Las sales de alcaloides son generalmente solubles en agua y en alcoholes diluidos mientras que, salvo raras excepciones, son insolubles en disolventes orgánicos. Las sales cristalizadas se conservan bastante bien y constituyen habitualmente la forma comercial de estas moléculas.

5. DETECCIÓN, CARACTERIZACIÓN

Una técnica de detección debe ser, siempre que se pueda, rápida, sencilla, reproducible y sensible; debe poder realizarse sobre una muestra mínima. Los métodos de detección que actualmente se emplean van precedidos de una extracción y con-



***Conium maculatum* L.**

sisten, generalmente, en una precipitación de los alcaloides por reactivos bastante específicos: los reactivos generales de alcaloides. La extracción preliminar puede ser una extracción «clásica» de los alcaloides (*vide infra*) o, más rápidamente, una maceración en alcohol: la disolución alcohólica se evapora y el residuo se recoge con agua acidificada; después de filtración los alcaloides se localizan en el filtrado.

Estas reacciones generales de precipitación se basan en la capacidad que poseen los alcaloides de combinarse con metales y metaloides: bismuto, mercurio, tungsteno, yodo, etc. En la práctica, se utiliza la disolución yodo-yodurada, el tetrayodomercuriato potásico —conocido con el nombre de reactivo de Mayer— y el tetrayodobismutato potásico, más conocido con el nombre de reactivo de Dragendorff. También es posible utilizar el reactivo silico-túngstico (mezcla de óxidos de tungsteno y de silicio) o también disoluciones de yodo-platinatos alcalinos. La especificidad de estos reactivos no es absoluta: proteínas, α -pironas, algunas cumarinas e hidroxiflavonas, lignanos y otros compuestos pueden dar lugar a reacciones falsamente positivas con el reactivo de Dragendorff.

También se pueden utilizar otros reactivos para la caracterización de alcaloides, especialmente aquellos que producen reacciones coloreadas características de diversos grupos de alcaloides:

- *p*-dimetilaminobenzaldehído para los alcaloides del cornezuelo del centeno;
- sulfato de cerio y de amonio que diferencia los indoles (amarillos), los dihidroindoles (rojos), los β -anilinoacrilatos (azules), los oxindoles;
- ninhidrina para las arilalquilaminas;
- reacción de Vitali-Morin para los ésteres del ácido trópico;
- reactivos de cloruro férrico en medio clorhídrico (tropolonas) o perclórico (*Rauwolfia*).

Las reacciones citadas anteriormente permiten caracterizar la presencia de los alcaloides pero no son suficientes para verificar la identidad de una droga; no proporcionan tampoco conocimientos sobre la composición de una mezcla. Para este fin y como para la mayoría de los demás metabolitos secundarios de los vegetales, los métodos que normalmente se llevan a cabo son la CCF y la CLAR, en fase normal o reversa (con disolventes de tipo agua-metanol o agua-acetonitrilo). El reactivo de Dragendorff, la disolución yodo-yodurada (o los vapores de yodo), el yodoplatinato potásico o el sulfato de cerio y de amonio son los reactivos que se utilizan normalmente para el revelado de la placas de CCF. El que la casi totalidad de los alcaloides no sean volátiles limita la utilización de la CG únicamente a algunos casos especiales. Para cada ejemplo, se recurrirá a la Farmacopea (drogas oficiales) y a la bibliografía especializada.

6. EXTRACCIÓN DE ALCALOIDES

La extracción de alcaloides se basa, por regla general, en el hecho de que se encuentran habitualmente en la planta al estado de sales y en el de su basicidad, es decir, en la diferente solubilidad de las bases y de las sales en agua por una parte y en disolventes orgánicos por otra.

El material vegetal contiene a menudo cantidades apreciables de grasas (especialmente en las semillas) así como ceras, terpenos, pigmentos y otras sustancias lipófilas que pueden interferir en el proceso extractivo, sobre todo induciendo la formación de emulsiones. Para evitar en todo o en parte estos problemas tecnológicos, se debe proceder a una deslipidación previa de la droga molidura. El éter de petróleo o el hexano se utilizan frecuentemente en esta operación: excepcionalmente los alcaloides pueden extraerse con estos disolventes si se emplean en medio neutro.

Extracción propiamente dicha

A. Extracción con un disolvente en medio alcalino

- **1ª Etapa:** la droga pulverizada y privada de lípidos se mezcla con una disolución acuosa alcalina que desplaza a los alcaloides de sus combinaciones salinas; las bases así liberadas se solubilizan seguidamente en un disolvente orgánico.

Normalmente se utiliza como agente de alcalinización el amoníaco. Si la estructura de los alcaloides a extraer posee un elemento frágil, como por ejemplo una función éster, el amoníaco se reemplazará por un carbonato alcalino. En algunos casos especiales, es preciso recurrir a una mezcla de hidróxido cálcico e hidróxido sódico: este es el caso de las cortezas de quina donde los alcaloides se encuentran combinados con taninos. Cuando es necesario utilizar hidróxido sódico, no hay que olvidar que los alcaloides que poseen una función fenólica en su estructura se encuentran solubilizados bajo la forma de fenatos hidrosolubles: por lo que se puede, si es necesario, aprovechar esta circunstancia para conseguir el fraccionamiento de una mezcla alcaloídica.

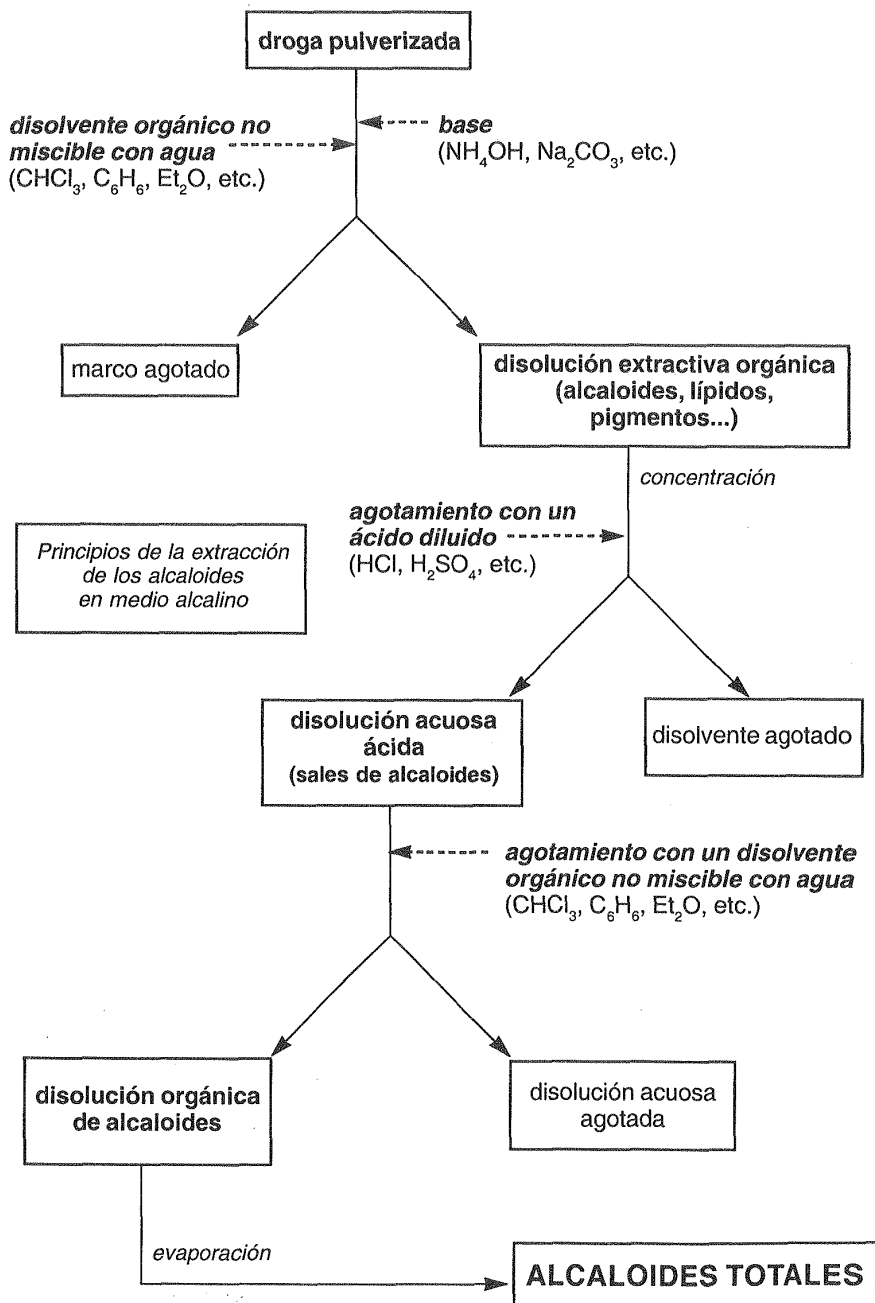
El disolvente orgánico puede ser un disolvente clorado (diclorometano, cloroformo), benceno, dióxido de etilo. En la industria extractiva, los criterios de toxicidad, de seguridad de empleo, de precio de coste, de facilidad de recuperación y de reciclaje son en general determinantes en la elección del disolvente a utilizar (una mezcla de gasóleo y de queroseno puede constituir un disolvente eficaz).

La extracción puede realizarse por simple contacto o, mucho mejor, por contactos múltiples en instalaciones que funcionan basándose en el principio del aparato Soxhlet. Industrialmente se utiliza un aparato de este tipo o, más eficazmente todavía, extractores sólido-líquido que funcionan basándose en el principio de contracorriente.

- **2ª Etapa:** el disolvente orgánico que contiene los alcaloides bases se separa del marco y, si es necesario, se concentra parcialmente por destilación a presión reducida. Posteriormente el disolvente se agita con una disolución acuosa ácida: los alcaloides se solubilizan en la fase acuosa bajo forma de sales, mientras que las impurezas neutras permanecen en la fase orgánica. La operación se repite tantas veces como sea necesario hasta lograr que la fase orgánica no contenga alcaloides.

Los ácidos utilizados son muy variables (clorhídrico, sulfúrico, sulfámico, tartárico, etc.) pero siempre se emplean en disoluciones muy diluidas (1-5%).

- **3ª Etapa:** las disoluciones acuosas de las sales de alcaloides, reunidas y si es necesario «lavadas» con un disolvente apolar (hexano, éter etílico), se alcalinizan con



una base en presencia de un disolvente orgánico no miscible en agua. Los alcaloides bases precipitan y se disuelven en la fase orgánica. El agotamiento de la fase acuosa se continúa hasta que todos los alcaloides se encuentren en la fase orgánica (lo que se puede comprobar fácilmente por dar negativa la reacción de Mayer realizada sobre la fase acuosa). Esta etapa de purificación se puede realizar, como la precedente y según sean las cantidades de que se trate, en una ampolla de decantación o bien en aparatos más o menos complejos: perforadores, extractores centrífugas.

- Finalmente, el disolvente orgánico que contiene los alcaloides bases se separa por decantación, se eliminan las trazas de agua que pudiera contener por deshidratación con una sal anhidra (por ejemplo sulfato sódico) y se evapora a presión reducida. Queda entonces un residuo seco: alcaloides totales (AT).

B. Extracción en medio ácido

Se pueden presentar dos casos: en el primero la droga pulverizada se agota directamente con agua acidificada y en el segundo el agotamiento se realiza con una disolución alcohólica o hidroalcohólica acidificada. En este caso la extracción va seguida de una destilación a vacío que elimina el alcohol y deja una disolución acuosa ácida de las sales de alcaloides.

En los dos casos se obtiene por tanto una disolución acuosa de sales de alcaloides que es necesario purificar. Para esto se puede:

1. Alcalinizar la disolución y extraer las bases con un disolvente orgánico no miscible: se vuelve de nuevo al caso precedente;
2. Fijar selectivamente los alcaloides contenidos en la disolución sobre una resina de intercambio iónico y posteriormente eluirlos con ayuda de un ácido fuerte;
3. Precipitar los alcaloides en forma de yodomercuriatos. El complejo formado se recupera por filtración, se solubiliza en una mezcla hidro-alcohol-acetónica y se descompone, haciéndolo pasar sobre una resina de intercambio iónico. Esta técnica puede resultar interesante para extraer amonios cuaternarios.

No se consideran aquí las técnicas especiales que se adaptan a un tipo particular de alcaloides (arrastré en corriente de vapor de agua de la esparteína, extracción de las bases muy débiles de las *Rauwolfia*, descafeinización de cafés comerciales), ni los casos difíciles (adsorción sobre una resina de estireno-divinilbenceno, sobre tierras de diatomeas) ni incluso los medios biológicos (extracción por pares iónicos).

Aislamiento de alcaloides

Cualquiera que sea el método elegido para la extracción de alcaloides no se obtienen nunca productos puros sino alcaloides totales, mezclas complejas de bases que es necesario separar. En el mejor de los casos, uno de los alcaloides es mayoritario y se



puede obtener por cristalización directa: esto ocurre por ejemplo con la quinina que cristaliza en forma de sulfato básico por simple neutralización de los extractos ácidos con carbonato de sodio hasta pH 6. En otros casos, los diversos alcaloides de la mezcla poseen diferentes valores de basicidad lo que permite abordar reextracciones a pH variables y con una fase no miscible. En numerosas circunstancias es necesario recurrir a los métodos clásicos de resolución de mezclas complejas, sobre todo a técnicas cromatográficas (sobre sílice, alúmina, resinas cambiadoras de iones, etc.). Estas técnicas, así como las de CLAR y CCF preparativas son las más utilizadas en laboratorio.

7. VALORACIÓN

Es necesario distinguir la valoración de alcaloides totales de la de un alcaloide determinado en una droga dada.

- La valoración de los alcaloides totales (AT) comienza obligatoriamente por su extracción recurriendo a un método general: normalmente se prefiere el método en medio alcalino, asegurándose que en cada etapa el agotamiento sea total.

El residuo de AT puede evaluarse a continuación por un método gravimétrico o por una valoración volumétrica. Los métodos gravimétricos se realizan fácilmente pero la simple pesada del residuo de AT es poco precisa; el error por exceso no es despreciable y este método se sustituye ventajosamente por otros procedimientos. En el caso de los métodos volumétricos se opera bien por acidimetría directa o más frecuentemente por acidimetría por retroceso: disolución del residuo en un exceso de ácido valorado y valoración de este exceso de ácido por una base de título conocido en presencia de un indicador coloreado (Solanaceae midriáticas, boldo, etc.). En caso necesario se puede recurrir a la protometría en medio no acuoso (bases débiles).

- Para la valoración de un constituyente o de un grupo de constituyentes en una determinada droga, se recurrirá a técnicas espectrofotométricas, colorimétricas, fluorimétricas, densitométricas. Los métodos espectrofotométricos son muy sensibles por lo que se aconsejan frecuentemente: valoración de alcaloides de los tipos quinina y cinconina de la corteza de quina por medida de la absorbancia a dos longitudes de onda, valoración de la cafeína de las hojas de té, etc. Si la valoración no se puede realizar directamente, es posible separar el compuesto a valorar por CCF y proceder a la medida de la absorbancia después de eluir las manchas (ej.: valoración de ajmalicina en las raíces de *Catharantus*). Se pueden aplicar así mismo métodos colorimétricos en la valoración de un alcaloide (o de un grupo de alcaloides), ej.: valoración de las bases débiles de la *Rauwolfia*.

Como es lógico la CLAR tiende a suplantar ventajosamente a estos métodos «clásicos». Esto es verdad en la práctica cotidiana de los laboratorios especializados y en la industria, hay que resaltar que la última edición de la Farmacopea francesa acaba de reemplazar la valoración gravimétrica (compleja) de la morfina del opio por técnicas de este tipo.

8. ORIGEN BIOSINTÉTICO

No se puede tratar este punto en términos generales: se hará en los capítulos correspondientes a cada gran grupo de alcaloides. Señalemos aquí simplemente que el precursor es —en el caso de los alcaloides verdaderos— un aminoácido: ornitina, lisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina, ácido antranílico. La tabla de la página 789, agrupa los principales sistemas heterocíclicos básicos y los relaciona con sus precursores. Hay que hacer constar igualmente que la formación del sistema heterocíclico requiere generalmente un proceso inter- o intramolecular simple: formación de una base de Schiff o, frecuentemente, reacción de Mannich. La formación de un alcaloide puede necesitar la intervención de una única molécula de aminoácido (higrina, catina), de dos moléculas del mismo aminoácido (quinolizidinas, bencilisquinoleínas), más raramente de dos aminoácidos diferentes (tubulosina) o de varias moléculas del mismo (esparteína). Cuando la molécula posee carbonos suplementarios, estos son proporcionados por elementos implicados de forma importante en otros metabolismos: acetato (tropanos), dimetilalilpírofosfato (ergolíneas, furoquinoleínas) o más específicos de un grupo determinado de vegetales como el secologanósido (alcaloides indolmonoterpénicos). Oxidaciones alílicas, acoplamientos oxidativos, oxidación de los núcleos aromáticos, esterificaciones, eterificaciones, etc., justifican la existencia de numerosas variaciones estructurales. En el caso particular de los alcaloides terpénicos, los precursores poseen un origen estrictamente terpénico y la aminación de la molécula es tardía.

9. ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y EMPLEOS

Los alcaloides son sustancias que poseen especial interés por sus actividades farmacológicas que se ejercen sobre los campos más variados:

- a nivel del sistema nervioso central, ya sean depresores (morfina, escopolamina) o estimulantes (estricnina, cafeína);
- a nivel del sistema nervioso autónomo: simpaticomiméticos (efedrina) o simpaticolíticos (yohimbina, algunos alcaloides del cornezuelo de centeno), parasimpaticomiméticos (eserina [= fisostigmina], pilocarpina), anticolinérgicos (atropina, hiosciamina), gangliopléjicos (esparteína, nicotina).

Hay que reseñar así mismo la existencia de curarizantes, anestésicos locales (cocaína), antifibrilantes (quinidina), antitumorales (vinblastina, elipticina), antipalúdicos (quinina), amebicidas (emetina).

Estas diferentes actividades (y otras) conducen a una importante utilización de las drogas con alcaloides. Aunque algunas solo se emplean en forma de preparaciones galénicas (belladona, estramonio, beleño), muchas constituyen materias primas para la extracción industrial de los alcaloides que contienen: morfina de la paja de adormidera o del opio*, escopolamina de las *Duboisia*, ajmalicina de las raíces de *Catharanthus*,

* Incluso una pequeña cantidad es útil para la preparación de formas galénicas.

vincamina de la hoja de vinca, quinina de las cortezas de quina. Una parte de los alcaloides extraídos puede ser transformada: la mayoría de la codeína se obtiene por metilación de la morfina, la quinina se puede convertir en quinidina, la serpentina en ajmalicina, la tabersonina en vincamina; los alcaloides tropánicos se pueden hacer cuaternarios, etc. En algunos casos raros, la industria prefiere producir directamente estos productos por síntesis: teofilina y papaverina se obtienen fácilmente de este modo. Se señalará que la preocupación por mejorar la eficacia terapéutica conduce a veces a transformaciones más profundas, incluso síntesis totales de moléculas análogas, utilizando o no materias primas de origen natural, vegetal o productos de fermentación (ver sobre todo los derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno y los de los alcaloides binarios de los *Catharanthus*).

10. BIBLIOGRAFÍA

Obras de carácter general

- Cordell, G.A. (1981). *Introduction to, Alkaloids, a Biogenetic Approach*, John Wiley, New York.
 Dalton, D.R. (1979). *The Alkaloids - The Fundamental Chemistry, a Biogenetic Approach*, Marcel Dekker, New York.
 Mothes, K., Schütte, H.R. et Luckner, M., eds. (1985). *Biochemistry of Alkaloids*, VCH, Berlin.
 Phillipson, J.D., Roberts, M.F. et Zenk, M.H., eds. (1985). *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids*, Springer Verlag, Berlin.
 Roberts, M.F. et Vink, M. (1998). *Alkaloids. Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, Plenum Press, New York.

Series

- The Alkaloids - Chemistry and Pharmacology*, 1950 →, (devient *The Alkaloids - Chemistry and Physiology* en 1983 [vol. 21 →] puis *The Alkaloids - Chemistry and Biology* [vol. 51 →]). Édité initialement par Manske, R.H.F. (1-16), puis par Manske, R.H.F. et Rodrigo, R.G.A. (17-20), Brossi, A. (21→36 puis 38→40), Brossi, A. et Suffness, M. (37), Brossi, A. et Cordell, G.A. (41, 45) et Cordell, G.A. (42-44, 46→), Academic Press, Londres. Le dernier volume paru est le n° 52 (1999).
Alkaloids - Chemical and Biological Perspectives, 1983 →, (Pelletier, S.W., éd.), John Wiley, New York. Le dernier volume paru est le n° 12 (1998).

Consultar también

- Alkaloids*, The Royal Society of Chemistry, Londres, 13 volumes de 1972 à 1983; depuis 1984, la série est intégrée à : *Natural Product Reports* (tome 15 en 1998).

alcaloides derivados de la ornitina y de la lisina

Introducción

Los aminoácidos con C₄ y C₅—ornitina y lisina— son origen de numerosos alcaloides cuya estructura puede ser sencilla (pirrolidinas como la higrina de la coca, piperidinas como la peletierina del granado) o más compleja. La complejidad estructural se traduce en este grupo por la formación, a partir de diversas moléculas del aminoácido, de estructuras policíclicas: pirrolizidinas, indolizidinas, quinolizidinas (bi-, tri-, tetra-, pentacíclicas). La complejidad se puede originar asimismo por la intervención de otros precursores: acetato (tropanos, homotropanos, elaeocarpina), fenilalanina (fenantroindolizidina, fenantroquinolizidina), triptófano (elaecarpidina), ácido nicotínico (nicotina, anabasina), ácido fenilpropanoico (alcaloides de las Lythraceae).

A modo de información, se puede citar que existen moléculas en las que un ciclo procedente de la ornitina (pirrolidina) o de la lisina (piperidina) se encuentra combinado con estructuras complejas de tipo flavona* (buchenavianina de *Buchenavia* sp., Combretaceae o ficina de *Ficus pantoniana* King., Moraceae), bencilisoquinolefina (macrostomina de *Papaver macrostomum* Boiss. & E. Huet, Papaveraceae) así como harmano (brevicolina de una Cyperaceae del género *Carex*).

El empleo de aminoácidos marcados en el nitrógeno ¹⁵N demuestra que el nitrógeno terminal (δ o ϵ) es el que se incorpora y el marcaje con tritio permite demostrar que por regla general se retiene el protón en C-2, lo que excluye que los α -cetoácidos (2-oxo-5-aminopentanoico o 2-oxo-6-aminohexanoico) sean los precursores de los ci-

* Estructuras del mismo tipo se forman por interacción del ácido nicotínico: así ocurre con las cromonas piridínicas de una planta medicinal del oeste de África, *Schumanniphyton magnificum* (K. Schumann) Harms (Rubiaceae).

vincamina de la hoja de vinca, quinina de las cortezas de quina. Una parte de los alcaloides extraídos puede ser transformada: la mayoría de la codeína se obtiene por metilación de la morfina, la quinina se puede convertir en quinidina, la serpentina en ajmalicina, la tabersonina en vincamina; los alcaloides tropánicos se pueden hacer cuaternarios, etc. En algunos casos raros, la industria prefiere producir directamente estos productos por síntesis: teofilina y papaverina se obtienen fácilmente de este modo. Se señalará que la preocupación por mejorar la eficacia terapéutica conduce a veces a transformaciones más profundas, incluso síntesis totales de moléculas análogas, utilizando o no materias primas de origen natural, vegetal o productos de fermentación (ver sobre todo los derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno y los de los alcaloides binarios de los *Catharanthus*).

10. BIBLIOGRAFÍA

Obras de carácter general

- Cordell, G.A. (1981). *Introduction to, Alkaloids, a Biogenetic Approach*, John Wiley, New York.
 Dalton, D.R. (1979). *The Alkaloids - The Fundamental Chemistry, a Biogenetic Approach*, Marcel Dekker, New York.
 Mothes, K., Schütte, H.R. et Luckner, M., eds. (1985). *Biochemistry of Alkaloids*, VCH, Berlin.
 Phillipson, J.D., Roberts, M.F. et Zenk, M.H., eds. (1985). *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids*, Springer Verlag, Berlin.
 Roberts, M.F. et Vink, M. (1998). *Alkaloids. Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, Plenum Press, New York.

Series

- The Alkaloids - Chemistry and Pharmacology*, 1950 →, (devient *The Alkaloids - Chemistry and Physiology* en 1983 [vol. 21 →] puis *The Alkaloids - Chemistry and Biology* [vol. 51 →]). Édité initialement par Manske, R.H.F. (1-16), puis par Manske, R.H.F. et Rodrigo, R.G.A. (17-20), Brossi, A. (21→36 puis 38→40), Brossi, A. et Suffness, M. (37), Brossi, A. et Cordell, G.A. (41, 45) et Cordell, G.A. (42-44, 46→), Academic Press, Londres. Le dernier volume paru est le n° 52 (1999).
Alkaloids - Chemical and Biological Perspectives, 1983 →, (Pelletier, S.W., éd.), John Wiley, New York. Le dernier volume paru est le n° 12 (1998).

Consultar también

- Alkaloids*, The Royal Society of Chemistry, Londres, 13 volumes de 1972 à 1983; depuis 1984, la série est intégrée à : *Natural Product Reports* (tome 15 en 1998).

alcaloides derivados de la ornitina y de la lisina

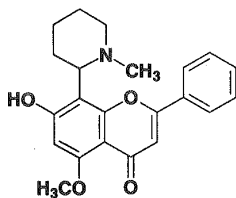
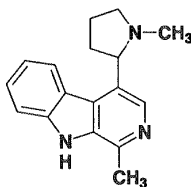
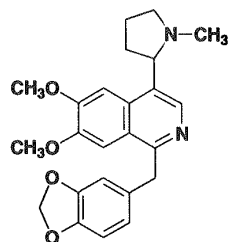
Introducción

Los aminoácidos con C₄ y C₅—ornitina y lisina— son origen de numerosos alcaloides cuya estructura puede ser sencilla (pirrolidinas como la higrina de la coca, piperidinas como la peletierina del granado) o más compleja. La complejidad estructural se traduce en este grupo por la formación, a partir de diversas moléculas del aminoácido, de estructuras policíclicas: pirrolizidinas, indolizidinas, quinolizidinas (bi-, tri-, tetra-, pentacíclicas). La complejidad se puede originar asimismo por la intervención de otros precursores: acetato (tropanos, homotropanos, elaeocarpina), fenilalanina (fenantroindolizidina, fenantroquinolizidina), triptófano (elaecarpidina), ácido nicotínico (nicotina, anabasina), ácido fenilpropanoico (alcaloides de las Lythraceae).

A modo de información, se puede citar que existen moléculas en las que un ciclo procedente de la ornitina (pirrolidina) o de la lisina (piperidina) se encuentra combinado con estructuras complejas de tipo flavona* (buchenavianina de *Buchenavia* sp., Combretaceae o ficina de *Ficus pantoniana* King., Moraceae), bencilisoquinolefina (macrostomina de *Papaver macrostomum* Boiss. & E. Huet, Papaveraceae) así como harmano (brevicolina de una Cyperaceae del género *Carex*).

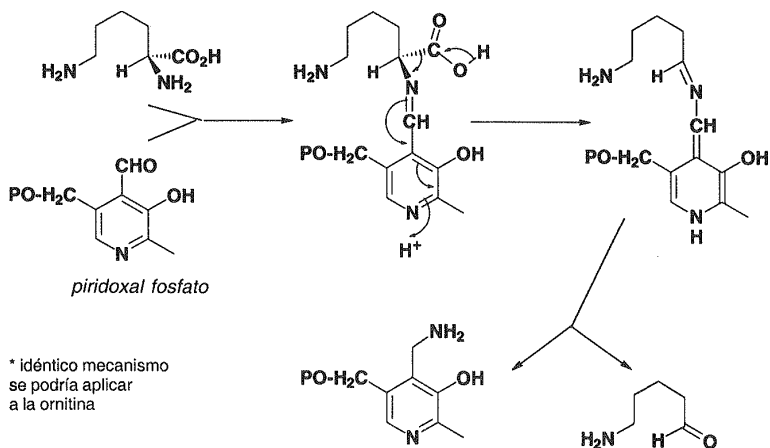
El empleo de aminoácidos marcados en el nitrógeno ¹⁵N demuestra que el nitrógeno terminal (δ o ϵ) es el que se incorpora y el marcaje con tritio permite demostrar que por regla general se retiene el protón en C-2, lo que excluye que los α -cetoácidos (2-oxo-5-aminopentanoico o 2-oxo-6-aminohexanoico) sean los precursores de los ci-

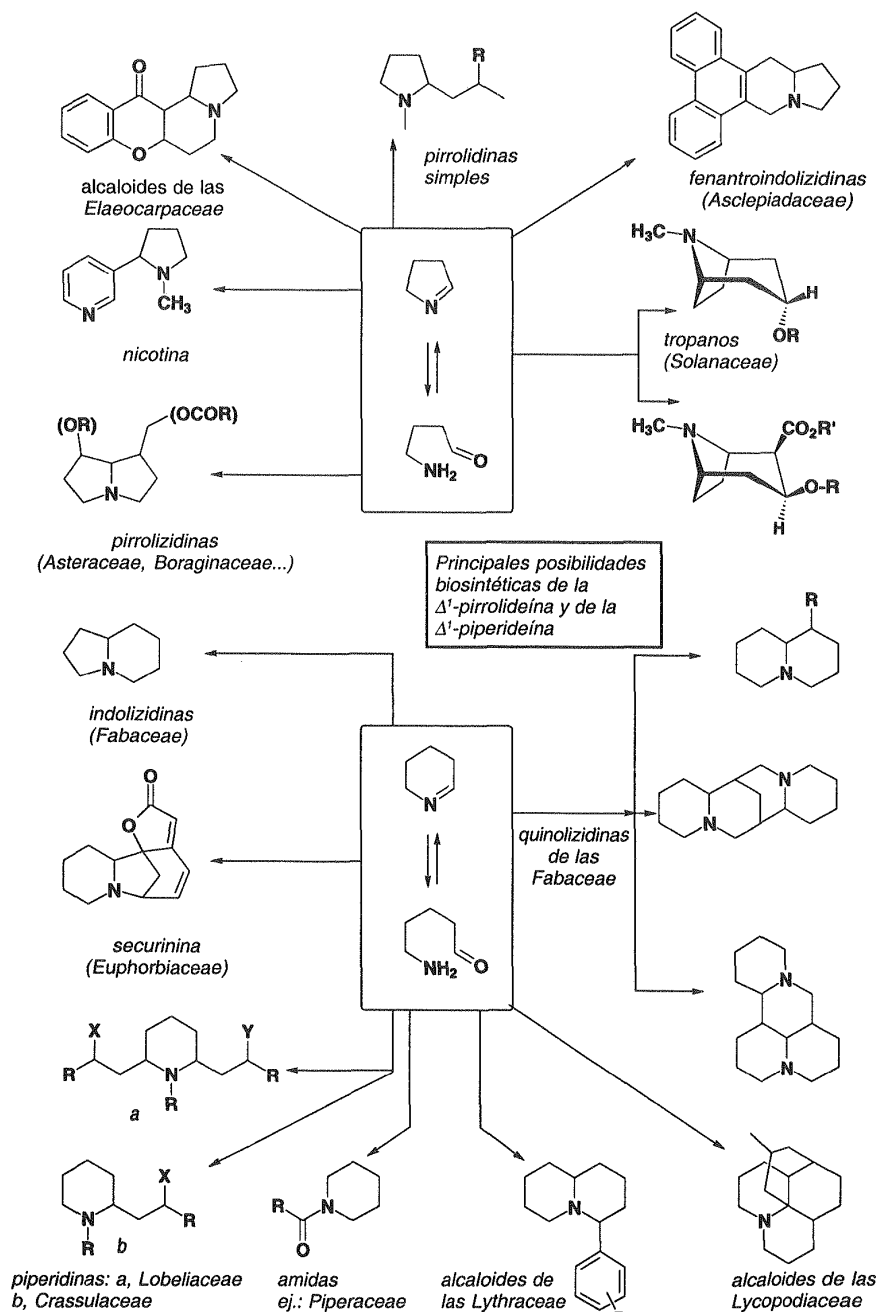
* Estructuras del mismo tipo se forman por interacción del ácido nicotínico: así ocurre con las cromonas piridínicas de una planta medicinal del oeste de África, *Schumanniphyton magnificum* (K. Schumann) Harms (Rubiaceae).

*buchenavianina**brevicolina**macrostomina*

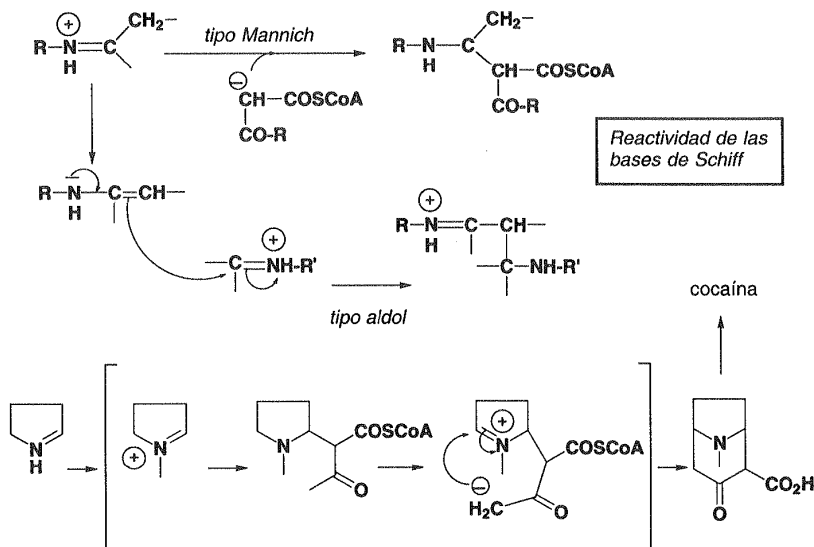
clos: los verdaderos precursores de las estructuras pirrolidínicas y piperidínicas son, con toda probabilidad, los aldehídos (4-aminobutanal y 5-aminopentanal), que se encuentran en equilibrio con las formas cíclicas (Δ^1 -pirrolideína y Δ^1 -piperideína).

Para informar sobre los resultados obtenidos a lo largo de las distintas experiencias de incorporación de precursores marcados, se ha propuesto un esquema global; en él se resalta el papel predominante de enzimas cuyo coenzima es el piridoxal fosfato. Este forma una base de Schiff intermediaria cuya hidrólisis en diamina (putrescina o cadaverina), es más lenta que la ciclación, lo que explica la incorporación casi siempre asimétrica del precursor. Sin embargo no es raro que el marcaje inicial (en C-6 de la lisina o en C-5 de la ornitina) se distribuya igualmente (respectivamente en las posiciones C-2 y C-6 de la piperidina y C-2 y C-5 de la pirrolidina), lo que demuestra que en algunas plantas las diaminas, cadaverina y putrescina, son intermediarias de la biosíntesis (consultar, por ejemplo, el origen de alcaloides tropánicos, pág. 802 y las referencias que se incluyen en la pág. 823).





Posteriormente, reacciones químicas sencillas (formación de bases de Schiff, condensación de Mannich, condensación aldólica) permiten racionalizar los procesos que deben conducir a estructuras más complejas. Los grupos *N*-metilo, que se encuentran a menudo presentes, son aportados generalmente por la *S*-adenosilmetionina.



El interés farmacológico y terapéutico de los alcaloides derivados de la ornitina y la lisina es desigual. Aunque algunos son de uso habitual en terapéutica (atropina, escopolamina), otros poseen en la actualidad un empleo restringido (esparteína) o histórico (lobelina, arecolina). Es preciso tener en cuenta la toxicidad de muchos de ellos: pirrolizidinas de las Boraginaceae y Asteraceae que a menudo poseen virtudes medicinales, quinolizidinas de las Fabaceae frecuentes en nuestro entorno debido a su carácter ornamental, sin olvidar la nicotina del tabaco. Un pequeño número de ellos presentan posibilidades terapéuticas interesantes, este es el caso de algunas indolizidinas (castanospermina) que actúan eficazmente contra los retrovirus o de la huperzina ensayada en el contexto de la enfermedad de Alzheimer.

Nuestro propósito se limitará por tanto a estos escasos ejemplos siguiendo una clasificación química. La tabla de la pagina 795 agrupa los tipos estructurales más frecuentes biosintéticamente relacionados con ornitina y lisina.

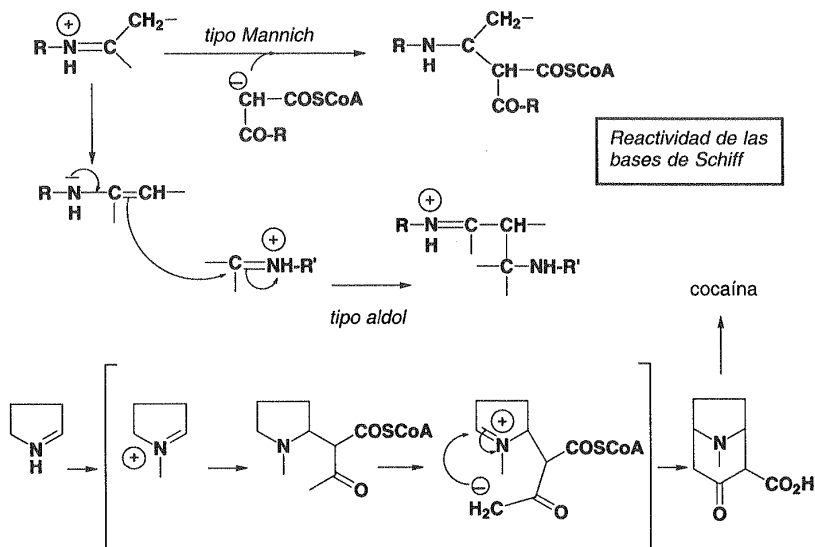
Alcaloides tropánicos

1. Estructura de los alcaloides tropánicos	798
A. Alcoholes tropánicos	798
B. Ácidos	799
C. Alcaloides	799
2. Origen biosintético	801
3. Solanaceae oficinales con alcaloides tropánicos	803
belladona, estramonio, beleño	805
las plantas	805
las drogas	805
composición, ensayos	807
acción farmacológica	809
empleos, de las drogas (810), de los alcaloides	811
4. Solanaceae como fuentes industriales de alcaloides tropánicos	814
<i>Brugmansia sanguinea</i>	814
beleño de Egipto (815), duboisias	815
otras vías de acceso a los alcaloides tropánicos	815
anticolinérgicos hemisintéticos	816
5. Otras Solanaceae	816
6. Erythroxylaceae con alcaloides: coca	817
7. Polihidroxinortropanos	822
8. Bibliografía	823

Los alcaloides tropánicos tienen en común un elemento estructural bicíclico nitrogenado, el azabicyclo [3,2,1] octano: son 8-metil-8-azabicyclo [3,2,1] octanos.

Se conocen aproximadamente 200 alcaloides en este grupo repartidos en un número pequeño de familias de Angiospermas: Solanaceae (donde se encuentran en una

Posteriormente, reacciones químicas sencillas (formación de bases de Schiff, condensación de Mannich, condensación aldólica) permiten racionalizar los procesos que deben conducir a estructuras más complejas. Los grupos *N*-metilo, que se encuentran a menudo presentes, son aportados generalmente por la *S*-adenosilmetionina.



El interés farmacológico y terapéutico de los alcaloides derivados de la ornitina y la lisina es desigual. Aunque algunos son de uso habitual en terapéutica (atropina, escopolamina), otros poseen en la actualidad un empleo restringido (esparteína) o histórico (lobelina, arecolina). Es preciso tener en cuenta la toxicidad de muchos de ellos: pirrolizidinas de las Boraginaceae y Asteraceae que a menudo poseen virtudes medicinales, quinolizidinas de las Fabaceae frecuentes en nuestro entorno debido a su carácter ornamental, sin olvidar la nicotina del tabaco. Un pequeño número de ellos presentan posibilidades terapéuticas interesantes, este es el caso de algunas indolizidinas (castanospermina) que actúan eficazmente contra los retrovirus o de la huperzina ensayada en el contexto de la enfermedad de Alzheimer.

Nuestro propósito se limitará por tanto a estos escasos ejemplos siguiendo una clasificación química. La tabla de la pagina 795 agrupa los tipos estructurales más frecuentes biosintéticamente relacionados con ornitina y lisina.

Alcaloides tropánicos

1. Estructura de los alcaloides tropánicos	798
A. Alcoholes tropánicos	798
B. Ácidos	799
C. Alcaloides	799
2. Origen biosintético	801
3. Solanaceae oficinales con alcaloides tropánicos	803
belladona, estramonio, beleño	805
las plantas	805
las drogas	805
composición, ensayos	807
acción farmacológica	809
empleos, de las drogas (810), de los alcaloides	811
4. Solanaceae como fuentes industriales de alcaloides tropánicos	814
<i>Brugmansia sanguinea</i>	814
beleño de Egipto (815), duboisias	815
otras vías de acceso a los alcaloides tropánicos	815
anticolinérgicos hemisintéticos	816
5. Otras Solanaceae	816
6. Erythroxylaceae con alcaloides: coca	817
7. Polihidroxinortropanos	822
8. Bibliografía	823

Los alcaloides tropánicos tienen en común un elemento estructural bicíclico nitrogenado, el azabicyclo [3,2,1] octano: son 8-metil-8-azabicyclo [3,2,1] octanos.

Se conocen aproximadamente 200 alcaloides en este grupo repartidos en un número pequeño de familias de Angiospermas: Solanaceae (donde se encuentran en una

veintena de géneros, ej.: *Anthocercis*, *Atropa*, *Brugmansia*, *Datura*, *Mandragora*, *Physalis*, *Schizanthus*, *Scopolia*, *Solandra*, *Withania*), Erythroxylaceae (*Erythroxylum*), Proteaceae (*Bellendena*, *Darlingia*, *Knightia* [piranotropanos]), Convolvulaceae (*Convolvulus*, *Calystegia* [ésteres aromáticos del tropanol y calisteginas]) y, más esporádicamente, en algunos géneros aislados: *Bruguiera* (Rhizophoraceae), *Phyllanthus*, *Peripentadenia* (Euphorbiaceae), *Cochlearia* (Brassicaceae), *Heisteria* (Olacaceae).

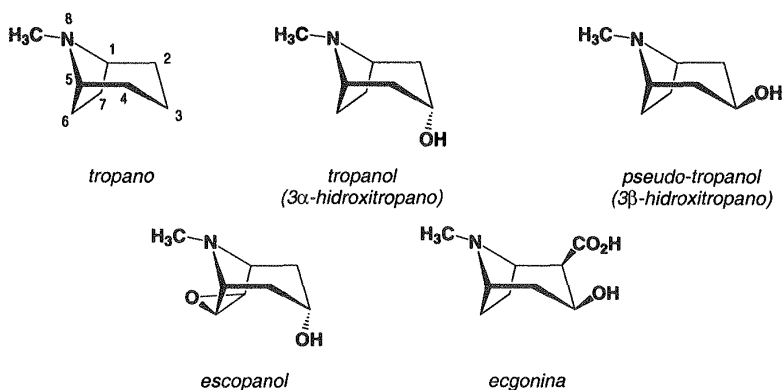
Desde el punto de vista farmacológico, la (–)-hiosciamina y su racémico, la (±)-atropina, son sustancias dotadas del mayor interés: poseen propiedades parasimpaticolíticas y constituyen así mismo el punto de partida del que la química de síntesis ha obtenido, entre otros, la mayoría de los anticolinérgicos. Del mismo modo, la cocaína ha sido el origen de anestésicos locales sintéticos.

1. ESTRUCTURA DE LOS ALCALOIDES TROPÁNICOS

Salvo algunas excepciones (especialmente la constituida por los pirano- y los dihidropiranotropanos de las Proteaceae y por las calisteginas [cf. pág. 822]), los alcaloides tropánicos son ésteres de alcoholes tropánicos y de ácidos de estructura variable, alifáticos o aromáticos.

A. Alcoholes tropánicos

Estos alcoholes pueden dividirse en dos series según la orientación del hidroxilo situado en el carbono C-3. Se distinguen de este modo los derivados del 3 α -hidroxitropano*, que son con mucho los más frecuentes (ej.: tropanol), de los del

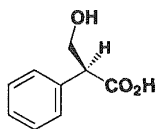


* Se tiende a generalizar la notación endo/exo para estas estructuras: el tropanol es el 8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-3-endo-ol (el ψ -tropanol es el 3-exo-ol).

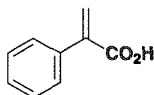
3 β -hidroxitropano casi específicos de las Erythroxylaceae. En ausencia de otra sustitución, los 3-hidroxitropanos son ópticamente inactivos: son *meso*, los dos carbonos de unión poseen quiralidad opuesta. Estos alcoholes se encuentran frecuentemente hidroxilados en C-6 y/o C-7, incluso epoxidados entre estas dos posiciones (ej.: escopolol). Casi todos los alcaloides de las Erythroxylaceae son ésteres de un alcohol sustituido en C-2 β por un grupo carboxilo: la ecgonina.

B. Ácidos

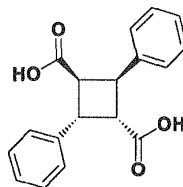
Los ácidos pueden ser alifáticos: acético, butírico, isovalérico, 2-metilbutírico, 2*E*,2-metil-2-butenico (más corrientemente denominado ácido tíglico), angélico... o aromáticos. En este último caso puede tratarse de ácidos específicos como el ácido (*S*)-(-)-trópico o de ácidos de distribución más común dentro del reino vegetal como los ácidos benzoico, fenilacético, cinámico y sus derivados. Raramente son heterocíclicos.



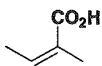
ácido trópico



ácido apotrópico
(ácido atrópico)



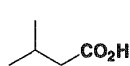
ácido α -truxílico



ácido angélico



ácido tíglico

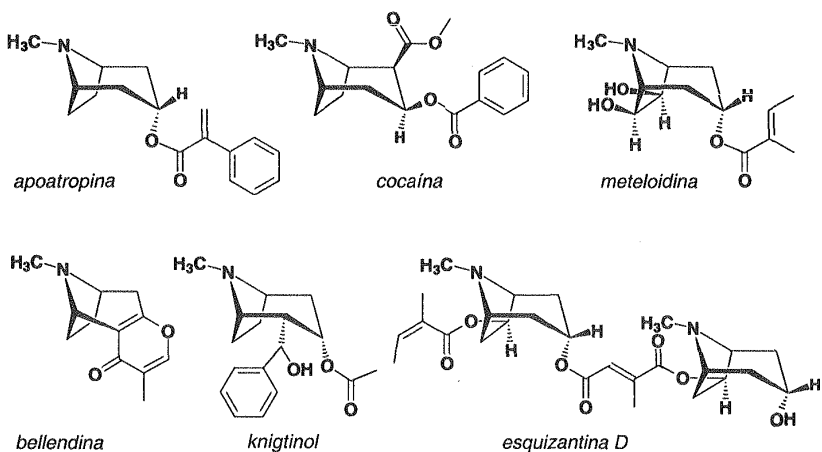


ácido isovalérico

C. Alcaloides

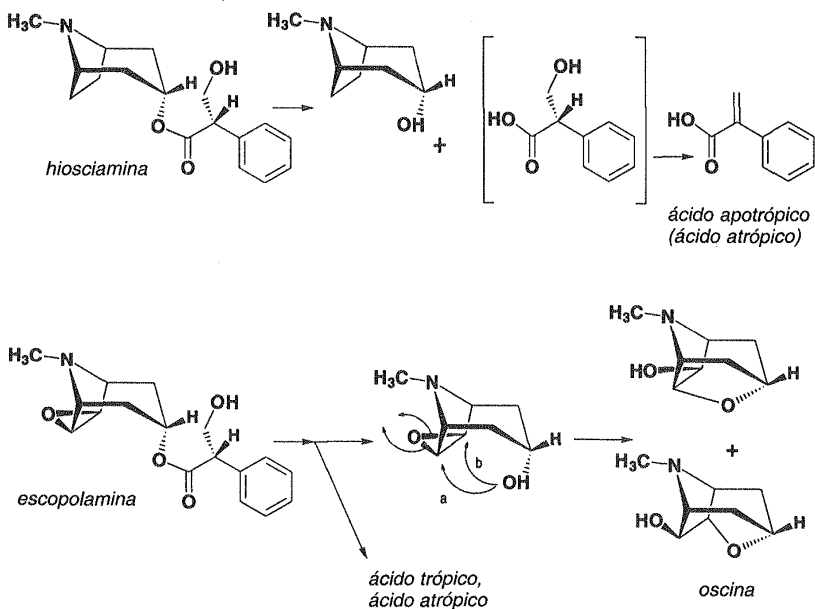
Las estructuras más representativas se recogen en las tablas siguientes. Las dos configuraciones (axial y ecuatorial) son posibles para el grupo *N*-metilo pero, en la mayoría de los alcaloides estudiados, en el equilibrio predomina claramente la posición ecuatorial (aunque la naturaleza del disolvente puede ser determinante). Un pequeño número de alcaloides impropriamente llamados dímeros son diésteres tropánicos de ácidos dicarboxílicos (truxilinas, belladoninas, esquizantina D). Excepcionalmente los alcaloides tropánicos pueden poseer una estructura pirónica (en las Proteaceae, ej.: bellendina).

Estos alcaloides ésteres son especialmente frágiles. Así, la (-)-hiosciamina da lugar rápidamente, tanto en medio ácido como en alcalino, a tropanol y ácido (-)-trópico, el cual, por deshidratación intramolecular se transforma en ácido apotrópico (= ácido atrópico) ópticamente inactivo. En el caso de la (-)-escopolamina (también llamada



hioscina por los autores anglosajones), la hidrólisis ácida o alcalina lleva a los ácidos (-) y (±)-trópico y a la oscina. Esta es un compuesto ópticamente inactivo pero que se desdobra en forma de benzoatos. Bajo las condiciones suaves de una hidrólisis enzimática se forma escopanól, inestable, que se transforma fácilmente en oscina.

En las mismas condiciones, la cocaína se hidroliza en ecgonina, metanol y ácido benzoico; la hidrólisis controlada conduce a la benzoilecgonina.



Los alcaloides ópticamente activos como la (–)-hiosciamina se racemizan con facilidad *vía* la formación de un enol: un simple reflujo con cloroformo es suficiente para transformarla en (±)-atropina. Aunque la atropina haya sido descrita a menudo —y en varias especies vegetales— hay que preguntarse si se trata realmente y en todos los casos conocidos, de un producto natural.

2. ORIGEN BIOSINTÉTICO

A lo largo de la formación de los alcaloides tropánicos intervienen diversos precursores:

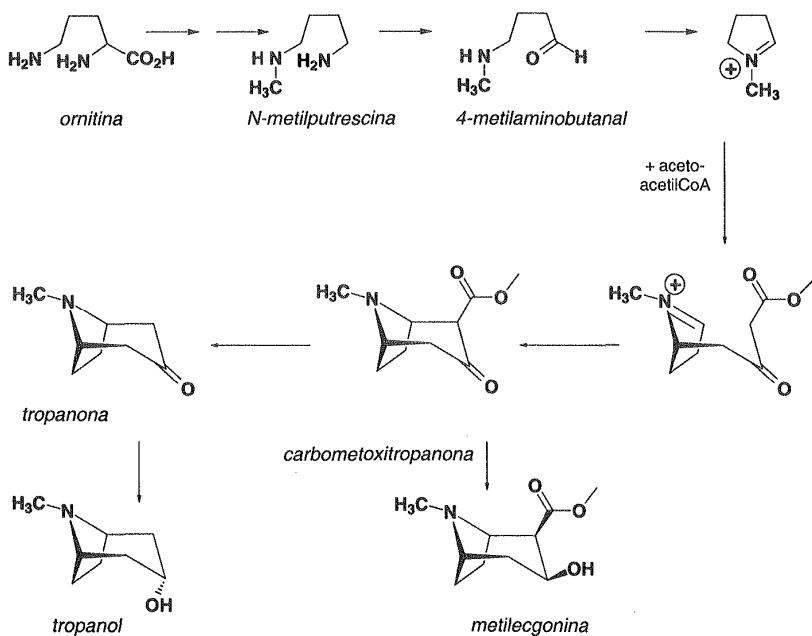
- fenilalanina que origina ácidos aromáticos en C₆-C₁ y en C₆-C₃ así como por otra parte el ácido trópico;
- leucina e isoleucina que son los precursores de ácidos alifáticos en C₅ como el ácido tíglico;
- ornitina que origina el ciclo pirrolidínico del núcleo tropano;
- acetato (en forma de acetoacetil coenzima A) que aporta los carbonos suplementarios necesarios para la formación del ciclo piperidínico del tropano.

Formación del núcleo tropano

La ornitina, precursora del núcleo tropánico, se descarboxila rápidamente originando putrescina, que posteriormente se metila. La putrescina también se puede formar a partir de la arginina: descarboxilación seguida de transformación del sistema guanidina en amidina y finalmente hidrólisis de la *N*-carbamoil-putrescina. La desaminación oxidativa de la *N*-metil-putrescina da lugar al 4-metil aminobutanal, que se cicla seguidamente (formando una base de Schiff) en catión *N*-metil- Δ^1 -pirrolinio.

La incorporación del aminoácido no es simétrica. Así la incorporación de 5-¹⁴C ornitina conduce, en *Datura stramonium* únicamente a 1-¹⁴C hiosciamina. Sin embargo, esta asimetría no constituye una regla general: en el caso del *Erythroxylum coca* la radiactividad se distribuye igualmente sobre los carbonos C-1 y C-5 del tropano de la cocaína; la misma comprobación se ha efectuado con la hiosciamina elaborada por el *Hyoscyamus albus* y con la escopolamina biosintetizada por *Duboisia leichhardtii*. Las incorporaciones asimétricas podrían encontrar su origen en el hecho de que la descarboxilación de la ornitina y la metilación de la putrescina implica una forma «ligada» de la putrescina. (Si, por el contrario, la putrescina no permanece unida a la descarboxilasa, la *N*-metilación es simétrica).

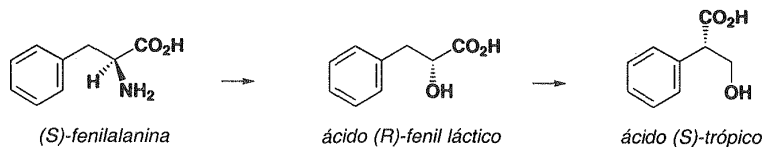
La etapa clave en la biosíntesis del núcleo tropánico, estudiada en las Solanaceae y en las Erythroxylaceae, es el ataque nucleofílico del C-2 del acetoacetil-coenzima A sobre el *N*-metil- Δ^1 -pirrolinio. El β -cetoéster se incorpora tanto a la cocaína como a la hiosciamina o a la cuscohigrina mientras que la higrina, considerada durante mucho tiempo como un precursor de la hiosciamina, solo se incorpora en una escasa cantidad, en las mismas condiciones. Una reacción de Mannich intramolecular conduce seguidamente a la formación de carbometoxitropanona. En el caso de la cocaína, la carbome-



Origen biosintético de estructuras tropánicas (principio)

toxitropanona se reduce estereoespecíficamente a metilecgonina. En el de la hiosciamina existe una primera descarboxilación originando tropanona, que se reduce a continuación a tropanol. Las oxidaciones en C-6 y en C-7 ocurren después de la esterificación del alcohol secundario en C-3; la epoxidación en 6,7 (ej.: escopolamina) implica un intermedio 6β hidroxilado y el ataque directo del hidroxilo de C-6 sobre el C-7.

Origen del ácido trópico. El precursor de esta molécula es la (*S*)-fenilalanina. Las técnicas de marcado muestran la existencia de una migración intramolecular del carboxilo de C-2 a C-3, ya que el ácido (*R*)-fenil-láctico es así mismo un precursor, se puede postular –y se ha verificado– el papel de la litorina en la biosíntesis de los ésteres trópicos (la litorina es el (*R*)-fenil lactato de tropanol). La migración del carboxilo va acompañada de una doble inversión de la configuración.



Caracterización de los ésteres del ácido trópico

Los alcaloides esteres del ácido trópico se caracterizan fácilmente mediante la reacción de Vitali-Morin: después de tratar con ácido nítrico fumante y redissolver el residuo con acetona, se desarrolla un color violeta oscuro en presencia de una disolución etanólica de hidróxido potásico. Se puede utilizar esta reacción para una valoración colorimétrica: la selectividad de la reacción permite la determinación en una mezcla de ésteres del tropanol únicamente de los ésteres trópicos (un alcaloide como la litorina no da prácticamente ninguna reacción).

Los alcaloides tropánicos pueden detectarse fácilmente por CCF. La CLAR proporciona buenas separaciones (fases reversas y sistemas de pares de iones). De igual manera se puede utilizar la CG, especialmente en el análisis de la hoja de coca y, una vez realizada la conveniente extracción, para el análisis de productos que posiblemente contengan cocaína. En el caso de los alcaloides de las Solanaceae, hiosciamina y escopolamina se deshidratan parcialmente en las columnas originando derivados apo (apotropina, apoescopolamina). Cuando se quiere utilizar este método con fines de valoración, una previa sililación impide la deshidratación.

3. SOLANACEAE OFICINALES CON ALCALOIDES TROPÁNICOS

Los alcaloides tropánicos se encuentran frecuentemente en las Solanaceae (*Anthocercis*, *Anthotroche*, *Crenidium*, *Cyphantera*, *Mandragora*, *Przewalskia*, *Simonanthus*, *Solandra*, etc.) pero el número de especies utilizadas en terapéutica es pequeño. Se trata sobre todo, en Europa, de la belladona, estramonio, beleño, plantas conocidas genéricamente bajo el nombre de «Solanáceas parasimpaticolíticas oficinales». La industria utiliza así mismo diversas especies de *Brugmansia*, *Datura*, *Hyoscyamus* y *Duboisia* para la obtención de atropina y de escopolamina.

- **BELLADONA**, *Atropa belladonna* L.,
ESTRAMONIO (= datura oficial), *Datura stramonium* L.,
BELEÑO, *Hyoscyamus niger* L.

La 3ª edición de la Farmacopea europea proporciona una definición común de la droga, constituida en los tres casos por las hojas: «la hoja de [belladona, estramonio, beleño] está constituida por hojas solas o las hojas, mezcladas con sumidades floridas y a veces fructíferas, desecadas de [*A. belladonna*, *D. stramonium*, *H. niger*]». En el caso del estramonio, la definición precisa «...de *Datura stramonium* L. y de sus variedades». En cada una de las tres drogas, la Farmacopea indica además un contenido mínimo de alcaloides totales expresado en hiosciamina con respecto a la droga desecada a 100-105°C así como las proporciones aproximadas de los principales alcaloides. Drogas tóxicas, se encuentran inscritas en la lista I de sustancias venenosas.

La toxicidad de estas Solanaceae se conoce desde hace mucho tiempo y, aunque el estramonio no fue introducido en Europa hasta finales del siglo XVI, el beleño blanco



Datura stramonium L.

(*H. albus* L.) y el beleño negro fueron ampliamente utilizados en las prácticas de brujería que caracterizan ciertos periodos de la Edad Media: los relatos de los aquelarres y las escenas de levitación hacen suponer alucinaciones producidas por los alcaloides tropánicos. Por el contrario, la introducción de estas especies en terapéutica es relativamente tardía.

Las plantas. Las tres especies son plantas herbáceas con hojas normalmente alternas, simples, sin estípulas. Las flores pentámeras, regulares o sub-regulares (beleño) poseen un cáliz gamosépalo persistente, estambres insertados sobre el tubo de la corola, su gineceo está constituido únicamente por dos carpelos. El fruto es una baya subglobulosa con dos cavidades (belladona) o bien una cápsula: bilocular que se abre por la parte superior (pixidio del beleño) o incompletamente tetralocular con dehiscencia múltiple (estramonio).

- La **belladona** es una planta indígena bastante rara en Francia. Vivaz por una cepa rizomatosa, con tallos erguidos (1-1,5 m) y hojas ovales, enteras. Crece en escombreras y claros, preferentemente en terrenos calcáreos. Las hojas, alternas en la parte inferior del tallo, se juntan de dos en dos a nivel de la inflorescencia; de tamaño desigual, no son opuestas sino geminadas. Las flores, normalmente solitarias, poseen una corola campanulada con lóbulos pardo-violáceo o amarillo-pardo. El fruto, del tamaño de una cereza, es negro brillante y se encuentra rodeado en la base por el cáliz que es persistente y desarrollado.

- El **estramonio** –la datura oficinal– es abundante en Europa donde busca terrenos incultos y bordes de caminos. Es una especie anual, recia, de 0,8 a 1,2 m de altura cuyo tallo redondeado lleva hojas ovales, agudas profundamente recortadas en lóbulos desiguales puntiagudos. Las flores, solitarias, son de gran tamaño (8-10 cm de longitud) y poseen un cáliz con cinco sépalos plegados longitudinalmente y una corola tubulosa, plegada y blanca. El fruto se encuentra recubierto por fuertes espinas.

- El **beleño** puede ser anual o bisanual según la variedad a la que pertenezca. De origen asiático, crece preferentemente sobre suelos arenosos: en terrenos yermos, escarpados y en escombreras de toda Europa y América del Norte. El tallo vellosos y viscoso es simple (var. *annua*) o ramificado (var. *biennis*) posee hojas pecioladas en su base (esto es válido sobre todo en el caso de la roseta del primer año de la variedad *biennis*), sésiles o rodeando el tallo, con lóbulos triangulares, muy vellosas, de color verde pálido. Las flores, agrupadas en un corto racimo situado en la axila de una bráctea de gran tamaño, poseen una corola con cinco lóbulos de actinomorfía incompleta, amarillo grisáceo veteadas de violeta o de púrpura muy oscura. El pixidio se encuentra rodeado por un cáliz persistente, desarrollado, endurecido y con dientes espinosos.

Las drogas. Las hojas de estas Solanaceae se encuentran a menudo enrolladas, arrugadas, aglomeradas o rotas en las muestras comerciales y su identificación puede ser complicada, de donde deriva el interés por las características microscópicas. Se puede apreciar mejor la morfología rehidratando parcialmente la droga (sumergiéndola en agua caliente y manejando la muestra con cuidado).

1. Origen de las drogas. Las tres especies oficinales son objeto de cultivos, localizados principalmente en los países del este de Europa. Se cultivan diferentes razas y variedades (ej.: variedades *inermis* [Jacq.] Timon y *tatula* [L.] Torr. de *D. stramonium*, variedades bianuales de *H. niger*). La recolección se efectúa normalmente al inicio de la floración, el desecado debe ser realizado a baja temperatura (en el caso de la belladona, se puede proceder a una segunda recolección al final de la estación).

2. Morfología

- La hoja de belladona posee un limbo elíptico acuminado en la cima y atenuado en la base ($5-25 \times 3-12$ cm). La pubescencia de las hojas jóvenes no persiste en las viejas más que a nivel de la nerviación. Las nerviaciones laterales, orientadas a 60° , se anastomosan cerca del margen.

- El limbo de la hoja de estramonio ($8-25 \times 7-15$ cm) es acuminado y muy frecuentemente asimétrico en su base. Su cara inferior es más clara, es quebradizo y va recorrido por nerviaciones laterales salientes por la parte inferior y deprimidas por la superior. La hoja vieja es prácticamente glabra, las nerviaciones de las hojas jóvenes son tomentosas. Las nerviaciones laterales, inclinadas a 45° , finalizan en la cima de los lóbulos.

- La hoja de beleño puede ser sésil, es entonces cordiforme en su base o cortamente peciolada y, en este caso, es aguda. El limbo ($25 \times 5-7$ cm) es muy pubescente y viscoso sobre sus dos caras, especialmente a nivel de las nerviaciones principales; sus bordes, irregulares, se encuentran recortados en lóbulos anchos y triangulares. Las nerviaciones laterales forman un ángulo pronunciado con la nerviación principal y se continúan hasta la cima de los lóbulos.

3. Caracteres microscópicos

El análisis del corte muestra células epidérmicas con paredes onduladas y cutícula lisa (datura oficial, beleño) o estriada (belladona). Debe así mismo examinarse la naturaleza y localización del oxalato cálcico, siempre abundante en estas drogas: finamente cristalizado (en arena), es visible en las células de todos los parénquimas, sobre todo bajo la fila en empalizada (belladona) o, por el contrario, únicamente a nivel de la nerviación (estramonio, beleño). Formas cristalinas de mayor tamaño caracterizan la datura oficial (sobre todo maclas de 10 a $30 \mu\text{m}$) y el beleño (mayoritariamente prismas simples o dobles de 5 a $20 \mu\text{m}$). El estramonio puede contener algunos prismas y el beleño algunas maclas pero en cualquier caso, estas formas cristalinas se localizan exclusivamente en las filas en empalizada.

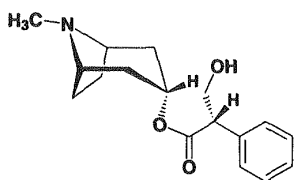
Un último elemento de diferenciación –que será igualmente interesante en el análisis de las drogas pulverizadas– es la morfología de los elementos del tricoma: pelos tectores pluricelulares, uniseriados, escasos (belladona); numerosos pelos tectores cónicos 3-5-celulares, con pared verrugosa y pelos glandulosos cortos y claviformes con cabeza 2-7-celular (datura oficial); pelos secretores muy abundantes de diversos tipos, a menudo fragmentados y numerosos pelos tectores (beleño).

Composición química. Las tres drogas son ricas en elementos minerales: 12-15% (belladona), 15-18% (datura oficial), 18-20% (beleño negro). La hoja de belladona contiene pequeñas cantidades de una cumarina, el escopoletol; las demás drogas solo contienen trazas. El nauseabundo olor del beleño negro se debe a la tetrametilputrescina.

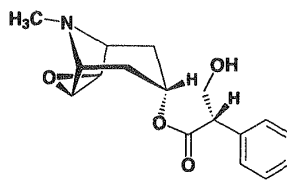
- Belladona. El contenido en alcaloides totales de la hoja* oscila entre 0,3 y 0,6% (¿1% en los clones cultivados?). La hiosciamina es ampliamente mayoritaria (90%) y va acompañada de pequeñas proporciones de escopolamina (2%) y de sus productos de deshidratación (apoa tropina y apoescopolamina hasta un 7% [¿?]).

- Datura oficial. El contenido en alcaloides totales está comprendido entre 0,2 y 0,5% y, en la época de la recolección, la hiosciamina y escopolamina representan respectivamente 2/3 y 1/3 de los alcaloides totales.

- El beleño negro es la especie más pobre en alcaloides totales: 0,04-0,15%. La hiosciamina es mayoritaria y el porcentaje de escopolamina puede ser importante (25% y más).



(-)-hiosciamina



(-)-escopolamina

Ensayos. La identificación se basa, para las tres drogas, en el examen microscópico del polvo y en la caracterización de los ésteres del ácido trópico por la reacción de Vitali-Morin: extracción de los alcaloides en medio sulfúrico diluido, reextracción (Et_2O) después de alcalinizar (NH_4OH), evaporación del disolvente, nitración en caliente del residuo (HNO_3) y coloración de una disolución acetónica del producto nitrado por una disolución etanólica de NaOH . Se desarrolla una coloración violeta.

El ensayo propiamente dicho lleva consigo una valoración de los elementos extraños y de las cenizas insolubles en ácido clorhídrico:

- belladona, estramonio: tallos de diámetro superior a 5 mm < 3%; cenizas totales < 16% [belladona] o < 20% [estramonio]; cenizas clorhídricas < 4%;
- beleño: tallos de diámetro superior a 7 mm < 2,5%; cenizas totales < 30%; cenizas clorhídricas < 12%.

Así mismo se realiza una CCF de una disolución metanólica de los alcaloides totales. Las placas se revelan con yodobismutato potásico y después con nitrato sódico. En estas

* La raíz, lugar de biosíntesis de los alcaloides, es mucho más rica en A T (0,7-0,9%): la hiosciamina es mayoritaria (casi un 70%) y el contenido en apoatropina es importante; numerosos alcaloides se encuentran en pequeñas cantidades (escopolamina, hidroxihiosciamina, tigloiloxitropano).



Hyoscyamus niger L.

condiciones y según la Farmacopea, las manchas o bandas correspondientes a la hiosciamina viran de marrón a marrón-rojizo pero no a azul-grisáceo (atropina). El empleo de patrones mezclados en proporciones relativas conocidas permite apreciar *a grosso modo* las proporciones de los alcaloides mayoritarios que se encuentran en las drogas.

La valoración es clásica: extracción (etanol + dióxido de etilo en medio amoniacal), dilución (dióxido de etilo), transformación a estado de sales (H_2SO_4), retorno al estado de bases (NH_4OH , CHCl_3), valoración del residuo de alcaloides totales por acidimetría de retroceso. Los contenidos mínimos en alcaloides totales, calculados en hiosciamina, son de 0,3% (belladona), 0,25% (datura oficinal) y 0,05% (beleño).

Acción farmacológica. Se debe distinguir la actividad de los alcaloides y la de las drogas de las cuales se destacará su importante toxicidad.

• acción de los alcaloides

1. Atropina. La atropina y la hiosciamina poseen la misma actividad: se trata de parasimpaticolíticos; la hiosciamina es más activa que la atropina racémica pero es esta última la que se prepara y utiliza habitualmente. La atropina inhibe los receptores muscarínicos localizados a nivel periférico en órganos inervados por fibras postganglionares parasimpáticas así como en el sistema nervioso central. Inhibe por mecanismo competitivo y reversible la unión de la acetilcolina a sus receptores y este antagonismo produce, a nivel de los órganos correspondientes, efectos aparentemente simpaticomiméticos:

- a nivel cardíaco y después de una bradicardia pasajera, la atropina aumenta la frecuencia por supresión del efecto paralizante vagal;
- a nivel vascular, los efectos sobre la presión son poco marcados (pero, a dosis tóxicas, se observa una vasodilatación de los capilares cutáneos, especialmente a nivel de la cara);
- a nivel de las fibras lisas, la atropina induce relajación de las fibras e inhibición motora: disminución del tono y del peristaltismo intestinal, parálisis uretral, aumento de la presión intravesical, disminución del tono de las vías biliares, oposición a la actividad broncoconstrictora de la acetilcolina;
- a nivel del conjunto de las secreciones. Disminuye la secreción salivar, sudoral, gástrica, pancreática, bronquial y lacrimal (a dosis tóxicas, la inhibición de la producción de sudor provoca una fiebre importante);
- a nivel ocular el alcaloide induce una midriasis pasiva por parálisis de los músculos contracturantes del iris. Se produce así mismo parálisis en la acomodación (cicloplejia) consecuente a la pérdida del tono de los músculos ciliares (el ojo queda ajustado para la visión de objetos lejanos) y un aumento de la presión intraocular.

Junto a estos efectos sobre el sistema nervioso vegetativo, la atropina ejerce efectos debidos a su interacción con receptores muscarínicos centrales. A dosis elevadas provoca una importante excitación: agitación, desorientación, aumento de reflejos, alucinaciones, delirio, confusión mental, insomnio; a dosis bajas la actividad es poco definida, con tendencia a depresiva y sedante.

2. Escopolamina. La actividad parasimpaticolítica de este alcaloide es idéntica a la de la atropina pero menos marcada, sobre todo a nivel del miocardio. Su actividad sobre el SNC es clara: acción sedante, depresiva, hipnótica, inductora de amnesia. Potencia la actividad de neurolépticos y antiparkinsonianos y, a dosis elevadas, es «incapacitante».

• **acción de las drogas: toxicidad**

La belladona (frutos, raíces, hojas), el estramonio (semillas, hojas, raíces) y las *Brugmansia* (i.e. las «daturas» arborescentes ornamentales) son tóxicas. La primera tienta a los niños por sus frutos, el segundo se utiliza a veces por sus efectos «alucinógenos» (igual ocurre en algunos casos con las *Brugmansia*). La ingestión de estas plantas provoca, al igual que la sobredosificación medicamentosa, una sintomatología característica: después de un corto periodo de espera se observa enrojecimiento de la cara, sequedad de boca y mucosas, sed intensa y debilidad muscular. La aceleración cardíaca es importante (120-150 latidos/minuto) y se produce una constante midriasis e hipertermia. Las alucinaciones y delirios se acompañan de agitación, incoordinación motora, a veces de convulsiones; se puede producir somnolencia o coma. La recuperación es larga (1-3 días). El estado mental del intoxicado puede inducir trastornos que pongan incluso su vida en peligro. El intoxicado debe someterse a observación, y ser tratado ocasionalmente (carbón activo, sedantes, etc.). La utilización de fisostigmina (= eserina, inhibidor de las colinesterasas, cf. pág. 965) se justifica en algunos casos especiales.

Las intoxicaciones con beleño son excepcionales y carecen de gravedad. La planta entera es pobre en alcaloides y su olor rechaza a los consumidores accidentales.

Empleos de las drogas. Las tres drogas oficinales se destinan exclusivamente a la preparación de formas galénicas, realizándose la extracción industrial de los alcaloides a partir de Solanaceae más ricas en alcaloides totales (cf. pág. 814). Todas las especialidades a base de Solanaceae con alcaloides tropánicos pueden inducir importantes efectos secundarios. La presencia de atropina en estas especialidades origina las mismas contraindicaciones (ver seguidamente: empleos de atropina).

Se encuentran inscritos en la Farmacopea europea (3ª ed.):

- polvo de belladona, titulado entre 0,28 y 0,32% de AT (alcaloides totales); lista I; dosis usuales: 0,05-0,1 g/día; DM: 0,25 g/dosis, 0,5 g/día;
- polvo de datura oficinal, titulado entre 0,23 y 0,27% de AT;
- polvo de beleño, titulado entre 0,05 y 0,07% de AT.

Se mantiene en la Farmacopea francesa (10ª ed.):

- tintura de belladona, titulada entre 0,027 y 0,033% de AT; lista II, dosis usuales: 0,5-2 g/día o bien entre XXX y CXX gotas; DM: 2,5 g/dosis, 5 g/día;
- extracto de belladona, titulado entre 2,3 y 2,7% de AT (respecto a un extracto con un 90% de residuo seco); lista I, dosis usuales: 0,015-0,03 g/día; DM: 0,03 g/dosis, 0,1 g/día.
- tintura de beleño, titulada entre 0,009 y 0,011% de AT.

Belladona. Las formas galénicas de belladona (tintura, polvo, extracto) forman parte de la composición de asociaciones cuyo número disminuye a lo largo del tiempo ya que una desfavorable relación beneficio/riesgo induce a la mayoría de los fabricantes a suprimir estas preparaciones galénicas en la formulación de sus especialidades:

1. Las más numerosas se proponen para el tratamiento sintomático de toses no productivas molestas, y a veces en el de congestiones agudas de garganta y laringe. Estas formas (habitualmente jarabes) asocian –y el fundamento de alguna de estas asociaciones no está siempre claramente justificado– belladona con benzoato sódico, alcanfor, codetilina, etilmorfina, eucaliptol, folcodina, jarabe de erisimo, sulfoguaiacol, tintura de acónito, de drosera, de ipecacuana, de polígala, etc.;

2. Otros constituyen un tratamiento sintomático y de corta duración del estreñimiento: la belladona se asocia en este caso con la frángula, cáscara sagrada y/o áloes. Su presencia en este tipo de formulaciones se justifica por su actividad espasmolítica que disminuye los efectos de los antracenósidos sobre el peristaltismo. Por este motivo, estos tipos de preparaciones incluyen los inconvenientes debido a los laxantes dihidroxiantracénicos (*cf.* pág. 420), a los que se añaden el riesgo de efectos secundarios y de interacciones medicamentosas debidos a los alcaloides tropánicos;

3. Asociada al beleño, la belladona se utiliza en el tratamiento sintomático de los dolores inducidos por trastornos funcionales del tubo digestivo y de las vías biliares. Para algunos autores los posibles efectos indeseables de este tipo de preparaciones no guardan relación con el beneficio esperado de una patología que, por regla general, remite espontáneamente;

4. La belladona se incluye así mismo en algunas especialidades (escasas) antiálgicas y antineurálgicas.

Estramonio. La datura oficinal casi no se utiliza: no forma parte más que de un jarabe propuesto en el tratamiento sintomático de toses molestas no productivas. Hace una decena de años se empleaba, sin justificación farmacológica clara en forma de cigarrillos sedantes en molestias respiratorias. La falta de interés clínico de estas formas y las desviaciones en su utilización (ingestión de infusiones o decocciones) han incitado a las autoridades a retirarlas del mercado (13-08-1992) y a suprimirlas del formulario nacional (10-09-1992).

Beleño. El beleño, al igual que la belladona se utilizan muy poco. Se emplea en asociaciones: frángula, áloes (laxante estimulante), belladona (dolores digestivos), efedrina (asma), etc.

Empleos de los alcaloides

1. **Atropina.** El sulfato de atropina (lista I) se encuentra disponible en disolución inyectable (ampollas de 0,25; 0,5 ó 1 mg) y en colirios (0,3; 0,5 y 1%). Los inyectables se utilizan por vía s.c. o i.v. lenta.



Atropa belladonna L.

La posología habitual por vía parenteral es en el adulto de 0,25-0,5 mg por dosis; no se debe sobrepasar la de 2 mg/día. En niños, a los que solo con carácter excepcional debe administrarse este alcaloide, la dosis diaria se establece en 0,5 mg (> 7 años), 0,25 mg (> 1 año y < 7 años) o bien entre 62,5 y 125 µg según el peso (< 1 año).

Indicaciones terapéuticas

• Las indicaciones de las *disoluciones inyectables* de sulfato de atropina son actualmente las siguientes:

- bloqueo auriculoventricular o atrioventricular;
- en infarto de miocardio: prevención y tratamiento de los bloqueos auriculoventriculares y de las bradicardias sinusales;
- preanestesia: protección frente a las manifestaciones vagales (bradicardia por la inducción);
- tratamiento sintomático de las manifestaciones dolorosas agudas que acompañan a los trastornos funcionales del tubo digestivo y de las vías biliares;
- antiespasmódico utilizado en cólicos nefríticos y anurias espasmódicas;
- antídoto específico de las intoxicaciones agudas por anticolinesterásicos (insecticidas organofosforados y carbamatos) o por medicamentos parasimpaticomiméticos o colinomiméticos;
- tratamiento del síndrome de Parkinson (en el parkinsonismo inducido por neurolepticos y como coadyuvante de la levodopa en la enfermedad de Parkinson).

• Administrado en *colirio*, el sulfato de atropina posee las siguientes indicaciones:

- tratamiento de inflamaciones de la úvea: uveitis anteriores (iritis, iridociclitis) y posteriores, reacciones uveales secundarias a una agresión o a un tratamiento quirúrgico;
- ciclopejía para refracción (indispensable en niños estrábitos) sobre todo en presencia de un estrabismo acomodativo.

• La atropina se utiliza así mismo en algunas asociaciones, sobre todo con el difenoxilato en el tratamiento sintomático de diarreas.

Contraindicaciones. Sus efectos a nivel ocular determinan una contraindicación absoluta, el riesgo de glaucoma por cierre del ángulo (glaucoma agudo): el tejido del iris se aplica contra la cara posterior de la córnea impidiendo así el drenaje del humor acuoso. Otras contraindicaciones: riesgo de retención urinaria unida a trastornos uretroprostáticos; reflujo gastroesofágico; íleo paralítico, atonía intestinal en el anciano; estenosis pilórica; retocolitis ulcerohemorrágica; lactancia.

Se deben observar precauciones de empleo en caso de hipertrofia prostática. Lo mismo ocurre en casos de insuficiencia renal, hepática o coronaria, en casos de trastornos del ritmo, en casos de bronquitis crónica así como al final del embarazo. Los efectos secundarios de la atropina pueden limitar su uso: sequedad de boca, midriasis, trastornos en la acomodación (colirios), enrojecimiento de la cara, estreñimiento y, más raramente, taquicardia y palpitaciones, retención urinaria, disminución de secreciones bronquiales, irritabilidad y posible confusión mental (en ancianos). Estos efectos pueden disminuir o suprimirse reajustando la posología.

2. **Hiosciamina.** En Francia no se utiliza prácticamente (pero sí en EE UU).

3. **Escopolamina.** El bromhidrato de escopolamina (lista I, dosis habituales por vía i.m.: 0,125-0,25 mg/día, dosis máximas 0,25 mg/dosis, 0,5 mg/día) ha sido utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y en el de las manifestaciones espasmódicas dolorosas. Se puede utilizar en pre-anestesia.

Actualmente el empleo principal* de la escopolamina es en la prevención de los síntomas de la cinetosis. Para esta indicación se utiliza un sistema adhesivo que se aplica sobre la piel, detrás de la oreja. El sistema contiene 1,5 mg de escopolamina que se libera gradualmente a través de una membrana (0,5 mg en 72 horas). Esta forma está contraindicada en casos de riesgo de glaucoma de ángulo cerrado, en retenciones urinarias debidas a trastornos uretroprostáticos y en niños menores de 15 años. La escopolamina puede inducir efectos secundarios atropínicos (sequedad de boca, trastornos de la visión) y, ocasionalmente, somnolencia. Potencializa la acción de depresores del SNC. La absorción simultánea de alcohol se desaconseja formalmente. En personas ancianas pueden producirse estados de confusión.

4. SOLANACEAE COMO FUENTES INDUSTRIALES DE ALCALOIDES TROPÁNICOS

- ***Brugmansia sanguinea*** (Ruiz & Pavón) D. Don
(= *Datura sanguinea* Ruiz & Pavón)

Esta «datura**» es un árbol pequeño caracterizado por poseer flores de gran tamaño (17-25 cm de longitud) con corola tubulosa amarilla, anaranjada con vetas rojas. Se planta frecuentemente en zonas de pueblos o ciudades de algunos países andinos: Colombia, Ecuador, Perú.

Se reproduce por micropropagación *in vitro* de clones seleccionados, esta planta se cultiva en Ecuador en zonas de elevada altitud (3.000 m). Las hojas, que contienen alrededor de un 0,8% de alcaloides totales de los cuales el mayoritario es la escopolamina, se recolectan mecánicamente tres veces por año. La producción ecuatoriana, destinada a la extracción de escopolamina, se estima en 400 toneladas de hojas desecadas en 1990. Otras daturas arborescentes o sus híbridos podrían utilizarse igualmente con fines extractivos.

B. sanguinea, al igual que otras especies americanas (*Datura inoxia* Mill. de México, *Brugmansia suaveolens* [Humb. & Bonpl. ex Willd.] Bercht & J. Presl., *Brugmansia arborea* [L.] Lagerh. del Amazonas y Colombia, etc.) ha sido empleada tradicionalmente en América del Sur por sus propiedades alucinógenas.

* En Francia, la comercialización de la especialidad fue suspendida en febrero de 1996 y volvió a autorizarse en noviembre de 1998.

** Habitualmente las daturas arborescentes se reagrupan en el género *Brugmansia* Pers., diferente al género *Datura* L.

- ***Datura metel* L.**

Esta especie anual de origen hindú está naturalizada en toda la cuenca mediterránea. Sus hojas contienen alrededor del 0,5% de alcaloides totales, constituidos mayoritariamente por escopolamina, acompañada de norescopolamina, hiosciamina, meteloidina. Pueden utilizarse con fines extractivos.

- **BELEÑO DE EGIPTO, *Hyoscyamus muticus* L.**

Esta especie vivaz, repartida desde Egipto a Irán, se encuentra muy próxima desde el punto de vista botánico al beleño; existen dos subespecies, spp. *muticus* y spp. *faleslez* (Coss.) Maire, siendo esta última conocida por su toxicidad. Sus hojas, utilizables para la extracción de alcaloides, contienen más de un 1% de alcaloides totales, de los que el grupo hiosciamina + atropina es ampliamente mayoritario.

- **DUBOISIAS, *Duboisia myoporoides* R.Br.,
D. leichhardtii (F. Muell.) F. Muell**

Las duboisias son árboles pequeños con hojas alternas, estrechas, con panículas de flores blancas tubuladas y frutos en bayas negras. Las dos especies son australianas: *D. myoporoides* se encuentra ampliamente distribuida en toda la costa este del continente, *D. leichhardtii* se localiza en la región de Brisbane. Ambas especies, así como sus híbridos, son ricas en alcaloides (hasta 3%) y se cultivan. En *D. myoporoides* existen razas químicas, (en las que dominan hiosciamina o escopolamina, existen incluso quimiotipos con nicotina) y parece que el perfil alcaloídico varía en función de la estación, la hiosciamina alcanza una concentración máxima en otoño y la escopolamina en primavera. Ambas especies se cultivan para la extracción de alcaloides lo que se ha practicado durante muchos años en el lugar de origen. Desde principios de los años ochenta, las hojas de *Duboisia* producidas en Australia, se exportan a Europa –sobre todo a Alemania– para ser allí extraídas. En 1988-89, estas exportaciones han representado unas 500 toneladas de hojas.

Otras vías de acceso a los alcaloides tropánicos

Aunque se pueden realizar diversos procesos de síntesis, no compiten con los de extracción. Se han efectuado numerosos trabajos en el campo de los cultivos tisulares *in vitro*. Los bajos rendimientos obtenidos no permiten, hoy por hoy, el abordar una producción industrial. Es necesario de todas formas señalar que existen posibilidades reales *vía* la puesta en marcha de cultivos en fermentadores de los «hairy roots», formas especialmente productivas obtenidas por infección con ayuda de *Agrobacter rhizogenes*.

Anticolinérgicos hemisintéticos

Su estudio no concierne a la Farmacognosia. De todas formas se señalará la existencia de los análogos estructurales más parecidos y que pueden prepararse a partir de los alcaloides naturales, aminóxidos y amonios cuaternarios (la cuaternización hace más lento el paso por membranas biológicas, lo que disminuye los efectos centrales. En todos estos productos (formas para vía oral), las contraindicaciones, efectos indeseables y precauciones de uso son del mismo tipo que los de la atropina.

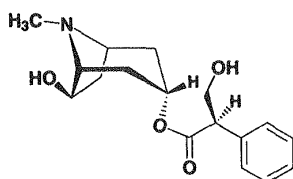
- El clorhidrato de *N*-óxido de atropina (vía oral e inyectable), propuesto para el tratamiento sintomático de las manifestaciones dolorosas ligadas a trastornos funcionales del tubo digestivo y de las vías biliares.
- El bromhidrato de *N*-óxido de escopolamina (vía oral), indicado en la enfermedad de Parkinson y en el síndrome parkinsoniano postencefálico.
- El bromuro de *N*-isopropil atropina o bromuro de ipratropio (DCI), es empleado entre otras cosas: 1° en el tratamiento de asma agudos severos y de ataques agudos de bronconeumopatías crónicas y asociado con un β -2-simpaticomimético (tratamiento en medio especializado); 2° en el tratamiento sintomático de la rinorrea seromucosa de rinitis vasomotoras no alérgicas que cursen sin infección y en el tratamiento de la crisis asmática.
- El bromuro de *N*-etil escopolamina o bromuro de oxitropio (DCI), indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad asmática y del broncoespasmo reversible en la bronconeumopatía crónica obstructiva y en el tratamiento de las crisis asmáticas.

Otros amonios, de estructura y propiedades semejantes, se comercializan fuera de Francia (bromuro de xenitropio, metilbromuro de octatropina, metonitrato de atropina, etc.).

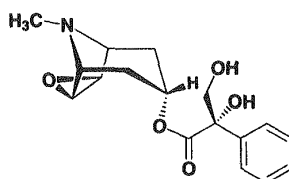
5. OTRAS SOLANACEAE

- *Anisodus tanguticus* (Maxim.) Pasch

Esta planta china (*zang qie*) es un constituyente de preparaciones anestésicas tradicionales. Sus raíces contienen alcaloides, anisodina y anisodamina.



anisodamina



anisodina

La anisodamina [(-)-3 α -tropoiloxi-6 β -hidroxitropano], estimulante del SNC, anticolinérgico y antiespasmódico, se utiliza en el tratamiento de enteritis agudas y de shock sépticos (disentería bacilar); al dilatar los capilares, aumenta la microcirculación. La anisodina [(-)-3 α -(2'-hidroxi-tropoiloxi)-6 β ,7 β -epoxitropano], es un depresor del SNC, antagonista de la fisostigmina, que se utiliza principalmente en cefaleas migrañasas.

6. ERYTHROXYLACEAE CON ALCALOIDES: COCA

La utilización de la coca en América del Sur es muy anterior al imperio inca: hace cerca de 5.000 años que las poblaciones andinas cultivaron, mejoraron y utilizaron este arbusto para la producción de hojas. Tradicionalmente, éstas se han mascado para suprimir el hambre y la fatiga. Los Incas le atribufan un origen divino y reservaban su utilización a ceremonias religiosas y a las clases sociales privilegiadas. Hoy, la hoja de coca continúa siendo masticada por cientos de miles de habitantes de las regiones andinas; constituye así mismo, la fuente de cocaína, alcaloide que carece en la actualidad de interés terapéutico, pero que alimenta un tráfico y un uso ilícito en constante expansión*. Aunque la utilización que hacían los indios, de las hojas de coca, se conocía en Europa desde principios del siglo XVI, la droga no ha conocido ninguna aplicación hasta el aislamiento, en 1859, de la cocaína. La terapéutica utilizó entonces este alcaloide por sus propiedades anestésicas y, debido a sus propiedades estimulantes, permitió abrigar la esperanza de su utilidad en el tratamiento de la morfinomanía. El interés que suscitó la cocaína se debe sin duda, en parte, a la monografía que le dedicó S. FREUD en 1884, aunque más tarde, él mismo, se distanció del alcaloide. La acumulación de datos sobre los efectos nefastos que producía, condujo a limitar su utilización a la anestesiología, a la puesta a punto de anestésicos sintéticos (xilocaína, 1906) y a la elaboración, desde principios de siglo, de las primeras legislaciones restrictivas. Los últimos años han venido marcados por la aparición de nuevas formas y vías de administración (pasta, crack) y, en diversos países, por una rápida expansión de su utilización ilícita.

La historia de la coca no puede ser evocada, ni siquiera de forma somera, sin recordar la puesta a punto en 1885, por un farmacéutico americano, J.S. PEMBERTON, del «*french wine of Coca, ideal tonic*», imitación de una preparación comercializada en Francia desde 1863 e internacionalmente conocida, el vino Mariani. Rápidamente, Pemberton cambió su fórmula, reemplazando el alcohol por extracto de cola y sustituyendo el agua gaseosa por agua natural: había nacido la Coca-Cola® (A.G. CANDLER, 1892), sólo faltaba suprimir la cocaína de la fórmula inicial, lo que se hizo a principios de siglo (1903).

* En su informe de 1995, el Observatorio geopolítico de las drogas situaba entre 1.000 y 1.500 t la producción de clorhidrato de cocaína en 1994. (Ed. La Découverte, París, 1995). En Francia, 1.060 personas han sido interrogadas en 1996 (1,53% de los interrogatorios), cifra que, según el Observatorio francés de las toxicomanías, no refleja más que imperfectamente la importancia real de un consumo que concierne todavía a menudo a un medio cerrado, socialmente privilegiado. El mismo año, se ha constatado una fuerte expansión del uso del crack (para más detalles, ver: OFDT, <http://www.ofdt.fr>).

- **COCA**, *Erythroxylum* spp.

Hasta 1972 (9ª edición), la Farmacopea francesa ha consagrado una monografía a las hojas «recolectadas después del pleno desarrollo de *E. coca* [...] del cual existen diversas subespecies y variedades...».

La planta, la droga. Se trata de un arbusto cultivado, con una altura variable según las regiones de producción (70-80 cm en las Yungas de Bolivia). Sus ramas de coloración rojiza (de ahí su nombre genérico: *erutros-xulon*), poseen hojas ovales, enteras, cortamente pecioladas. Las flores son pentámeras de color blancoamarillento. El fruto es una pequeña drupa roja. La hoja de la especie tipo posee un limbo ligeramente acuminado (2,5-7,5 × 1,5-4 cm), marcado más o menos netamente sobre su cara inferior por dos líneas curvas que delimitan un espacio oval de una parte a otra del nervio central. El sabor es débilmente amargo; su olor débil (droga fresca) se vuelve netamente aromático (droga seca); la masticación origina más o menos rápidamente una sensación de anestesia en la lengua y las mucosas. El examen microscópico revela la presencia, en el corte y en el polvo, de una epidermis con cutícula y con marcadas protuberancias semicirculares.

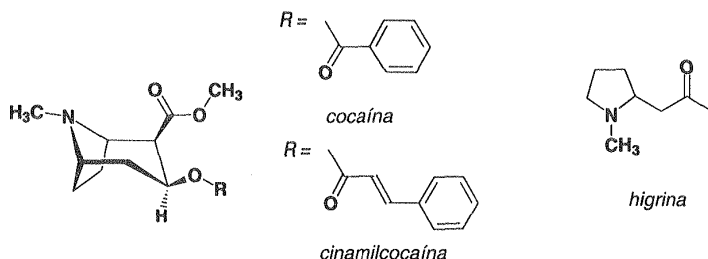
En el caso de los *Erythroxylum* cultivados para la producción de hojas ricas en cocaína, parece que se pueden distinguir tres taxones morfológicamente muy cercanos —3 variedades— relacionados con dos especies, *E. coca* y *E. novogranatense*:

- *E. coca* Lam. var. *coca*, originaria de los Andes de Perú y Bolivia: es el arbusto que actualmente se cultiva en la región oriental húmeda de la Cordillera, en las zonas de Cuzco y de Huanuco de Perú y, en Bolivia, en las Yungas y en la zona de Cochabamba. Las hojas son verde oscuro, el limbo elíptico, ancho; su nerviación central forma una cresta aguda en la cara superior; las estípulas son persistentes; la corteza del tallo es verrugosa. Otra variedad, la var. *ipadu* Plowman, se cultiva en las tierras bajas de la cuenca amazónica por etnias seminómadas: esta forma de hecho es un cultivar que se multiplica por vía vegetativa y no un taxon aislado;

- *E. novogranatense* (Morris) Hieron var. *novogranatense*. Esta variedad propia de bosques crece en Colombia y en Venezuela. Las hojas son verde amarillento brillantes, su limbo elíptico y alargado; las estípulas se desintegran;

- *E. novogranatense* (Morris) Hieron var. *truxillense* (Rusby) Plowman. Esta variedad es característica de las zonas secas del norte de Perú y Ecuador. Las hojas poseen un limbo elíptico, muy estrecho, verde pálido; las estípulas son marcescentes o persistentes. Como en la variedad precedente, la corteza del tallo es lisa, las líneas laterales del limbo son más o menos visibles, la cresta de la nerviación es aplanada.

El estudio de la composición en flavonoides y las experiencias de hibridación sugieren que *E. novogranatense truxillense* es intermediario entre *E. coca* y *E. novogranatense novogranatense*, pero que no se trata de un híbrido. Los tres taxones representan una serie evolutiva cuyo antecesor sería *E. coca coca*: es realmente la única forma que se puede reproducir sin intervención humana.



Composición química. La droga contiene una cantidad variable de aceite esencial con salicilato de metilo (por tanto no es de extrañar la preferencia que manifiestan los *coqueiros* por determinados cultivares de coca), flavonoides, taninos.

El contenido en alcaloides oscila entre 0,5-1,5% según la especie, variedad, origen geográfico, etc. El constituyente principal (30 a 50%) es un alcaloide éster, volátil al estado de base, la cocaína (metilbenzoilecgonina, *cf.* generalidades). Va acompañada de otros derivados de la ecgonina: *E*- y *Z*-cinamilcocaínas (metilcinamilecgoninas), tropacaínas y truxilinas (ésteres isómeros de un ácido dicinámico) así como de algunas pirrolidinas (higrina, cuscohigrina).

Ensayo. La 9ª edición de la Farmacopea prescribía el análisis por CCF de una tintura al 1/5 en etanol de 60° y una valoración, gravimétrica, de los alcaloides totales «no volátiles» (> 0,7%).

Acción farmacológica. La cocaína es anestésico local. Anestésico de superficie, bloquea los intercambios iónicos a través de la membrana neuronal, lo que interrumpe la propagación de los potenciales de acción correspondientes al mensaje sensitivo. Por otra parte la cocaína es simpaticomimética: provoca una estimulación adrenérgica al bloquear, por fijación sobre sus transportadores, la recaptación de dopamina y de noradrenalina por la neurona presináptica (pero, para ciertas actividades, algunos autores postulan la intervención de una interrupción en la inhibición parasimpática).

Esta estimulación adrenérgica se traduce por hipertermia, midriasis y vasoconstricción de la mayoría de los lechos vasculares, la cual, al aumentar las resistencias, participa en la inducción de una subida de la presión. A nivel cardiaco, se observa un aumento del ritmo. A nivel central, la estimulación se traduce por una sensación de euforia con estimulación intelectual, desinhibición, hiperactividad y por otros efectos buscados en el consumo toxicomaniaco.

La depleción consecutiva a la inhibición de la recaptación explica su efecto depresor a corto plazo (astenia psíquica y física, depresión respiratoria y vasomotora) y la instalación rápida de una dependencia psíquica muy intensa con refuerzo positivo (al menos con las formas *i.v.* y fumadas). La cocaína no induce dependencia física.

Empleos. La hoja y las preparaciones galénicas no se emplean en la actualidad. Las hojas se siguen utilizando para la extracción de cocaína. El clorhidrato (Ph. fsa, 10.ª ed., régimen de estupefacientes, DM: 0,03 g/dosis-0,6 g/día) no se utiliza ya prácticamente.



Erythroxylum coca Lam.

Hace tiempo constituía el principio activo de la mezcla de Bonain (anestésico en ORL [fenol, mentol, cocaína]). En los Estados Unidos, se utilizan asociaciones de cocaína (ej.: tetracaína, adrenalina, cocaína) para anestesia local, por ejemplo para suturar heridas pequeñas.

Utilizaciones tradicionales de la hoja de coca. La utilización de la hoja de coca como masticatorio es muy antigua. Comprobado por las estatuillas encontradas en excavaciones arqueológicas, este uso es muy anterior a la dominación de los incas. Tradicionalmente, la hoja de coca se masca, la adición de agentes alcalinos facilita la liberación de la cocaína*. La hoja de coca se emplea igualmente, en países como Bolivia, en infusión**, la forma habitual es la bolsita de infusión que permite la obtención de una infusión con marcado carácter aromático, consumida como el café o el té (*mate de coca*).

Utilización ilícita de la cocaína

- El clorhidrato de cocaína se utiliza habitualmente «esnifado» por toma nasal y, menos frecuentemente, por vía intravenosa. Cuando se emplea vía i.v., la disforia que sigue a la breve euforia es muy marcada, lo que conduce a ciertas personas a la utilización simultánea de heroína (*speed-ball*). La toma de cocaína origina sensación de euforia, estimulación intelectual, hiperactividad, sentimiento de hiperlucidez y aceleración de ideas. La actividad, semejante a la inducida por las anfetaminas, se traduce no solamente por una disminución de la sensación de fatiga, insomnio, anorexia y una locuacidad acentuada, sino también por irritabilidad y trastornos de la percepción, un agotamiento físico y una depresión emocional. El uso de la cocaína provoca generalmente cefaleas severas, a veces crisis convulsivas; se describen también ilusiones y alucinaciones que evocan una psicosis paranoide grave. Se puede observar igualmente una actividad compulsiva de rascarse (delirios con ectoparásitos) y, frecuentemente, trastornos de la expresión verbal y de la memorización. Las complicaciones más importantes son de tipo cardiovascular: la cocaína puede originar una crisis hipertensiva paroxística, una isquemia miocárdica degenerativa –lo que no es raro– en infartos. La hipertensión puede ser también el origen de hemorragias cerebrales.

Las sobredosis masivas se caracterizan por coma convulsivo y trastornos cardíacos. Los riesgos aumentan en los bebedores de alcohol (generalmente el alcohol es el recurso para enmascarar los efectos secundarios de la cocaína); las estearasas hepáticas transesterifican la cocaína en cocaetileno (benzoiletilecgonina) especialmente tóxico.

- La pasta de coca, primer producto de la extracción de las hojas, contiene entre 40-70% de cocaína (extracción con ácido sulfúrico, alcalinización [carbonato], disolu-

* La masticación de 20 g de coca (equivalente a 48 mg de cocaína) conduce rápidamente a una concentración plasmática en alcaloide de 150 ng/ml. El alcaloide se encuentra todavía en sangre después de 7 horas. Esta experiencia ha sido realizada con el *ipadú*, mezcla de hojas de coca y de cenizas de hojas de *Cecropia*. Ver : Holmstedt, B. *et al.* citados por Holmstedt B. (1991). Historical Perspective and Future of Ethnopharmacology, *J. Ethnopharmacol.*, **32**, 7-24.

** Una parte de la cocaína pasa a la infusión (Siegel, R.K., ElSohly, M.A., Plowman, T., Rury, P.M. y Jones, R.T. [1986]. Cocaine in Herbal Tea, *JAMA*, **255**, 40).

ción de la base en queroseno). Utilizada primeramente en América del Sur, esta pasta se ha extendido fuera del continente y constituye sin duda el origen de la utilización del «crack». La pasta se fuma. El queroseno y/u otros disolventes residuales aportan a la preparación su propia toxicidad.

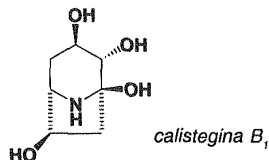
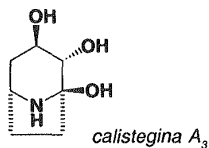
- La cocaína también se fuma («freebasing»). Algunos utilizan una base pura, extraída con éter después de su tratamiento con un hidrogenocarbonato. Otros, numerosos, han recurrido al crack que es una cocaína base, obtenida mezclando el clorhidrato con el hidrogenocarbonato («china»^{*}). A veces, la base se mezcla con tabaco, cáñamo u otras hierbas. Las formas fumadas producen efectos intensos muy rápidamente (absorción pulmonar rápida, concentración plasmática muy elevada), pero de corta duración; la profunda depresión que sigue empuja a volver a consumir y la dependencia se instala rápidamente.

7. POLIHIDROXINORTROPANOS

Los polihidroxinortropanos son moléculas que, hasta el momento, se han aislado de las Solanaceae, Convolvulaceae y Moraceae. Las calisteginas –se caracterizan por la presencia de un hidroxilo sobre el C-1**– pueden estar tri-, tetra- o pentahidroxiladas (calisteginas A, B o C) en el caso de las Solanaceae se han aislado en los géneros *Atropa*, *Datura*, *Duboisia*, *Scopolia* y *Physalis* así como en frutos alimenticios (calistegina B₂: pimiento, tomate, berenjena). Alcaloides muy hidrosolubles, no se han aislado por los métodos clásicos y son quizás más frecuentes que lo que permiten suponer los trabajos publicados hasta la actualidad.

Como las polihidroxi-indolizidinas, los polihidroxinortropanos son inhibidores de diversas glicosidasas (α - y β - glucosidasas, α - y β - galactosidasas, trehalasa), la selectividad y la intensidad de la inhibición varían según la estructura del alcaloide.

No es imposible que los polihidroxinortropanos sean responsables de la toxicidad nerviosa de ciertos *Solanum* conocidos por provocar, en animal, una degeneración cerebelosa: las hidroxindolizidinas de las *Swainsona* inducen una sintomatología idéntica. En el mismo orden de ideas, las polihidroxipirrolidinas son quizás las verdaderas responsables de la toxicidad atribuida al jacinto azul (*Hyacinthoides non-scripta* [L.] Rothm.).



* El exceso de esta sal es lo que produce los crujidos como consecuencia del calentamiento, de ahí el nombre de crack.

** En un caso al menos, se encuentra reemplazado por un NH₂ (calistegina N₁). Cf. Asano, N., Kato, A., Yokoyama, Y., Miyauchi, M., Yamamoto, M., Kizu, H. y Matsui, K. (1996). Calystegin N₁, a Novel nortropane Alkaloid with a Bridgehead Amino Group from *Hyoscyamus niger*: Structure Determination and Glycosidase Inhibitory Activities, *Carbohydr. Res.*, **284**, 169-178.

8. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades - Solanaceae

- Chesters, N.C.J.E., Walker, K., O'Hagan, D. et Floss, H.G. (1996). The Biosynthesis of Tropic Acid : A Reevaluation of the Stereochemical Course of the Conversion of Phenyllactate to Tropane in *Datura stramonium*, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 925-926.
- Evans, W.C. (1990). *Datura*, a Commercial Source of Hyoscine, *Pharm. J.*, 651-653.
- Huang, M.N., Abraham, T.W., Kim, S.H. et Leete, E. (1996). 1-Pyrrolidine-2-acetic Acid is not a Precursor of Tropane Alkaloids, *Phytochemistry*, **41**, 767-773.
- Lounasmaa, M. et Tamminen, T. (1993). The Tropane Alkaloids, in «The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology», (Cordell, G.A., éd.), vol. **44**, p. 1-114, Academic Press, San Diego.
- Robins, R.J. et Walton, N.J. (1993). The Biosynthesis of Tropane Alkaloids, in « The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology », (Cordell, G.A., éd.), vol. **44**, p. 115-187, Academic Press, San Diego.
- Schneider, F., Lutun, P., Kintz, P., Astruc, D., Flesh, F. et Tempé, J.-D. (1996). Plasma and Urine Concentrations of Atropine after the Ingestion of Cooked Deadly Nightshade Berries, *J. Toxicol. - Clin. Toxicol.*, **34**, 113-117.
- Woolley, J.G. (1993). Tropane Alkaloids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. **8**, Alkaloids and Sulphur Compounds », (Waterman, P.G., éd.), p. 133-173, Academic Press, Londres.

Coca - cocaína

- Bohm, B.A., Ganders, F.R. et Plowman, T. (1982). Biosystematics and Evolution of Cultivated Coca (Erythroxylaceae), *Syst. Bot.*, **7**, 121-133.
- Glass, R.L. et Johnson, E.L. (1993). Comparison of High Performance Liquid Chromatographic and Gas Chromatographic Analyses of Cocaine in *Coca* Leaves, *J. Liq. Chromatogr.*, **16**, 3543-3555.
- Hatsukami, D.K. et Fischman, M.W. (1996). Crack Cocaine and Cocaine Hydrochloride. Are the Differences Myth or Reality ? *JAMA*, **276**, 1580-1588.
- Leshner, A.I. (1996). Molecular Mechanisms of Cocaine Addiction, *New Engl. J. Med.*, **335**, 128-129.
- Moore, J.M., Casale, J.F., Klein, R.F.X. et Cooper, D.A. (1994). Determination and In-depth Chromatographic Analyses of Alkaloids in South American and Greenhouse-cultivated *Coca* Leaves, *J. Chromatogr.*, **659**, 163-175.
- Redda, K.K., Walker, C.A. et Barnett, G., (éds.) (1989). Cocaine, Marijuana, Designer Drugs Chemistry, Pharmacology, and Behavior, CRC Press, San Diego.
- Vayre, F., Lapostolle, F. et Ollivier, J.P. (1996). Cocaïne et coeur : une réalité clinique, *Arch. Mal. Cœur*, **89**, 85-89.
- Warner, E.A. (1993). Cocaine Abuse, *Ann. Int. Med.*, **119**, 226-235.

Polyhidroxinortropanos

- Asano, N., Kato, A., Matsui, K., Watson, A.A., Nash, R.J., Molyneux, R.J., Hackett, L., Topping, J. et Winchester, B. (1997). The Effects of Calystegines Isolated from Edible Fruits and Vegetables on Mammalian Liver Glycosidases, *Glycobiology*, **7**, 1085-1088.
- Kato, A., Asano, N., Kizu, H., Matsui, K., Suzuki, S. et Arisawa, M. (1997). Calystegine Alkaloids from *Duboisia leichhardtii*, *Phytochemistry*, **45**, 425-429.
- Molyneux, R.J., Pan, Y.T., Goldmann, A., Tepfer, D.A. et Elbein, A.D. (1993). Calystegins, a Novel Class of Alkaloid Glycosidase Inhibitors, *Arch. Biochem. Biophys.*, **304**, 81-88.

Alcaloides pirrolizidínicos

1. Introducción	825
2. Estructura general de los alcaloides	826
3. Biosíntesis	828
4. Toxicidad	828
A. En los animales	828
B. En el hombre	829
C. Estructura y toxicidad	830
5. Principales drogas con alcaloides pirrolizidínicos	830
borraja	830
consuelda	831
tusilago	834
eupatorio	835
senecio de Jacob, senecio común	836
otros senecios	837
otras plantas	837
6. Bibliografía	838

1. INTRODUCCIÓN

Los alcaloides pirrolizidínicos se han aislado principalmente en Asteraceae y Boraginaceae. En ambos casos existen numerosos géneros que los contienen: *Adenostyles*, *Doronicum*, *Eupatorium*, *Farfugium*, *Petasites*, *Senecio*, *Tussilago*, etc. (Asteraceae), *Alkanna*, *Amsickia*, *Anchusa*, *Cynoglossum*, *Echium*, *Heliotropium*, *Lithospermum*, *Myosotis*, *Rindera*, *Symphytum*, *Trichodesma*, etc. (Boraginaceae). Se han caracterizado así mismo, aunque más esporádicamente, en otra decena de familias:

Fabaceae (*Crotalaria*), Apocynaceae, Euphorbiaceae, Orchidaceae, Poaceae, Santalaceae, etc.

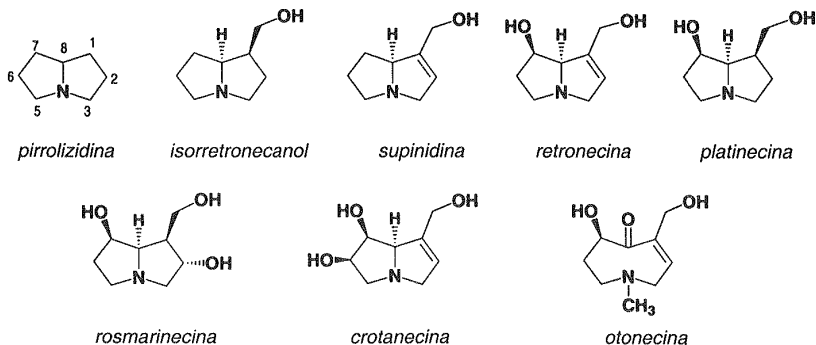
El interés terapéutico de estos alcaloides es prácticamente nulo aunque algunos de ellos posean *in vitro* propiedades citostáticas. De hecho, lo que merece atención es su toxicidad. Efectivamente, son origen de graves manifestaciones tóxicas observadas esporádicamente en el hombre (utilización abusiva de plantas llamadas medicinales, consumo de cereales contaminados) y más frecuentemente en los animales. La mayoría de los alcaloides de este grupo son mutagénicos e inductores de tumores a nivel hepático. Ya que estas moléculas hepatotóxicas y cancerígenas se encuentran en plantas cuya utilización se recomienda en medicina tradicional (tusilago, consuelda, borraja, crotalarias, heliotropos, cinoglosa, senecios, etc.) habría que preguntarse, sobre todo en algunos casos, el fundamento de esta utilización.

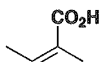
2. ESTRUCTURA GENERAL DE LOS ALCALOIDES

La gran mayoría de estos alcaloides son ésteres formados entre aminoalcoholes y uno o dos ácidos alifáticos carboxílicos.

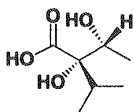
Los aminoalcoholes, designados también con el nombre de necinas, derivan de la pirrolizidina, es decir del azabicyclo [3,3,0] octano. La configuración en C-8 es variable, casi siempre H-8 α . El ciclo no tiene por qué estar insaturado en 1,2 pero siempre se encuentra sustituido por un grupo hidroximetilo en C-1. Se pueden distinguir diversos tipos de necinas en función del grado de hidroxilación de la molécula: hidroxilación reducida a un único alcohol primario del grupo hidroximetilo (isorretronecanol, supinidina, laburnina), presencia de una función alcohólica secundaria en C-7 (retronecina, heliotridina, platinecina) y más raramente de un tercer hidroxilo en C-2 (rosmarinecina) o en C-6 (crotanecina). En algunos casos la oxidación en C-8 conduce a una apertura del esqueleto bicíclico (otonecina).

Los ácidos (ácidos nécicos *lato sensu*) son ácidos alifáticos en C₅, C₇, C₈ o C₁₀. A veces son simples (ácido angélico, ácido tíglico, en C₅), normalmente son específicos de este tipo de alcaloides ya se trate de ácidos monocarboxílicos con estructura

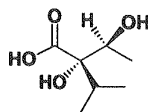




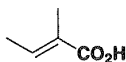
ácido angélico



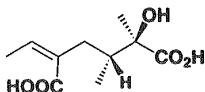
ácido (+)-traquelántico



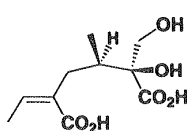
ácido (-)-viridiflórico



ácido tíglico



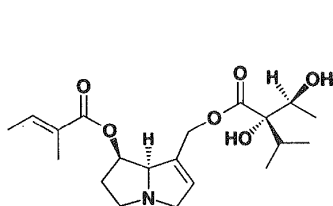
ácido senécico



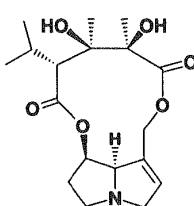
ácido isatinécico

hidroxiisopropilbutanoica en C₇ (ácidos lasiocárpico, traquelántico, viridiflórico) o de ácidos dicarboxílicos en C₈ (ácido monocrotálico) o en C₁₀ (ácidos senécico, jacobinécico, retronécico).

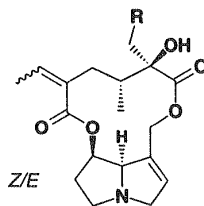
La combinación de aminoalcoholes y de ácidos néricos ofrece numerosas posibilidades:



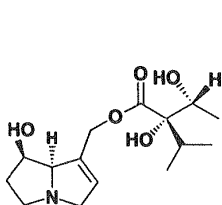
sinfitina



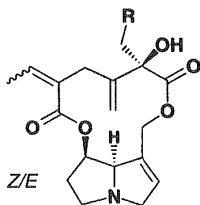
tricondesmina



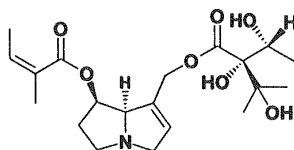
Z
R = H: senecionina
R = OH: retrorsina



intermedina



Z
R = H: senecifilina
R = OH: ridelina



equimidina

— ésteres de ácidos monocarboxílicos. Mono- o diésteres, estos compuestos poseen su hidroxilo en C-9 esterificado por un ácido hidroxiisopropilbutanoico (licopsamina, intermedina). Si existe una segunda función éster, el ácido angélico o el ácido tíglico son los que esterifican el hidroxilo en C-7 del aminoalcohol (equimidina, sinfitina);

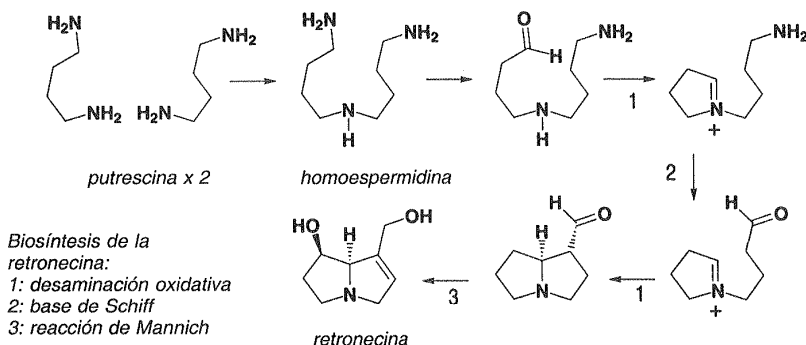
– diésteres macrocíclicos. Las pirrolizidinas 7,9- dioles pueden estar esterificadas por un ácido dicarboxílico, lo que conduce a un macrociclo (senecionina, monocrotalina).

Los mono- y diésteres de ácidos monocarboxílicos son característicos de las Boraginaceae y los diésteres macrocíclicos, son en su mayor parte constituyentes de las Asteraceae. Excepcionalmente, los aminoalcoholes pueden estar esterificados con ácidos aromáticos o arilalquísicos (Orchidaceae).

Desde el punto de vista analítico, se pueden caracterizar estas moléculas oxidándolas (cloranil, peróxido de hidrógeno) y haciendo reaccionar después el pirrol formado con el *p*-dimetilaminobenzaldehído (condensación en α del nitrógeno). Los alcaloides al encontrarse a menudo presentes en forma de *N*-óxidos requieren la presencia de un complejo ferroso en disolución ascórbica para poder transformarse en pirroles. La valoración de los alcaloides se realiza por CLAR o por CG.

3. BIOSÍNTESIS

Un estudio detallado de la biosíntesis de las necinas muestra que la formación de estos compuestos no requiere la condensación (teórica) de una molécula de putrescina con su producto de desaminación. De hecho, la condensación NAD^+ dependiente de dos moléculas de putrescina (o de una molécula de putrescina con otra de espermidina) da lugar a un intermediario simétrico, la homoespermidina (= *N*-(4-aminobutil)-1,4-diaminobutano). Esta última se cicla a continuación siguiendo una secuencia clásica: desaminación oxidativa, formación de una base de Schiff, nueva desaminación oxidativa y reacción intramolecular de Mannich.



4. TOXICIDAD

A. En los animales

Aunque las Boraginaceae y las Asteraceae con alcaloides pirrolizidínicos son normalmente rechazadas por los animales, la ausencia de otro alimento y sobre todo la

contaminación de pastos y ensilajes puede llevar a un consumo accidental y por tanto a intoxicaciones normalmente crónicas para las que no existe un tratamiento realmente eficaz. La toxicidad se manifiesta sobre todo a nivel hepático: hinchamiento de los hepatocitos, necrosis centrolobular, cariomegalia, oclusión venosa, aumento de la bilirrubinemia (\rightarrow ictericia), pérdida de la función hepática. Las manifestaciones de la intoxicación pueden variar en función de la estructura de los alcaloides implicados, del carácter subagudo o crónico de la intoxicación y de la especie animal considerada. Así, los caballos muestran predominantemente un síndrome neurológico: el animal choca de cabeza contra los obstáculos y sus movimientos son desordenados. Este síndrome va unido a un aumento de la amoniemia consecutiva a la alteración de la funcionalidad hepática.

Numerosas especies vegetales pueden originar estas intoxicaciones: *Senecio jacobaea* L. (Europa, América del Norte, Nueva Zelanda) y otras especies del género (*alpinus* Scop., *douglasii* DC., *lautos* Sol., etc.); diversas *Crotalaria* (América, África del Sur) que provocan intoxicaciones marcadas por toxicidad hepática y pulmonar; *Heliotropium europaeum* L. que, al contaminar cereales, constituye en Australia, un peligro real para cerdos y aves; *Echium* spp. (Australia); etc. El empleo de herbicidas selectivos de las dicotiledóneas ha originado una regresión –real en nuestras regiones– de las intoxicaciones originadas por pastos contaminados.

B. En el hombre

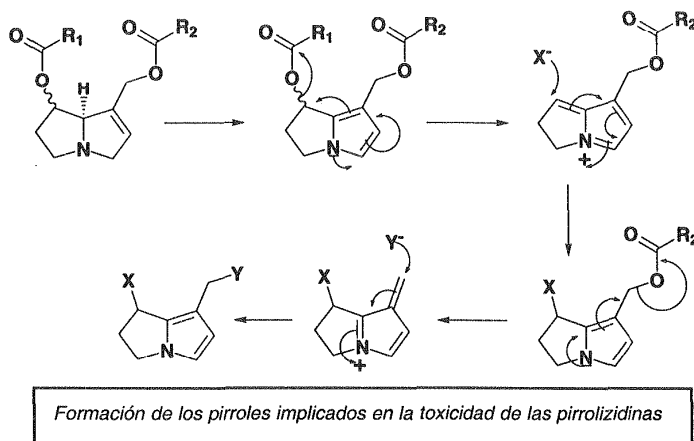
Las diversas plantas de este grupo parece ser que nunca han producido intoxicación aguda en el hombre. Sin embargo, originan intoxicaciones crónicas marcadas por una pérdida de apetito, dolores y distensión abdominales, ascitis, hepatomegalia. Bioquímicamente, se produce un importante aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina y γ -GT. La biopsia pone de manifiesto un síndrome veno-oclusivo. Las venas centrolobulares se obliteran por una fibrosis reticulada.

Estas intoxicaciones crónicas originadas por especies vegetales con pirrolizidinas han sido descritas en diversas regiones del mundo en las que estas plantas se utilizan tradicionalmente con fines medicinales. Esto ocurre en Guadalupe donde las flores «del té de campanillas» (*Crotalaria retusa* L.) se utilizan tradicionalmente en caso de síndromes gripales y pulmonares. Igual ocurre en Estados Unidos y en Europa donde los preparados de consuelda (*Symphytum officinale* L.) se utilizan tradicionalmente para conseguir efectos terapéuticos cuya realidad permanece sin demostrar. El síndrome veno-oclusivo puede ocurrir así mismo como consecuencia de la ingestión de infusiones de plantas mal identificadas (*Gnaphalium/Senecio*, *Tussilago/Adenostyles*, etc.) o falsificadas (*Petasites*). En 1988, la OMS ha recopilado 280 especies pertenecientes a cuarenta géneros diferentes que contienen alcaloides pirrolizidínicos; aproximadamente sesenta de estas especies se consideran, en los países de origen, como «plantas medicinales», y es probable que las intoxicaciones que provocan sean más numerosas de lo que se desprende del análisis de la bibliografía internacional.

Los vegetales que elaboran alcaloides pirrolizidínicos, pueden a veces plantear problemas de salud pública, debido a la contaminación de cereales. La última intoxicación colectiva conocida parece ser que fue la observada, en 1992, en Tadjikistan.

C. Estructura y toxicidad

No todos los alcaloides pirrolizidínicos poseen la misma toxicidad. Por regla general, los monoésteres son menos tóxicos que los diésteres acíclicos y éstos menos tóxicos que los diésteres macrocíclicos. Para poseer toxicidad, el alcaloide debe de estar deshidrogenado en 1,2 y, al menos, monoesterificado. Los verdaderos responsables de la toxicidad son los derivados pirrólicos que resultan de la oxidación de las pirrolizidinas a nivel de los microsomas hepáticos: estas estructuras pirrólicas se comportan como agentes alquilantes respecto de esos nucleófilos biológicos que son las macromoléculas nucleicas y proteicas.



La experimentación en ratas ha demostrado que diversos alcaloides (retrorsina, senkirina, monocrotalina, lasiocarpina, sinfitina) y varias plantas (*Tussilago farfara* L., *Symphytum officinale* L., *Petasites japonicus* Maxim., etc.) inducen tumores hepáticos si son administrados de manera regular por vía oral. Las propiedades mutagénicas y teratogénicas de diversos alcaloides de este grupo se han demostrado también de forma experimental. Por el contrario ciertos alcaloides como la platifilina no son tóxicos y se puede considerar el aprovechar sus propiedades antiespasmódicas y midriáticas. Otras como la *N*-oxindicina son experimentalmente antitumorales, pero no pueden ser utilizadas en el hombre.

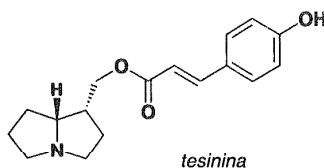
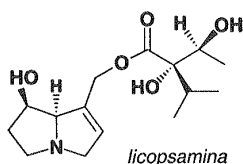
5. PRINCIPALES DROGAS CON ALCALOIDES PIRROLIZIDÍNICOS

● BORRAJA, *Borago officinalis* L., Boraginaceae

La flor y la sumidad florida desecadas de borraja se encuentran inscritas en la décima edición de la Farmacopea francesa.

Esta planta anual, originaria de Oriente Próximo es frecuente en lugares incultos; en la actualidad se cultiva para la producción de semillas, utilizadas como fuente de aceite con ácidos grasos insaturados (*cf.* pág. 159). Sus hojas con el limbo cubierto por ásperos pelos y sus flores de un vivo color azul, con sépalos vellosos y estambres conniventes con filamentos negros apendiculados en forma de cuerno, hacen fácil su reconocimiento.

Los tallos y las hojas contienen mucílagos (11%) y, entre 2 y 8 mg/kg de alcaloides pirrolizidínicos determinados por CG: licopsamina, 7-acetil-licopsamina, amabilina, supinina, así como trazas de intermedina y de su derivado acetilado en 7. Los alcaloides se encuentran también en las flores en forma de un derivado no insaturado, la tesinina. Esta tesinina es el principal alcaloide de las semillas de borraja.

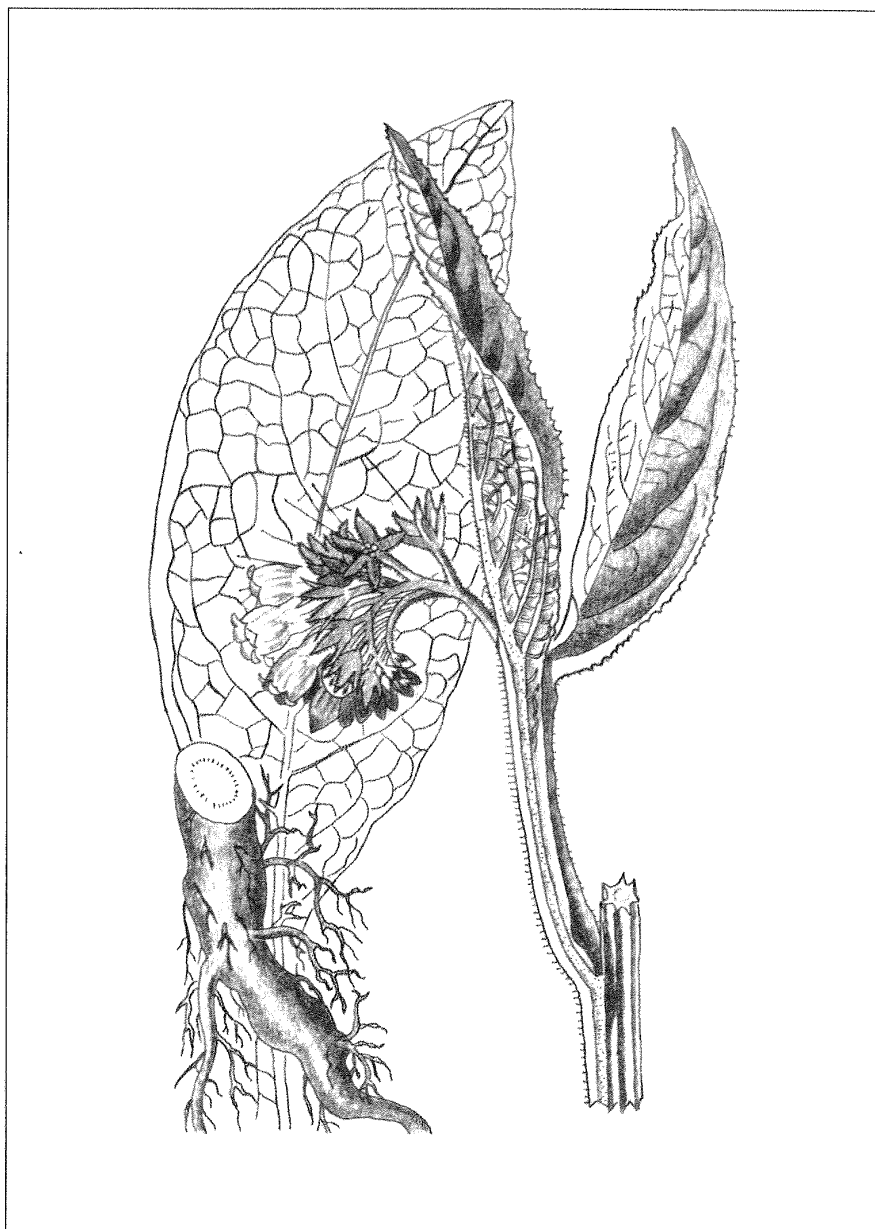


La identificación de la droga oficial se realiza mediante un examen morfológico, estudio microscópico (en el que se observa la presencia de numerosos pelos cistolíticos que desprenden dióxido de carbono al ser tratados con ácido láctico) y por la caracterización de los alcaloides. Las osas que forman parte del mucílagos se caracterizan por CCF después de proceder a la extracción y a la hidrólisis ácida del mismo.

Parece ser que no se ha realizado ninguna experimentación farmacológica con esta droga que goza de reputación (no demostrada) como «diaforética», demulcente y diurética. En Francia, medicamentos a base de flores de borraja se pueden comercializar reivindicando las siguientes indicaciones (por vía oral): tradicionalmente utilizada en afecciones bronquiales agudas benignas y para favorecer la eliminación renal de agua [Note Expl., 1998]. En Alemania, la Comisión E señala que la actividad atribuida a la droga no está documentada y como consecuencia las hojas y flores no pueden ser utilizadas con fines terapéuticos. Esta postura parece prudente ya que, como ha subrayado De Smeets, el consumo de 4 tazas/día de infusión puede aportar hasta 64 µg de alcaloides pirrolizidínicos: seis veces más que la dosis máxima tolerada para la infusión de hoja de tusílagos (*cf.* pág. 834).

- **CONSUELDA**, *Symphytum officinale* L.
= *S. consolida* Gueldenst. ex Ledeb., Boraginaceae

La planta. Esta planta de gran tamaño (0,5-1 m), vivaz por un rizoma voluminoso y carnoso, posee anchas hojas largamente decurrentes sobre un tallo anguloso que contiene pelos rígidos. Las flores blancas, rosadas o violáceas se encuentran agrupadas en cimas escorpioides. Muy común en toda Europa, especialmente en suelos húmedos, es estimada por su raíz.



Symphytum officinale L.

Composición química. La raíz de consuelda parece ser que contiene alantoina. Posee además fructanas, mono- y bidesmósidos triterpénicos y entre 0,2-0,4% de alcaloides pirrolizidínicos: licopsamina, intermedina (monoésteres de la retronecina) y sus derivados acetilados, así como sinfitina. La presencia de notables cantidades de equimidina, descrita frecuentemente, podría deberse a una confusión entre *S. officinale* (que teóricamente no la contiene) y especies morfológicamente muy semejantes como *S. asperum* Lepechin y *S. × uplandicum* Nyman. Las diferencias cualitativas y cuantitativas que a veces se observan deben sin duda relacionarse con la existencia de diversos citotipos: $2n = 24$, con flores blancas, tetraploides ($2n = 48$) con flores blancas (en el oeste de Europa) o rojas (al este de este mismo continente), $2n = 40$ (Holanda).

Las hojas contienen así mismo alcaloides pero en menor proporción (0,003-0,02%), siendo más ricas las hojas jóvenes.

Acción farmacológica. La raíz de consuelda pasa, como bien lo recuerdan tanto su nombre genérico como el epíteto latino de *consolida*, por tener propiedades cicatrizantes que han sido atribuidas sin pruebas, a la alantoina y a los polisacáridos. La tradición atribuye igualmente a esta raíz el poder de aliviar dolores articulares o gastritis. El extracto acuoso de las hojas aumenta en gran medida la producción de prostaglandinas ($\text{PgF}_2\alpha$, 6-ceto- $\text{PgF}_1\alpha$) en un homogeneizado de mucosa gástrica de rata.

La raíz y las hojas de consuelda administradas durante un periodo prolongado de tiempo y por vía oral a ratas, inducen en casi la mitad de los animales la aparición de tumores hepáticos; igual ocurre con la sinfitina. Se han publicado algunos casos de síndromes oclusivos venosos en el hombre, que se atribuyen al consumo regular y prolongado (durante varios meses) de infusiones o de cápsulas de consuelda: en un caso, el paciente murió. En la mayoría de los sujetos intoxicados es necesaria la realización quirúrgica de un shunt arterio venoso.

Empleos. Actualmente en Francia solo se mantiene como droga la raíz, la cual puede formar parte de la composición de medicamentos a base de plantas. Las posibles indicaciones están relacionadas únicamente con el empleo por vía tópica: tradicionalmente utilizada como tratamiento complementario suavizante y antipruriginoso de afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoiaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos [Note Expl., 1998]. La penetración percutánea de los alcaloides, estudiada en animales, es escasa por lo que el riesgo carece de importancia. El consumo de hojas en potajes –algunos autores alaban sus virtudes nutritivas– debe desaconsejarse.

En Alemania, la Comisión E mantiene esta raíz por sus efectos antiinflamatorios y cicatrizantes, exclusivamente por vía tópica. La Comisión precisa además que la piel debe encontrarse intacta y que la dosis diaria (en alcaloides 1,2-insaturados y por esta vía) debe ser como máximo de 100 $\mu\text{g/día}$ (incluidos los *N*-óxidos). Se recomienda no utilizar la raíz de consuelda durante más de 4-6 semanas al año. El empleo en casos de embarazo requiere previa consulta médica.

La Farmacopea americana recuerda al público que no existen estándares para esta planta de la que se conoce perfectamente su toxicidad y escasamente sus efectos específicos. «Desaconseja enérgicamente» la utilización de productos que contienen consuelda

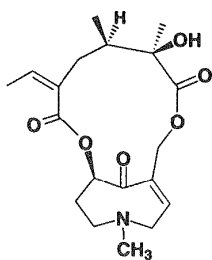
y aconseja a los que recurren a ella a vigilar su estado de salud y consultar al médico o al farmacéutico en casos de trastornos (hinchamientos abdominales dolorosos, diarreas, fiebre, adelgazamiento, etc. [<http://www.usp.org/did/mgraphs/botanica/comfrey>]).

● TUSÍLAGO, *Tussilago farfara* L., Asteraceae

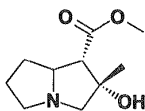
El capítulo floral del tusílago (Ph. fsa, 10ª ed.) forma parte de especies pectorales que se emplean con este fin (formulario nacional francés). En diversos países europeos se utiliza la hoja: es principalmente el caso de Alemania donde es oficial.

La planta, la droga. El tusílago es una planta pequeña, vivaz, muy común en Europa y en Asia septentrional, desde el principio de la primavera produce capítulos de flores amarillas, situadas en un escapo escamoso con olor agradable que recuerda el de la cera. Más tarde aparecen hojas dispuestas en roseta cordiformes, coriáceas y vello-sas en la parte inferior. El capítulo está constituido por un involucre de brácteas lineales dispuestas en dos filas, con flores periféricas liguladas (femeninas) y flores tubulosas centrales, funcionalmente masculinas.

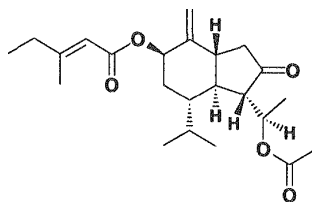
Composición química. Los capítulos contienen un mucílago ácido, flavonoides, carotenoides, triterpenos y alcaloides pirrolizidínicos: dos ésteres de necina insaturada en 1,2; la senkirkina (mayoritaria) y la senecionina (trazas) así como dos pirrolizidinas saturadas que son únicamente artefactos debidos a la extracción con metanol, tusilagina e isotusilagina. Un éster sesquiterpénico, la tusilagona, ha sido aislado e identificado así mismo en los botones florales de una droga recolectada en Oriente. Las hojas contienen entre un 6 y un 10% de mucílago y los mismos alcaloides que los capítulos. La composición de los alcaloides del tusílago parece que varía según el origen geográfico: las plantas europeas son menos ricas en alcaloides totales que las plantas orientales. El contenido en alcaloides totales, medido en una muestra norteamericana alcanza 150 ppm en el capítulo floral antes de su apertura y decrece posteriormente hasta 50 ppm (planta entera).



senkirkina



tusilagina



tusilagona

Acción farmacológica. No se dispone de datos significativos sobre la posible actividad de esta droga. Como indica su nombre (*tussis*, is golpe de tos, *ago* (*agere*),

echar, expulsar) la droga es un *reputado* antitusivo. Las medicinas orientales le atribuyen las mismas virtudes y la utilizan en el tratamiento del asma, bronquitis y otras afecciones respiratorias. Algunos autores consideran que su efecto sobre la tos es simplemente la consecuencia de una actividad calmante del mucílago sobre las mucosas irritadas de la laringe. Bajo el punto de vista farmacológico hay que señalar que la tusilagona, en perro, es un estimulante respiratorio que aumenta la ventilación pulmonar y eleva la presión arterial (0,02-0,3 mg/kg, i.v.). Se ha demostrado igualmente que esta cetona sesquiterpénica posee una actividad inhibidora del PAF-aceter, mediador cuyo papel es conocido en los fenómenos inflamatorios y trastornos respiratorios. No ha sido estudiada la posible actividad de esta molécula por vía oral.

Empleos. El tusílago (infusiones, nebulizados) continúa utilizándose en fitoterapia (traqueitis, bronconeumopatías crónicas). Es así mismo objeto de una automedicación no despreciable (especies pectorales).

¿Es peligroso el consumo de preparaciones a base de tusílago? Existe división de opiniones. Algunos autores opinan que el porcentaje de alcaloides en una taza de infusión es por término medio de 1 ppm, lo que impide la prohibición de la droga. Para otros, la presencia de alcaloides hepatotóxicos, incluso en pequeña proporción, debe incitar a prohibir el empleo regular de esta droga. Hay que señalar que el tusílago no está inscrito en la lista de drogas recogidas en la *Note Explicative* de 1998.

En Alemania, sólo se encuentra autorizada la utilización de la hoja (catarro agudo de vías respiratorias con toses y ronquera, inflamación moderada de las mucosas de la garganta). De todas maneras los textos precisan que el aporte diario en alcaloides debe de ser inferior a 10 µg (en infusión) o a 1 µg (extracto o zumo de plantas) y que su utilización debe limitarse en el tiempo (no más de 4 a 6 semanas por año). La planta está contraindicada en embarazo y lactancia. No se conocen sus efectos secundarios. La únicas intoxicaciones conocidas —se manifiestan por un síndrome veno oclusivo— han sido descritas en niños pequeños: como consecuencia de una falsificación (por *Petasites hybridus* [L.] P. Gaertner, Meyer & Scherb.) o por confusión con otra Asteraceae (*Adenostyles alliariae* [Gouan] Kern).

● EUPATORIO, *Eupatorium cannabinum* L., Asteraceae

El nombre específico *cannabinum* recuerda el parecido de las hojas de esta herbácea vivaz de gran tamaño, con las del cáñamo (hojas con 3-5 foliolos agudos y dentados). Las flores, tubulosas, rosas o rojizas, se encuentran agrupadas en un corimbo de capítulos. La composición química de esta planta, común en zanjas húmedas, se conoce con bastante exactitud: polisacáridos, flavonoides, benzofuranos, aceite esencial (0,3%), lactonas sesquiterpénicas del grupo de los germacranólidos (eupatoriopicrina, [0,4%] y derivados afines) y alcaloides pirrolizidínicos: equinatina, licopsamina, intermedina, rinderina en las partes aéreas, supinina en las raíces. Las propiedades coleréticas y hepatoprotectoras del extracto acuoso liofilizado se han demostrado en rata (250 mg/kg [equivalente planta desecada], vía i.v.), lo que tiende a confirmar los datos de la tradición popular. Así mismo, se ha demostrado experimentalmente la

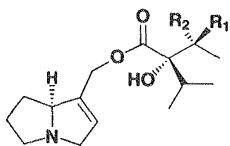
citotoxicidad *in vitro*, inducida por las lactonas sesquiterpénicas sobre varios tipos de células tumorales. A pesar de la ausencia de datos sobre la toxicidad crónica y sus posibles efectos mutagénicos o teratogénicos, esta droga está siendo utilizada en algunos lugares de forma no justificada por datos farmacológicos apropiados.

● **SENECIO DE JACOB**, *Senecio jacobaea* L., Asteraceae

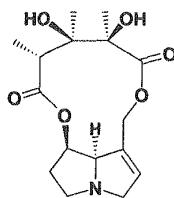
Esta especie vivaz, muy abundante en praderas mal cultivadas y en los bordes de los caminos, se caracteriza por poseer hojas muy recortadas que rodean el tallo en forma de dos orejeras laciniadas. Las flores, amarillas, se agrupan en un corimbo de capítulos de tipo radiado. Todas las partes de la planta contienen ésteres de la retronecina: jacobina, erucifolina, senecifilina, senecionina, etc. (la composición varía según el quimiotipo. Esta especie es muy conocida por las intoxicaciones que puede originar, sobre bovinos y caballos. En estos últimos se observa inapetencia, ictericia, edemas, ascitis e, *in fine*, encefalopatía que induce trastornos en la marcha. Por regla general, los accidentes se producen como consecuencia de ingestiones repetidas de la planta (varias semanas).

● **SENECIO COMÚN**, *Senecio vulgaris* L., Asteraceae

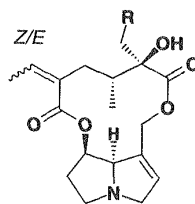
Esta hierba, de pequeño tamaño (< 40 cm), anual, es una de las «malas hierbas» más abundantes de nuestros jardines. Florece y se resiembraba durante casi todo el año. Las flores, todas tubulosas, se agrupan en capítulos, más altos que anchos y rodeados longitudinalmente por una fila de brácteas con manchas negras en su cima. Toda la planta contiene alcaloides (0,05-0,1%): senecifilina, senecionina, retrorsina,



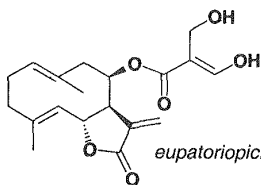
$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$: amabilina
 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$: supina



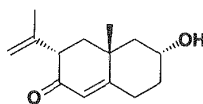
monocrotalina



E
 $R = \text{H}$: integerrimina
 $R = \text{OH}$: usaramina



eupatoriopicrina



petasol

$R = \text{H}$
 epoxi:
 jacobina



espartioidina, usaramina, integerrimina. La droga (la planta entera) ha sido oficial. Aunque no existen pruebas farmacológicas que lo confirmen, se preconiza como susceptible de mejorar la circulación venosa. Como tal, y a pesar de la presencia de diésteres pirrolizidínicos tóxicos, conserva alguna utilización (tisanas compuestas, extractos).

La toxicidad hepática de los senecios al ser conocida desde hace mucho tiempo, justifica la Orden del 25 de agosto de 1997 que trasfiere de la lista A a la lista B de plantas medicinales el senecio común (todos los órganos) e inscribe el senecio marítimo (*S. bicolor* [Willd.] Todd. = *Cineraria marítima* L.) (todos los órganos). Hay que recordar que esta lista recoge las plantas medicinales cuya relación beneficio / riesgos es negativa para una utilización tradicional en preparaciones magistrales. Algunos fabricantes, recientemente y con razón, han retirado el senecio de sus formulaciones.

● OTROS SENECIOS

- *Senecio nemorensis* L. subsp. *fuchsii* (C.C. Gmel.) Durand

Esta especie originaria de las regiones montañosas de Europa central y del Cáucaso es reputada medicinal (tratamiento de la hipertensión y hemorragias, «remedio uterino», etc.). La planta contiene 0,1% de aceite esencial, flavonoides, cumarinas, ácidos fenoles y, en los órganos subterráneos, furanosesquiterpenos con esqueleto eremofilano. Se observa además la presencia de una pirrolizidina saturada, la fuchsisenecionina y de trazas de senecionina (0,007%). En Alemania, la Comisión E indica que la planta reduce el tiempo de hemorragia y que se ha demostrado en animal su actividad cancerígena. En consecuencia, y debido a la ausencia de propiedades realmente demostradas, la Comisión concluye que la utilización terapéutica de esta especie no está justificada.

- *Senecio aureus* L.

La mayoría de los autores manifiestan profundas reservas sobre la utilización de esta especie. Todavía inscrita en 1983 en la BHP, se considera por la tradición popular como un remedio para las amenorreas. La ausencia de pruebas de cualquier actividad y la presencia de alcaloides pirrolizidínicos conduce a rechazar formalmente su uso.

● OTRAS PLANTAS

- *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Meyer & Scherb.

Esta Asteraceae de las praderas húmedas europeas y del sur de Estados Unidos fue utilizada durante mucho tiempo por la medicina popular. Posee propiedades espasmolíticas debidas sin duda a ésteres de alcoholes sesquiterpénicos de tipo eremofilano: petasina

(éster del petasol) y ésteres del neopetasol y del isopetasol. La ausencia de datos que demuestren las propiedades atribuidas a esta planta y el hecho de que contenga alcaloides pirrolizidínicos (senecionina, senkirkina, integerrimina) han llevado a organismos como la Comisión E alemana a no recomendar la utilización terapéutica de *Petasites*.

• Crotalarias, *Crotalaria retusa* L. y otras especies

Diversas especies de este género de Fabaceae se utilizan comúnmente en la zona del Caribe con fines medicinales (ej.: en Guadalupe, como antitusivo). La presencia de alcaloides pirrolizidínicos hace esta costumbre ancestral peligrosa, sobre todo en niños. Se han publicado varios casos de hepatopatías, la utilización de esta planta debe proibirse enérgicamente. Las semillas pueden también contaminar los cereales y, por lo tanto, intoxicar los rebaños y poblaciones.

6. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Brown, M.S., Molyneux, R.J. et Roitman, J.N. (1994). A General Method for High Performance Liquid Chromatography of Pyrrolizidine Alkaloid Free Bases and N-oxides, *Phytochem. Anal.*, **5**, 251-255.
- Cooper, R.A., Bowers, R.J., Beckham, C.J. et Huxtable, R.J. (1996). Preparative Separation of Pyrrolizidine Alkaloids by High-speed Counter-current Chromatography, *J. Chromatogr.*, **732**, 43-50.
- Graser, G. et Hartmann, T. (1997). Biosynthetic Incorporation of the Aminobutyl Group of Spermidine into Pyrrolizidine Alkaloids, *Phytochemistry*, **45**, 1591-1595.
- Liddell, J.R. (1997). Pyrrolizidine Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 653-660.
- Lin, G., Cui, Y.Y. et Hawes, E.M. (1998). Microsomal Formation of a Pyrrolic Alcohol Glutathione Conjugate of Clivorine. Firm Evidence for the Formation of a Pyrrolic Metabolite of an Otonecine-type Pyrrolizidine Alkaloid, *Drug Metab. Disp.*, **26**, 181-184.
- Robins, D.J. (1993). Pyrrolizidine Alkaloids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds », (Waterman, P.G., éd.), p. 175-195, Academic Press, Londres.

Asteraceae

- Bartkowski, J.P.B., Wiedenfeld, H. et Roeder, E. (1997). Quantitative Photometric Determination of Senkirkine in *Farfarae Folium*, *Phytochem. Anal.*, **8**, 1-4.
- Beier, B. (1994). Die Pestwurz - Stand der Forschung. *Z. Phytother.*, **15**, 268-284.
- Bensaude, R.-J., Monegier du Sorbier, C., Jonville-Bera, A.-P., Autret, E., Ouyahya, F. et Metman, E.-H. (1998). Maladie veino-occlusive après prise prolongée de sénéçon (Hémoluol®), *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **22**, 363.
- Brown, M.S. et Molyneux, R.J. (1996). Effects of Water and Mineral Nutrient Deficiencies on Pyrrolizidine Alkaloid Content of *Senecio vulgaris* Flowers, *J. Sci. Food Agric.*, **70**, 209-211.
- Sperl, W., Stuppner, H., Gassner, I., Judmaier, W., Dietze, O. et Vogel, W. (1995). Reversible Hepatic Veno-occlusive Disease in an Infant after Consumption of Pyrrolizidine-Containing Herbal Tea, *Eur. J. Pediatr.*, **154**, 112-116.

Vrieling, K., de Vos, H. et van Wijk, A.M. (1993). Genetic Analysis of the Concentrations of Pyrrolizidine Alkaloids in *Senecio jacobaea*, *Phytochemistry*, **32**, 1141-1144.

Boraginaceae

Betz, J.M., Eppley, R.M., Taylor, W.C. et Andrzejewski, D. (1994). Determination of Pyrrolizidine Alkaloids in Commercial Comfrey Products (*Symphytum sp.*), *J. Pharm. Sci.*, **83**, 649-653.

Chauvin, P., Dillon, J.-C., Moren, A., Talbak, S. et Barakaev, S. (1993). Heliotrope Poisoning in Tadjikistan, *Lancet*, **341**, 1663.

Couet, C.E., Crews, C. et Hanley, A.B. (1996). Analysis, Separation, and Bioassay of Pyrrolizidine Alkaloids from Comfrey (*Symphytum officinale*), *Nat. Toxins*, **4**, 163-167.

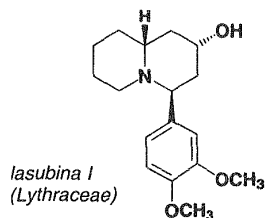
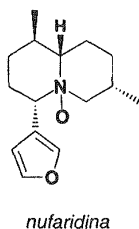
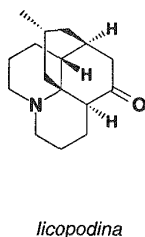
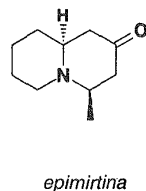
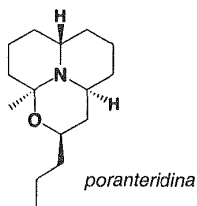
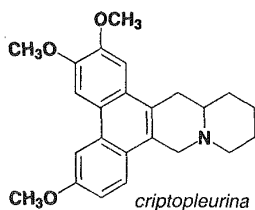
De Smet, P.A.G.M. (1993). *Borago officinalis*, in « Adverse Effects of Herbal Drugs », (De Smet, P.A.G.M., Keller, K., Hänsel, R. et Chandler, R.F., eds.), vol. 2, p. 147-152, Springer-Verlag, Berlin.



Tussilago farfara L.

Alcaloides quinolizidínicos

La quinolizidina es un heterociclo nitrogenado bicíclico, muy frecuente en las estructuras alcaloídicas. Es necesario sin embargo distinguir entre los compuestos que contienen este motivo estructural como elemento de una estructura compleja —como es el caso de las protoberberinas, de la mayoría de los alcaloides indólicos o de los solanidanos— y los llamados «quinolizidinas simples», que provienen del metabolismo de la lisina: esta restricción biogenética permite no incluir en este capítulo las furanoquinolizidinas de los *Nuphar* (que de hecho son sesquiterpenos nitrogenados).

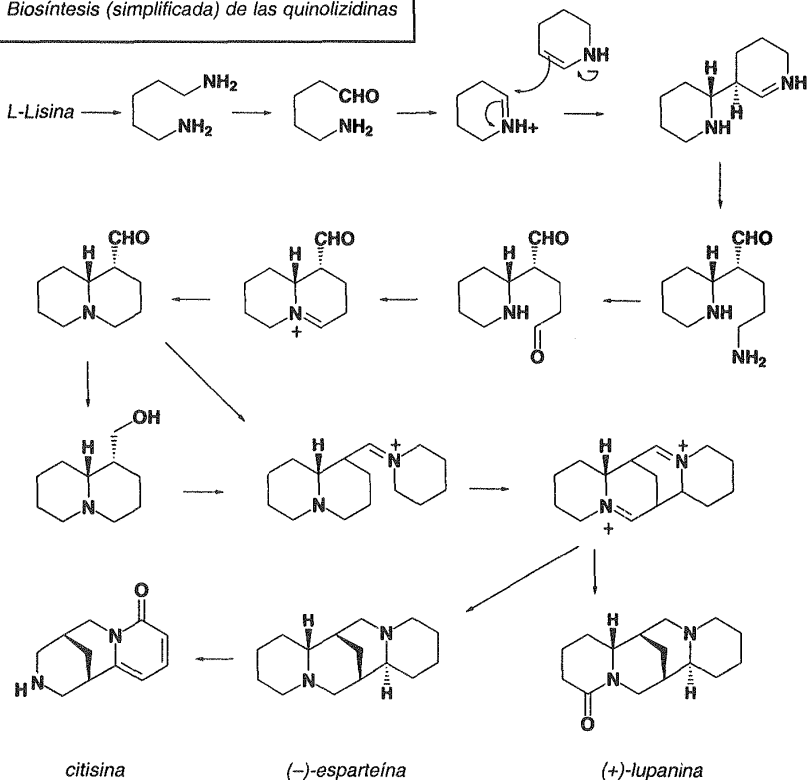


Tampoco otras estructuras se abordarán en este capítulo: su farmacología carece de interés o bien, lo más frecuente, es desconocida. Este es el caso de la mirtina (del *Vaccinium myrtillus*, Ericaceae), o el de la poranterina y sus análogos aislados de la *Poranthera corymbosa* Brongn. (Euphorbiaceae), o también el de la mayoría de los alcaloides de las Lythraceae y finalmente el de las fenantroquinolizidinas, aunque un compuesto como la criptopleurina se conoce por sus propiedades antimicrobianas.

Las únicas quinolizidinas que se mencionarán en este apartado son aquellas, bi-, tri-, o tetracíclicas que caracterizan a la familia de las Fabaceae y que, en cierto número de casos, son responsables de su actividad y/o su toxicidad. Se conocen casi 200, repartidas en 7 grupos estructurales según el número y el agrupamiento de los ciclos.

Biosíntesis. Biogenéticamente, la hipótesis (evidente) del papel que juega la cadaverina como precursora queda demostrado por experimentos de marcaje. Así la incorporación de [1,2- ^{13}C]-cadaverina en *Lupinus luteus* conduce a la formación de (-)-lupinina y a la de (-)-esparteína marcadas en las posiciones esperadas como muestra

Biosíntesis (simplificada) de las quinolizidinas



el análisis del espectro de RMN del ^{13}C . El intermediario clave parece ser la Δ^1 -piperideína cuyas dos formas tautómeras (enamina e iminio) se condensarían entre sí.

● RETAMA NEGRA, *Cytisus scoparius* (L.) Link., Fabaceae

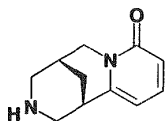
La retama negra, empleada desde la antigüedad en la preparación de infusiones diuréticas, constituye por sus ramas una fuente de esparteína, alcaloide quinolizidínico gangliopléjico y analéptico cardiaco. El sulfato de esparteína está inscrito en la 10ª edición de la Farmacopea francesa y lo mismo ocurre con la flor desecada.

La planta. Esta especie a la que todavía se denomina *Sarothamnus scoparius* (L.) Wimmer ex Koch, es un arbusto leñoso silicícola (50-250 cm), muy común en toda Europa. Se caracteriza por poseer ramas erguidas, angulosas, glabras, en la cima de las cuales se insertan hojas simples y sésiles mientras que en su base llevan hojas pecioladas y trifoliadas. La flor, típica de las Fabaceae por su corola zigomorfa de prefloración vexilar, posee un cáliz corto, bilabiado, escarioso y un estilo enrollado. El fruto es una vaina vellosa, aplanada, negra en su madurez. Esta retama se confunde a menudo con la gayomba, *Spartium junceum* L., especie muy común en la zona mediterránea, ampliamente utilizada en ornamentación y conocida por la toxicidad de sus semillas (que contienen citisina y otras quinolizidinas afines). La gayomba se distingue de la retama negra por su mayor tamaño, sus ramas cilíndricas, sus flores con cáliz unilabiado y estilo erguido. No se utiliza en medicina, pero sus flores se emplean para la obtención de una absoluta compleja composición que se utiliza en perfumería.

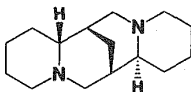
Las necesidades industriales de las ramas, bastante escasas, se cubren por la recolección de plantas silvestres, recolección que se efectúa en los periodos de reposo vegetativo (el contenido alcaloídico es máximo en invierno).

Composición química. La planta debe su olor a la 4-mercapto-4-metilpentan-2-ona. Es rica en principios activos pertenecientes a diferentes clases químicas:

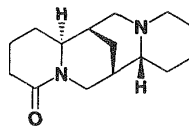
- aminas, que se concentran sobre todo en las flores, (hasta un 2% de la masa seca): tiramina, dopamina y su derivado *N*-metilado, la epinina;
- flavonoides: se encuentran en todos los órganos, son principalmente isoflavonas y C-heterósidos de flavonas. El constituyente mayoritario es el escoparósido, C-glucósido en C-8 de la 5,7,4'-trihidroxi-3'-metoxi flavona;
- alcaloides: el principal compuesto del grupo (0,5-1,5%), ampliamente mayoritario en las ramas (60%) es la (-)-esparteína, alcaloide no oxigenado tetracíclico cuyas dos



citisina



(-)-esparteína



(-)-lupanina

núcleos *cis*-quinolizidínicos se encuentran fusionados en *trans* (isómero 6*R*, 7*S*, 9*S*, 11*S*). Otros alcaloides son la lupanina y sus derivados hidroxilados, amodendrina y productos relacionados (lupanina y productos afines que se acumulan en semillas, vainas y raíces).

Acción farmacológica. La esparteína es ligeramente gangliopléjico, bloquea la transmisión e impide la despolarización de la membrana postsináptica. A nivel cardíaco, después de una fase de excitación ganglionar transitoria, aísla al miocardio de la modulación neurovegetativa central, disminuye la excitabilidad, la conductibilidad así como la frecuencia y la amplitud de las contracciones. El alcaloide es así mismo oxiótico: aumenta moderadamente el tono y la fuerza de las contracciones uterinas.

Ensayos. El control de estas flores es sobre todo cualitativo: análisis por CCF de las fenetilaminas (reveladas con ninhidrina) y de los alcaloides; se determina así mismo la humedad residual (< 12%), cenizas totales (< 5%) y elementos extraños (< 5%).

Empleos. La intensa actividad de la esparteína (sobre todo a nivel del miocardio) explica que no se utilicen —al menos en Francia— las ramas de retama para la preparación de infusiones aunque sí se utilizan para la extracción de la esparteína: después de una extracción con agua acidulada, se alcaliniza la fase acuosa y se somete a un arrastre en corriente de vapor de agua; en el condensado se separa la esparteína por diferencia de densidad. El producto bruto se purifica y transforma en sulfato.

Empleos de la esparteína. El sulfato de esparteína (lista II) está indicado en casos de taquicardia sinusal de origen neurotóxico, de eretismo cardíaco (50-100 mg/día, vía i.m. o s.c.) así como en obstetricia: oxiótico en el parto (100-150 mg, s.c. o i.m., repetidas en intervalos de 1 hora).

Empleos de la retama negra. En Francia, los fitomedicamentos a base de flores de retama se pueden utilizar (tradicionalmente) por vía oral para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva y para favorecer la eliminación renal de agua [Note Expl., 1998].

En Alemania, la monografía editada por la Comisión E precisa que los extractos hidroalcohólicos de las ramas se utilizan en caso de trastornos funcionales cardíacos y circulatorios. El etiquetado de los productos semiterminados debe señalar que las preparaciones a base de retama no se deben utilizar en el embarazo ni en hipertensión. La presencia de tiramina en esta especie hace posible una interacción medicamentosa con los IMAO.

● **CITISO, *Laburnum anagyroides* Medikus, Fabaceae**
(= *Cytisus laburnum* L.)

El citiso es un arbusto de laderas calcáreas cuyas numerosas variedades se cultivan con fines ornamentales. Hojas trifoliadas, flores amarillas doradas con racimos colgantes y vainas negras, vellosas cuando son jóvenes, son características de la especie. Los

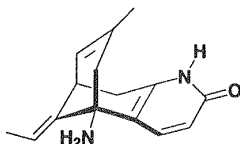
alcaloides, que se encuentran en todos los órganos de la planta, se concentran sobre todo en las semillas. La citisina y compuestos semejantes son los responsables de la toxicidad.

La relativa similitud morfológica entre los frutos del citiso y los de las judías y guisantes, ¿podría explicar que sean los niños pequeños las principales víctimas de la intoxicación con esta especie? Aunque las intoxicaciones por *Laburnum* constituyen una de las causas más frecuentes de recurrir a centros especializados, el número de intoxicaciones graves es afortunadamente muy pequeño. Normalmente los síntomas se limitan a una hipersialorrea, quemaduras en boca y garganta y sobre todo vómitos precoces y persistentes que impiden la absorción masiva de los alcaloides. En casos de intoxicación severa se observan los efectos de la estimulación central provocada por la citisina: excitación, convulsiones, parálisis respiratoria.

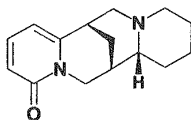
● LUPINOS, *Lupinus* spp., Fabaceae

Los lupinos son plantas herbáceas con hojas compuestas palmeadas e inflorescencias densas de flores de colores variables. Al fijar el nitrógeno del aire, constituyen un pasto verde interesante. Sus semillas son ricas en proteínas, pero algunas variedades son amargas, es decir ricas en alcaloides (lupanina, lupinina) lo que limita su empleo en alimentación animal únicamente a las variedades «dulces».

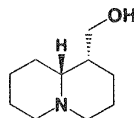
Diversas especies de lupinos, principalmente en América del Norte, deben su toxicidad a la anagirina, responsable de efectos teratogénicos en el ganado vacuno. La intoxicación en el hombre es meramente anecdótica: la posible contaminación de las leches se reduce con las mezclas y los casos que se presentan de envenenamiento se limitan a una agricultura familiar marginal o a un «desamargado» insuficiente de los lupinos con alcaloides.



huperzina A



anagirina



lupinina

Caso particular: alcaloides de las Lycopodiaceae

● *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis. = *Lycopodium serratum* Thunb.

Tradicionalmente, las esporas de los *Lycopodium* se han empleado como polvo absorbente.

H. serrata es una droga que la medicina tradicional China (*Qian Ceng Ta*) utilizaba en el tratamiento de fiebres y estados inflamatorios. Contiene alcaloides $C_{16}-N_2$ (flabelidanos): huperzinas A y B, licodina, licodolina, serratinidina, etc.

Farmacológicamente, la huperzina A es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, como la fisostigmina. La huperzina A se une potente y específicamente a la acetilcolinesterasa; atraviesa la barrera hematoencefálica. Su semivida es prolongada ya que el complejo formado con el enzima se disocia lentamente. Ensayado en cultivos de neuronas, el alcaloide muestra un efecto protector frente a la toxicidad del glutamato. Otras investigaciones realizadas en animales, demuestran el posible interés de la huperzina A en el tratamiento de intoxicaciones inducidas por soman y otros gases de guerra y que se opone a las amnesias inducidas por escopolamina.

La huperzina A, en ensayos realizados en China en hombres, ha demostrado que es poco tóxica y puede comportarse favorablemente en sujetos aquejados de trastornos de memoria; también se ha comprobado su actividad en el tratamiento de miastenias.

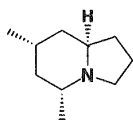
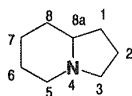
La huperzina A posee una acción más prolongada que la de la fisostigmina y no da lugar a los efectos secundarios de la tacrina (actualmente utilizada, así como el donepecilo o la rivastigmina, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer). En la actualidad se requiere la realización de ensayos clínicos. A falta de utilidad clínica inmediata, la huperzina constituye un modelo estructural interesante para diseñar moléculas con fuerte afinidad por la acetilcolinesterasa. Análogos sintéticos han sido sometidos a pruebas y se han realizado estudios en animales principalmente en el campo del aprendizaje y de la memoria.

BIBLIOGRAFÍA

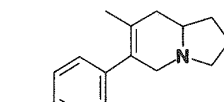
- Gresser, G., Witte, L., Dedkov, V.P. et Czigan, F.-C. (1996). A Survey of Quinolizidine Alkaloids and Phenylethylamine Tyramine in *Cytisus scoparius* (Leguminosae) from Different Origins, *Z. Naturforsch.*, **51c**, 791-801.
- Lallement, G., Veyret, J., Masqueliez, C., Aubriot, S., Burckart, M.F. et Baubichon, D. (1997). Efficacy of Huperzine in Preventing Soman-induced Seizures, Neuropathological Changes and Lethality, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **11**, 387-394.
- McGrath-Hill, C.A. et Vicas, I.M. (1997). Case Series of *Thermopsis* exposures, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **35**, 659-665.
- Raves, M.L., Harel, M., Pang, Y.P., Silman, I., Kozikowski, A.P. et Sussman, J.L. (1997). Structure of Acetylcholinesterase Complexed with the Nootropic Alkaloid, (-)-Huperzine A, *Nat. Struct. Biol.*, **4**, 57-63.
- Ved, H.S., Koenig, M.L., Dave, J.R. et Doctor, B.P. (1997). Huperzine A, a Potential Therapeutic Agent for Dementia, Reduces Neuronal Cell Death Caused by Glutamate, *Neuroreport*, **8**, 963-968.
- Wink, M. (1993). Quinolizidine Alkaloids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds », (Waterman, P.G., éd.), p. 197-239, Academic Press, Londres.
- Xiong, Z.Q., Han, Y.F. et Tang, X.C. (1995). Huperzine A Ameliorates the Spatial Working Memory Impairments Induced by AF64A, *Neuroreport*, **6**, 2221-2224.

Alcaloides indolizidínicos

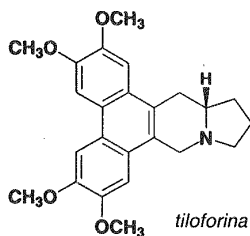
Los alcaloides indolizidínicos, principios tóxicos de la piel de ciertos Anfibios (ej.: pumiliotoxinas), son bastante raros en los vegetales: alquilindolizidinas y bisindolizidinas de los *Dendrobium* (Orchidaceae), arilindolizidinas de algunas *Ipomoea* (Convolvulaceae). Aunque ninguna planta que produzca alcaloides derivados de este heterociclo bicíclico se utiliza en la actualidad en terapéutica, compuestos como la swainsonina y la castanospermina suscitan cierto interés en razón de sus propiedades inhibitoras de las glicosidasas. No se tratará en este capítulo, ni de las fenantroindolizidinas de las *Tylophora* y de algunas Moraceae (procedentes de un metabolismo mixto: tirosina-ornitina), ni de los alcaloides de las Elaeocarpaceae, ni tampoco de los alcaloides de las *Securinega* (Euphorbiaceae).



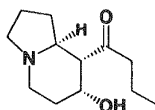
dendroprimina



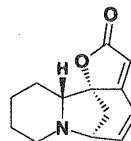
ipalbidina



tiloforina



elaekokanina C



securinina

Farmacológicamente, la huperzina A es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, como la fisostigmina. La huperzina A se une potente y específicamente a la acetilcolinesterasa; atraviesa la barrera hematoencefálica. Su semivida es prolongada ya que el complejo formado con el enzima se disocia lentamente. Ensayado en cultivos de neuronas, el alcaloide muestra un efecto protector frente a la toxicidad del glutamato. Otras investigaciones realizadas en animales, demuestran el posible interés de la huperzina A en el tratamiento de intoxicaciones inducidas por soman y otros gases de guerra y que se opone a las amnesias inducidas por escopolamina.

La huperzina A, en ensayos realizados en China en hombres, ha demostrado que es poco tóxica y puede comportarse favorablemente en sujetos aquejados de trastornos de memoria; también se ha comprobado su actividad en el tratamiento de miastenias.

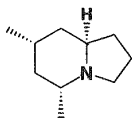
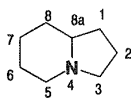
La huperzina A posee una acción más prolongada que la de la fisostigmina y no da lugar a los efectos secundarios de la tacrina (actualmente utilizada, así como el donepecilo o la rivastigmina, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer). En la actualidad se requiere la realización de ensayos clínicos. A falta de utilidad clínica inmediata, la huperzina constituye un modelo estructural interesante para diseñar moléculas con fuerte afinidad por la acetilcolinesterasa. Análogos sintéticos han sido sometidos a pruebas y se han realizado estudios en animales principalmente en el campo del aprendizaje y de la memoria.

BIBLIOGRAFÍA

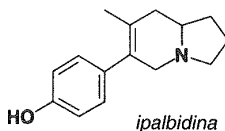
- Gresser, G., Witte, L., Dedkov, V.P. et Czigan, F.-C. (1996). A Survey of Quinolizidine Alkaloids and Phenylethylamine Tyramine in *Cytisus scoparius* (Leguminosae) from Different Origins, *Z. Naturforsch.*, **51c**, 791-801.
- Lallement, G., Veyret, J., Masqueliez, C., Aubriot, S., Burckart, M.F. et Baubichon, D. (1997). Efficacy of Huperzine in Preventing Soman-induced Seizures, Neuropathological Changes and Lethality, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **11**, 387-394.
- McGrath-Hill, C.A. et Vicas, I.M. (1997). Case Series of *Thermopsis* exposures, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **35**, 659-665.
- Raves, M.L., Harel, M., Pang, Y.P., Silman, I., Kozikowski, A.P. et Sussman, J.L. (1997). Structure of Acetylcholinesterase Complexed with the Nootropic Alkaloid, (-)-Huperzine A, *Nat. Struct. Biol.*, **4**, 57-63.
- Ved, H.S., Koenig, M.L., Dave, J.R. et Doctor, B.P. (1997). Huperzine A, a Potential Therapeutic Agent for Dementia, Reduces Neuronal Cell Death Caused by Glutamate, *Neuroreport*, **8**, 963-968.
- Wink, M. (1993). Quinolizidine Alkaloids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds », (Waterman, P.G., éd.), p. 197-239, Academic Press, Londres.
- Xiong, Z.Q., Han, Y.F. et Tang, X.C. (1995). Huperzine A Ameliorates the Spatial Working Memory Impairments Induced by AF64A, *Neuroreport*, **6**, 2221-2224.

Alcaloides indolizidínicos

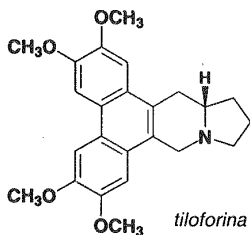
Los alcaloides indolizidínicos, principios tóxicos de la piel de ciertos Anfibios (ej.: pumiliotoxinas), son bastante raros en los vegetales: alquilindolizidinas y bisindolizidinas de los *Dendrobium* (Orchidaceae), arilindolizidinas de algunas *Ipomoea* (Convolvulaceae). Aunque ninguna planta que produzca alcaloides derivados de este heterociclo bicíclico se utiliza en la actualidad en terapéutica, compuestos como la swainsonina y la castanospermina suscitan cierto interés en razón de sus propiedades inhibitoras de las glicosidasas. No se tratará en este capítulo, ni de las fenantroindolizidinas de las *Tylophora* y de algunas Moraceae (procedentes de un metabolismo mixto: tirosina-ornitina), ni de los alcaloides de las Elaeocarpaceae, ni tampoco de los alcaloides de las *Securinega* (Euphorbiaceae).



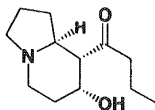
dendroprimina



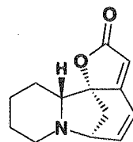
ipalbidina



tiloforina

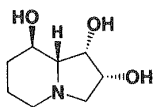


elaekokanina C

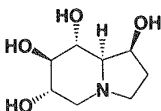


securinina

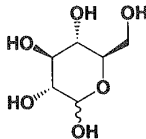
Desde hace algunos años, los derivados polihidroxilados indolizidínicos son motivo de interés. Igual que las polihidroxipiperidinas, las necinas libres o los polihidroxinor-*tropanos* han sido aisladas en su mayoría recientemente: muy hidrosolubles, no se pueden extraer por los métodos habituales de aislamiento de alcaloides, sino por mezclas de alcoholes y agua. Su purificación precisa recurrir a la cromatografía por resinas de intercambio iónico y su separación se realiza habitualmente por CCF preparativa. No detectables por los reactivos clásicos de alcaloides, pueden serlo, en determinadas condiciones, después de inducir la formación de pirroles. Así mismo se pueden utilizar métodos fundados en la demostración de un efecto inhibitor de las glicosidasas. El método de valoración utilizado es la CG de sus ésteres trimetilsililados. Biosintéticamente, derivan de la L-lisina, *vía* ácido pipecólico; los restantes carbonos del ciclo pirrolidínico son aportados por una molécula de acetil-CoA.



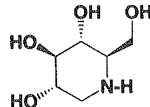
swainsonina



castanospermina



glucosa



desoxinojirimicina

● (-)-SWAINSONINA Y (+)-CASTANOSPERMINA

La (-)-swainsonina se ha aislado de diversas Fabaceae: *Swainsona canescens* (Benth.) F. Muell. de Australia, *Astragalus lentiginosus* Dougl., *Oxytropis sericea* Nutt. de América del Norte y otras especies de estos tres géneros. También es elaborada por hongos (*Rhizoctonia*, *Metarhizium*) y, más recientemente, se ha detectado al mismo tiempo que la calistegina B₂, en una *Ipomoea* (Convolvulaceae). La (+)-castanospermina, tetrahidroxilada, se aísla a partir de semillas de otra Fabaceae australiana introducida en California (*Castanospermum australe* A. Cunn. ex Mudie) y de las hojas y vainas de diversas especies de *Alexa* de América del Sur.

A estos dos alcaloides se les atribuyen las manifestaciones tóxicas observadas en el ganado. En el caso de la swainsonina, estas manifestaciones (incoordinación, trastornos en la marcha y otros trastornos neurológicos) son debidas a alteraciones axonales a nivel del sistema nervioso central, son las mismas que se observan en casos de déficit congénitos de α -D-manosidasas lisosomiales mientras que las intoxicaciones inducidas por la castanospermina se caracterizan sobre todo por trastornos digestivos. Ambos alcaloides son poderosos inhibidores de glucosidasas, especialmente de aquellas que son responsables de modificaciones estructurales en la porción oligosacáridica de las glicoproteínas, modificaciones necesarias para la adquisición por parte de las glicoproteínas de sus propiedades biológicas: manosidasas (inhibidas por la swainsonina) y glucosidasas (inhibidas por la castanospermina). Por este motivo constituyen útiles preciosos para el estudio de la formación y del papel de las glicoproteínas en los sistemas biológicos. La estrecha analogía estructural con las osas explica este

tipo de actividad que, por otra parte, se observa igualmente con polihidroxipiperidinas como la desoxinojirimicina* aislada de *Morus* sp. Biológicamente, estos alcaloides pueden poseer un papel ecológico (ej.: relaciones plantas-insectos).

En términos de actividad farmacológica, moléculas como la swainsonina presentan múltiples posibilidades terapéuticas: inhibición de la proliferación y de la diseminación tumoral (antimetastático), actividad inmunomoduladora, estimulante de la producción de interleukina-2 y de la proliferación de linfocitos T, etc. La swainsonina ha sido objeto al menos de un ensayo clínico en fase I.

La castanospermina, molécula bastante poco tóxica ($DL_{50} > 0,5$ g/kg en ratón) se muestra activa frente al citomegalovirus humano y su actividad frente los retrovirus es importante. Se ha podido demostrar su capacidad de interferir en las funciones de recubrimiento glicoproteico del virus de inmunodeficiencia humano (VIH): induce importantes alteraciones en la síntesis de las glicoproteínas de recubrimiento cuyo papel es fundamental en la expresión de la citopatogenicidad (linfocitos CD_4^+). *In vitro*, se observa que la castanospermina y el AZT (3'-azido-3'-desoxitimidina) actúan sinérgicamente sobre la replicación del VIH (tipos 1 y 2). Su escasa liposolubilidad ha llevado a la síntesis de epímeros y de análogos estructurales sobre todo derivados acilados en C-6 como la 6-butanoilcastanospermina que, al poder penetrar mejor en la célula, es un inhibidor mucho más eficaz de la replicación vírica. Sola o en asociación, ha sido ensayada en animal como inhibidora del rechazo de trasplantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Colegate, S.M., Dorling, P.R. et Huxtable, C.R. (1991). Swainsonine : A Toxic Indolizidine Alkaloid from the Australian *Swainsona* species, in « Handbook of Natural Toxins », (Keeleer, R.F. et Tu, A.T., eds.), vol. 6, p. 159-190, Marcel Dekker, New York.
- Goss, P.E., Baptiste, J., Fernandes, B., Baker, M. et Dennis, J.W. (1994). A Phase I Study of Swainsonine in Patients with Advanced Malignancies, *Cancer Research*, **54**, 1450-1457.
- Michael, J.P. (1997). Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 619-636.
- Molyneux, R.J. (1993). Isolation, Characterization and Analysis of Polyhydroxy Alkaloids, *Phytochem. Anal.*, **4**, 193-204.
- Seeger, R. et Neumann, H.-G. (1992). DAZ-Giflexicon: Cytisin, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **132**, 303-306.

* Un derivado de la desoxinojirimicina se ha comercializado recientemente (octubre 1998) como antidiabético oral (se prescribe como complemento del régimen de pacientes diabéticos no insulinodependientes insuficientemente equilibrados únicamente con dicho régimen).



Lobelia inflata L.

Alcaloides piperidínicos

Únicamente citaremos aquí dos drogas que poseen un interés farmacéutico muy limitado (lobelia) o histórico (granado).

● LOBELIA, *Lobelia inflata* L., Lobeliaceae

Utilizada inicialmente por los indios de América del Norte como sucedánea del tabaco (*indian tobacco*), la lobelia apareció en Europa a principios del siglo XIX y se recomendó para el tratamiento del asma. La sumidad florida constituyó objeto de una monografía en la Farmacopea francesa hasta 1972 (9ª edición).

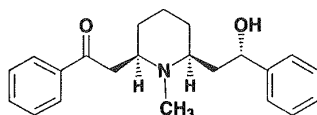
La planta. La lobelia, originaria de los Apalaches, es una planta herbácea, anual, de talla pequeña (20-50 cm), con tallo erguido muy ramificado. Las hojas sésiles poseen un limbo dentado en los márgenes. Las flores, azul pálido, van acompañadas por brácteas foliáceas reunidas en racimos terminales; su cáliz, inflado, se vuelve vesiculoso después de la floración (*inflata*). La droga comercial proviene de América del Norte donde se cultiva. Contiene en general, entre un 50-60% de tallos angulosos, huecos, cubiertos por pelos ásperos y acompañados por hojas partidas.

Composición química. La droga contiene 0,2 a 0,5% de alcaloides totales, mezcla de piperidinas: (–)-lobelina, *meso*-lobelanina, *meso*-lobelanidina y piperideínas. El constituyente mayoritario es la (–)-lobelina (2R, 6S, 8S). Biosintéticamente estos alcaloides podrían estar formados por una doble reacción de Mannich que implica dos moléculas de fenilalanina (*vía* ácido cinámico y a continuación benzoilacetil-coenzima A) y por un catión Δ^1 -piperidinio formado, *vía* cadaverina, a partir de la lisina.

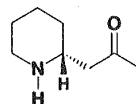
Acción farmacológica. Farmacológicamente, la lobelina es un analéptico respiratorio, que refuerza y acelera los movimientos respiratorios y exalta la actividad de los centros de la protuberancia del bulbo hacia el dióxido de carbono, actuando así mismo por un proceso reflejo sobre los quimiorreceptores carotídeos. Secundariamente es un estimulante ganglionar y broncodilatador por efecto β -adrenérgico.

Empleos. Utilizada antiguamente (i.m. o s.c.) en casos de asfisia para restablecer la ventilación, especialmente en apneas del recién nacido, la lobelina no se utiliza en la actualidad debido a sus importantes efectos secundarios y a su escaso margen de seguridad. El sulfato de lobelina se comercializó igualmente como apoyo en curas de desintoxicación tabáquica (*per os*).

Las preparaciones galénicas de lobelia (extracto y tintura) se encuentran todavía en algunos medicamentos especializados destinados al tratamiento sintomático de diversas afecciones broncopulmonares.



lobelina



peletierina

● GRANADO, *Punica granatum* L., Punicaceae

El granado es un arbusto abundante en África del Norte. Sus flores, con 5-7 pétalos rojo escarlata y su fruto —una baya corticácea redondeada coronada por los dientes del cáliz— la hacen fácilmente identificable. La pulpa del fruto constituye la materia prima del verdadero jarabe de granadina. Las cortezas de las raíces, recomendadas 15 siglos a. J.C. para el tratamiento de los vermes, se han utilizado como antihelmíntico (especialmente como tenicida) hasta la primera mitad del siglo XX. Contienen entre 0,5-0,7% de alcaloides totales: (–)-peletierina, iso-peletierina y análogos metilados sobre el nitrógeno. Junto con estas piperidinas, se constata la presencia de un homotropano, la pseudopeletierina. Los efectos nocivos debidos a la fracción absorbida a nivel intestinal, han llevado al abandono total (en Francia) de la utilización de la droga y del alcaloide.

BIBLIOGRAFÍA

Damaj, M.I., Patrick, G.S., Creasy, K.R. et Martin, B.R. (1996). Pharmacology of Lobeline, a Nicotinic Receptor Ligand, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **282**, 410-419.

Amidas piperidínicas: Piperaceae

● PIMENTERO COMÚN, *Piper nigrum* L.

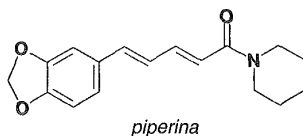
La pimienta es una de las especias más antiguas conocidas. Utilizada desde tiempos inmemoriales en la India, se conocía en la antigua Grecia y en la antigua Roma. Es el fruto del pimentero, planta vivaz originaria del sudoeste de la India (costa del Malabar) que se cultiva en la actualidad en la India (Kerala), Indonesia, Malasia (Sarawak) y Sri Lanka, así como en América del Sur (Brasil). La producción mundial de pimientos se aproxima a 230.000 t (1997).

El pimentero es una liana con tallo leñoso, voluble, fijado sobre un soporte por sus ramas laterales. Las hojas con limbo oval agudo son alternas, las flores aperiánticas y sésiles se encuentran agrupadas en espigas colgantes de 20-30 unidades. El fruto es una baya de 4-8 mm de diámetro, que pasa del verde al rojo a lo largo de su maduración.

Clásicamente se distingue:

- pimienta *verde*. Es la baya entera fresca recolectada verde. Generalmente se conserva en disolución acuosa ácida (o congelada o pasteurizada), es muy aromática;
- pimienta *blanca*. Es el fruto recogido en plena madurez. Después de algunos días de inmersión en agua, los frutos son despojados del pericarpio y de la parte externa del mesocarpio y posteriormente son desecados;
- pimienta *negra*. Las espigas se recolectan cuando las primeras bayas enrojecen. Después del desecado se separan los frutos del escobajo. El fruto desecado es esférico (3-6 mm) y bastante duro. Su superficie, marrón negruzca, está muy arrugada.

La pimienta debe su olor a la presencia de 10-35 ml/kg de aceite esencial, rico en hidrocarburos terpénicos y su sabor picante a las amidas (5-10%). El principal constituyente es la piperina, amida de la piperidina y del ácido pipérico. Las demás amidas son piperidínicas (piperanina, piperetina, etc.), pirrolidínicas (ej.: piperilina), o isobutilamínicas; el ácido que las constituye posee una cadena lateral de longitud variable (entre 5 y 11 átomos de carbono).



Las pimientas (*P. longum*, *P. nigrum*) se utilizan frecuentemente en la medicina ayurvédica; en algunos casos, parece ser que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos activos con los que se mezclan: ¿aumento de la absorción intestinal? ¿Actividad antioxidante después de un inicial paso hepático?

La piperina es depresora del sistema nervioso central, anticonvulsivante (en rata). Algunos derivados sintéticos de esta molécula se han empleado en China como antiépilépticos.

Otras Piper

Alimenticias. Cierta número de especies de este género se utilizan como sustitutas de la pimienta negra: salvo excepciones se consumen en sus lugares de origen y no son objeto de exportaciones. Ejemplos: pimientas largas de la India, *P. longum* L., *P. officinarum* C. DC., así como *P. retrofractum* Vahl, *P. saigonense* DC. y además, en África, la pimienta de los Aschantis, *P. guineense** Schum. & Thonn. y en América del Sur, *P. aduncum* L., etc.

Otras. Se citan: 1° betel, *P. betle* L., de la India y del sudeste de Asia cuyas hojas se mascan (ver nuez de areca, pág. 863); 2° kava, *P. methysticum* Forster, f., utilizada en las islas del Pacífico en la preparación de una bebida embriagante (ver estirilpironas, pág. 302); 3° cubeba, *P. cubeba* L. f., de Indonesia, reputado antiséptico y utilizado como tal en aromaterapia (no confundir con la cubeba de África, *P. clusii* C. DC.); 4° matico, *P. angustifolium* Lam., especie y planta medicinal de América del Sur.

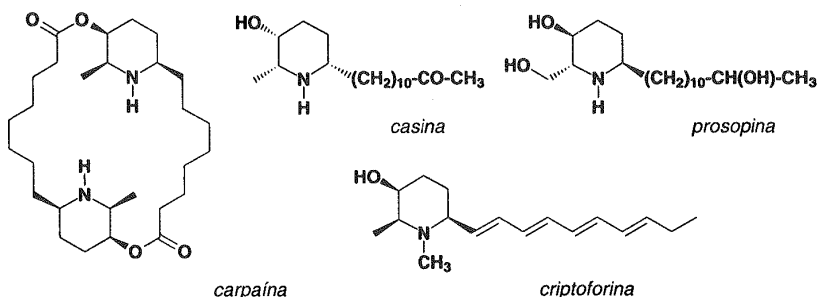
BIBLIOGRAFÍA

- Balasubrahmanyam, V.R. et Rawat, A.K.S. (1990). Betelvine (*Piper betle* L., Piperaceae), *Econ. Bot.*, **44**, 540-543.
- Parmar, V.S., Jain, S.C., Bisht, K.S., Jain, R., Taneja, P., Jha, A., Tyagi, O.D., Prasad, A.K., Wengel, J., Olsen, C.E. et Boll, P.M. (1997). Phytochemistry of the Genus *Piper*, *Phytochemistry*, **46**, 597-673.

* Que no debe confundirse con la pimienta de Guinea que no es un *Piper* sino una Annonaceae: *Xylopia aethiopica* (Dunal) A. Rich. Esta especie no es por otra parte la única que usurpa el nombre de pimienta: pimienta de Cayena (*Capsicum*, Solanaceae), pimienta (o pimientito) de Jamaica (*Pimenta*, Myrtaceae [aunque los verdaderos pimientos son los *Capsicum*]), pimienta de agua (*Persicaria* [*Polygonum*] *hydropiper* [L.] Opiz), pimienta de Japón y de Sichuan (*Zantoxylum* spp.), pimienta rosa (o *Pepper tree*: *Schinus molle* L.), etc. Como anécdota, también se conoce «la neguilla (en francés poirrette)» semilla de *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae) que también se denomina comino negro...

Alcaloides piperidínicos no procedentes del metabolismo de la lisina

Constituyen un grupo restringido que comprende piperidinas sustituidas por una cadena alifática lateral corta (coniína, pinidina) o larga (carpaína, casina, prosopina). Estos alcaloides son sintetizados a partir de un poliacetato que incorpora un átomo de nitrógeno: en el caso de la coniceína, existe una transaminación entre la alanina y el 5-ceto-octanal formado a partir del ácido cáprico. Esta vía biosintética existe por otra parte en otras series (ej.: alcaloides de las Himantandraceae) así como en ciertos insectos (hormigas, cochinillas). El interés terapéutico de estos alcaloides es nulo, aunque algunos de ellos no están desprovistos de propiedades (actividad amebicida y bradicardizante de la carpaína de las hojas de *Carica papaya* L.). Algunos son tóxicos: este es el caso de la coniína y de la coniceína de la cicuta.

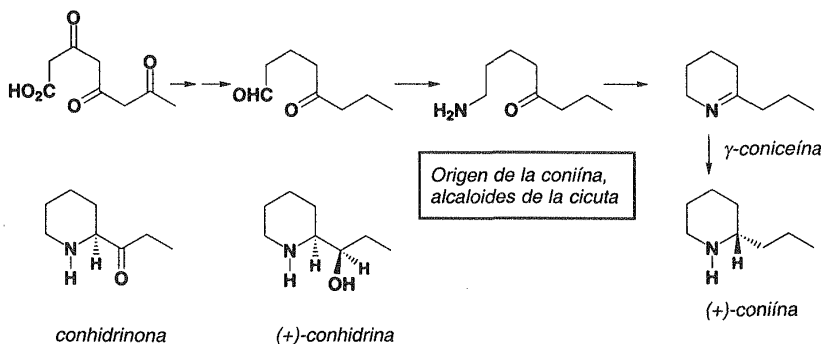


● **CICUTA**, *Conium maculatum* L., Apiaceae

Célebre por haber provocado la muerte de Sócrates, el fruto de cicuta –que fue oficial en Francia hasta 1949– se ha utilizado durante dos milenios por sus propiedades antineurálgicas. Aunque la planta no se utiliza en la actualidad, debe ser conocida debido a su importante toxicidad.

La planta, composición. Hierba de gran tamaño (1-2 m), bianual, la cicuta presenta un tallo hueco, acanalado, marcado en su base por manchas de color rojo violáceo; las hojas envainadas poseen un limbo tripennatisecto triangular con segmentos agudos. La umbela presenta un involucro e involucelas compuestas por 2-6 brácteas cortas y curvadas. La planta entera frotada desprende un olor poco agradable, llamado «de ratón». La especie no es rara, se encuentra sobre todo en escombreras y en los bordes de caminos de toda Europa.

Los principales alcaloides presentes en la planta son: coniína (alcaloide volátil, líquido y arrastrable en corriente de vapor de agua), γ -coniceína, conhidrina, *N*-metilconiína, *N*-metilconhidrina, pseudoconhidrina y conhidrinona. El fruto maduro puede contener más de 1,5% de alcaloides localizados en el epicarpio y en el endocarpio, sobre todo coniína (pero su contenido varía en gran medida en función de la época de recolección). En los órganos vegetativos el alcaloide mayoritario es la γ -coniceína, sobre todo al inicio del periodo vegetativo (además este alcaloide es entre 6 y 8 veces más tóxico).



Toxicidad. La coniína bloquea la transmisión nerviosa a nivel ganglionar y de la unión neuromuscular. Su toxicidad está clásicamente ilustrada en la muerte de Sócrates: «Respecto a él, después de haber caminado, dijo que sus piernas se volvían pesadas y se acostó sobre su espalda [...]. El que le había dado el veneno, palpándole con su mano, examinaba de vez en cuando sus pies y sus piernas; después, pinzándole fuertemente el pie, le preguntó si notaba algo. Sócrates respondió que no. Seguidamente le

pinzó la parte de abajo de las piernas y, continuando ascendiendo con las manos, nos hizo ver de esta forma que el cuerpo se helaba y se volvía rígido. Continuó tocándole, y declaró que cuando el frío alcanzase el corazón, Sócrates partiría. [...] Instantes después, tuvo un sobresalto. El hombre lo descubrió: tenía los ojos fijos.» [Platón, *Phédon* LXVI, Traducción de Chambry, E., (1965), pág.180, Garnier-Flammarion, París].

La descripción aportada por Platón informa sobre la disminución de la motilidad y de la sensibilidad, la parálisis progresiva de los músculos, el progresivo enfriamiento de las extremidades. Sin embargo, los vértigos, midriasis, convulsiones tónicas y clónicas que forman así mismo parte de los síntomas de la intoxicación no son mencionados; además Sócrates no pierde la posibilidad de hablar (instantes antes de morir se preocupa de sus deudas con Asclepios): lo que hace suponer a algunos autores que el mortal brebaje proporcionado «completamente machacado en una copa» por el esclavo de Critón debía contener opio.

La intoxicación del hombre por la planta, que se confunde a veces con el perfollo, necesita urgente hospitalización. Los casos de intoxicación más recientes que se han publicado, dan cuenta de una sintomatología con predominio «letárgico» (adormecimiento, pérdida de sensibilidad).

Todos los animales se pueden intoxicar con la planta, pero la sensibilidad al veneno varía según las especies. En hembras en gestación, la cicuta puede inducir malformaciones congénitas.

BIBLIOGRAFÍA

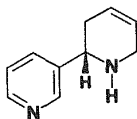
- Drummer, O.H., Roberts, A.X., Bedford, P.J., Crump, K.L. et Phelan, M.H. (1995). Three Deaths from Hemlock Poisoning, *Med. J. Aust.*, **162**, 592-593.
- Panther, K.E. et Keeler, R.F. (1993). Quinolizidine and Piperidine Alkaloid Teratogens from Poisonous Plants and their Mechanism of Action in Animals, *Vet. Clin. North Am. - Food Anim. Pract.*, **9**, 33-40.



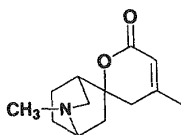
Nicotiana tabacum L.

Alcaloides derivados del ácido nicotínico

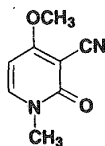
En los vegetales, la condensación del ácido aspártico con el gliceraldehído-fosfato conduce, *vía* el ácido quinolínico, a la formación de ácido nicotínico, precursor de sustancias alcaloídicas: piperidinas de la nuez de Areca, nicotina, anatabina y análogos de los tabacos, piridona de la semilla de ricino así como anibina o dioscorina, sin olvidar la presencia de ácido nicotínico, constituyente de ésteres de polioles presentes en algunas Celastraceae.



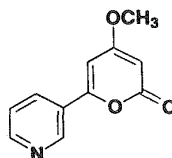
anatabina



dioscorina



ricinina



anibina

● TABACOS, *Nicotiana* spp., Solanaceae

Los tabacos, *N. tabacum* L., *N. rustica* L. y sus numerosas variedades, se cultivan para la producción de hojas destinadas a ser fumadas. Plantas tóxicas, contienen alcaloides de los cuales el principal, la nicotina, se utiliza en fitofarmacia; este alcaloide se ha propuesto desde hace algunos años para el tratamiento de la dependencia tabáquica.

Aunque esta droga (en el doble sentido de la palabra) posea económica y socialmente gran importancia, sólo se mencionarán aquí algunas cuestiones esenciales: la historia de

los tabacos, su producción mercantil (agronomía, tratamiento, preparación, comercialización), su toxicidad, su impacto sobre la salud pública y las reglamentaciones que ha suscitado son objeto de multitud de obras y de artículos a los que se puede recurrir.

Se recuerda que el tabaco era –en 1492– fumado, tomado y mascado en América pero que también se utilizaba como planta medicinal y en prácticas mágico-religiosas. Inicialmente empleada en Europa como medicamento, sembrada en Francia por André THÉVET*, en 1556 Jean NICOT se la recomendó a Catalina de MÉDICIS, conoció éxito y una rápida difusión: tomada, mascada y, a partir del siglo XVII, fumada. Las acusaciones formuladas por ciertos médicos (¡a pesar de ello su decocción fue probada en lavativas!), la excomunión consecuente a la utilización en las Iglesias (en 1628, *i.e.* 364 años antes de la prohibición de fumar en los lugares públicos de Francia) y la creación de un impuesto sobre el tabaco (RICHELIEU, 1629) no impidieron la progresión de su uso. El Estado comprendió entonces que su interés consistía, sin duda, en controlar este producto (y sus beneficios**): el monopolio de los tabacos, muy anterior al de la SEITA (servicio que se convirtió en sociedad el 1-01-1995), nació en 1674 (en su origen los privilegios de venta fueron asignados por COLBERT a la Compañía de las Indias).

La planta. Las variedades mejoradas de *N. tabacum* son las que se cultivan prioritariamente. Este tabaco, es una planta anual que alcanza hasta 2 metros de altura, caracterizada por hojas alternas de gran tamaño (50-70 × 30-45 cm), sésiles o envolventes y con panículos de flores con corola tubulosa acampanada, de color rosa a rojo carmín.

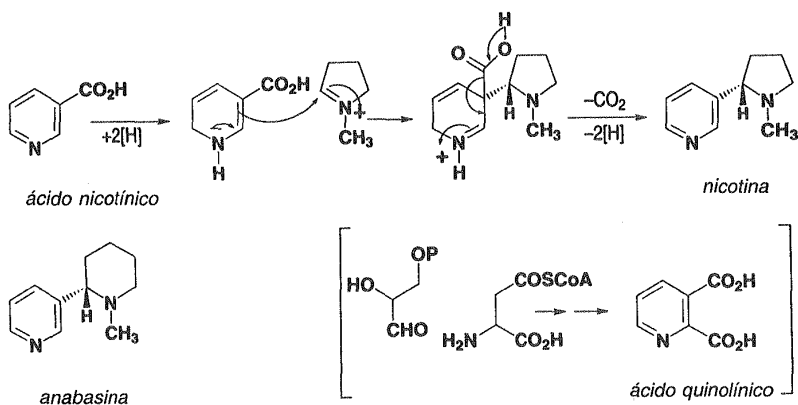
Composición química. Las hojas de tabaco verde son ricas en glúcidos (40%: almidón, pectina, celulosa, azúcares solubles), en proteínas y ácidos orgánicos (15-20%). El contenido en alcaloides, muy variable, depende del modo de cultivo y de la variedad cultivada (2-10%, hasta más de un 15% en algunos cultivos de *N. rustica*). El alcaloide mayoritario es la (S)-(–)-nicotina.

Los demás alcaloides, de estructura muy similar, son –aunque la composición varíe según la especie y la variedad considerada– anabasina, *normicotina*, los derivados *N*-oxidados de la nicotina, las *N*-acilnormicotinas, nicotirina, miosmina; anabaseína, anatabina, etc.

La nicotina es una base fuerte, volátil. Estructuralmente, posee una pirrolidina y una piridina que se biosintetizan respectivamente a partir de la putrescina y del ácido nicotínico. La formación de anabasina y de otros análogos piperidínicos requiere lisina. Como muestra el esquema anterior, la formación de nicotina precisa la condensación del catión *N*-metilpirrolidinio con una 1,2-dihidropiridina (enamina). El producto resultante, se descarboxila y seguidamente sufre una oxidación que regenera el ciclo piridínico.

* Aunque la historia haya conservado el nombre de J. Nicot, embajador de Francia en Portugal (nicotina, *Nicotiana*), los botánicos han reparado en parte la injusticia creando el género *Thevetia* (*cf.* heterósidos cardiotónicos). De todas formas quien trajo la planta después de su primer viaje fue Cristóbal COLÓN.

** En Francia el montante de negocios de la SEITA en 1997 fue de 18,4 miles de millones de francos (en una progresión de 5,9%). Consumo: 90,3 miles de millones de unidades (94,8 miles de millones de unidades en 1995). El 5 de enero de 1998 los impuestos sobre tabaco representaban un 77,54% del precio del mismo (*cf.*: <http://www.seita.fr>).



Acción farmacológica. La toxicidad inmediata de los tabacos se debe a la presencia de nicotina: la responsabilidad en la inducción de cánceres incumbe a los productos de la combustión, sobre todo a las nitrosaminas formadas a partir de la nicotina*. A largo plazo, se responsabiliza a la nicotina del desarrollo de afecciones cardiovasculares y pulmonares, así como tumorales. La dosis letal de nicotina es próxima a 60 mg (*per os*) para un adulto: la velocidad de eliminación del alcaloide y la tolerancia que se instala rápidamente explican que el fumador no esté sujeto a una intoxicación aguda y que, únicamente, los fumadores principiantes y los no fumadores que se encuentran en una atmósfera tabáquica manifiesten malestar debido a los efectos de la nicotina (taquicardia, náuseas, etc.). Se estima que un fumador absorbe, por vía pulmonar, entre 1 y 3 mg de los 6-11 mg de nicotina que contiene, por término medio, un cigarrillo; un consumo de un paquete/día aporta por lo tanto entre 20-50 mg de alcaloides.

Estimulante ganglionar y posteriormente gangliopléjica, la nicotina se absorbe fácilmente por las mucosas y por vía pulmonar. Actúa:

- estimulando el sistema nervioso central y provocando, si la dosis es suficiente, temblores y convulsiones; estimula igualmente los centros respiratorios y el centro del vómito (a dosis elevadas provoca parálisis respiratoria);
- a nivel de la musculatura lisa intestinal, aumentando el tono y la actividad motora;
- a nivel de la unión neuromuscular la fase inicial de estimulación es breve, da lugar rápidamente a una fase de bloqueo;
- a nivel cardiovascular, induciendo (por un mecanismo complejo) taquicardia, vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

* ¿Se verá en el futuro la aparición de un mercado nuevo, el de los sustitutos del cigarrillo? Sistemas que liberan un aerosol de agua, glicerina, óxidos de carbono y de nicotina se han ensayado en diversos países. Sobre este tema y sobre sus inevitables implicaciones en términos legislativos consultar: Wagner, K.E., Slade, J. y Sweaner, D.T. (1997). The Emerging Market for Long-term Nicotine Maintenance, *JAMA*, 278, 1087-1092.

Se puede señalar, así mismo, que la absorción de nicotina puede provocar modificaciones en la actividad de algunos medicamentos: al ser inductor enzimático, disminuye su concentración sanguínea.

Empleos. El único empleo medicinal del alcaloide es el tratamiento de la dependencia nicotínica producida como consecuencia del tabaquismo. Eficaz para algunos, para otros aporta a largo plazo resultados poco significativos. La mayoría de los ensayos clínicos publicados demuestran que los productos a base de nicotina no son más eficaces *a largo plazo* que un placebo. Diversos autores concluyen que estos productos, por otra parte muy tóxicos, pueden constituir una ayuda útil para sujetos fuertemente dependientes, pero ineficaz si no existe una fuerte motivación inicial del fumador y un apoyo psicológico prolongado.

En la actualidad se encuentran disponibles en Francia dos formas farmacéuticas:

- la primera es una goma de mascar que contiene 2 ó 4 mg* de nicotina combinada con una resina catiónica y tamponada con un carbonato (para mejorar la absorción de la nicotina base). Esta formulación permite una liberación lenta del alcaloide y su absorción perlingual: cerca del 50% de la nicotina se absorbe de esta forma, es decir que un chicle de 4 mg induce una nicotinemia cercana a la obtenida con un cigarrillo (media por hora);

- la segunda forma es un dispositivo transdérmico (*patch*). De superficie variable (10-30 cm²), estos dispositivos permiten la liberación de 5-7 a 15-21 mg/24 horas de nicotina y la obtención, con los *patches* de mayor tamaño, de una concentración plasmática de nicotina equivalente a la aportada por el consumo medio de 10 cigarrillos/día. Las reacciones locales (eritemas) a estos dispositivos son frecuentes.

Todos los productos a base de nicotina están contraindicados en el embarazo y lactancia, en niños menores de 15 años y en caso de infarto de miocardio reciente, angina de pecho y arritmias severas. La prescripción de estos productos debe ir acompañada de una valoración global y de un seguimiento médico estricto.

Si el fumador crónico está habituado, no ocurre lo mismo con no fumadores y niños: por lo tanto es importante no dejar al alcance de la mano de estos últimos los dispositivos transdérmicos, incluso después de haber sido utilizados: un *patch* utilizado puede seguir conteniendo hasta 30 mg de nicotina, mucho más de lo necesario para constituir un riesgo de elevada magnitud.

Otro empleo. La nicotina se utiliza tradicionalmente en fitofarmacia para la lucha contra pulgones y otros insectos (zumos nicotinados titulados en 10-20 g/l de sulfato de nicotina; extractos concentrados).

El tabaco, una planta tóxica. La facilidad del paso de la nicotina a través de la piel —que se facilita por la humedad (rocío, sudoración)— explica las manifestaciones clínicas que se observan a veces en los recolectores de tabaco: vómitos, cefaleas, debi-

* La nicotina, tóxica, se encuentra inscrita en la lista I. En forma de goma de mascar se encuentra exonerada hasta 2 mg por unidad de toma y 200 mg por paquete (Orden del 5 de marzo de 1997).

lidad muscular y ocasionalmente dificultades respiratorias. El vómito es el principal síntoma que caracteriza el principio de la intoxicación producida por la ingestión, por parte de los niños, de colillas o de fragmentos de cigarrillos.

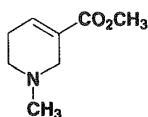
● ARECA, *Areca catechu* L., Palmae

La semilla de esta palmera, conocida con el nombre de nuez de Areca, forma parte de la composición del betel, masticatorio muy empleado en la India y en el sureste asiático, donde se cultiva ampliamente (India, Bangladesh).

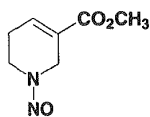
La droga, origen, composición y propiedades. La areca es una palmera con estípites alargados que finalizan en un ramillete de hojas penninervadas. El fruto es una drupa fibrosa, roja en su madurez, con una única semilla. El árbol se cultiva ampliamente en la India, y desde Sri Lanka hasta el sur de China y Filipinas, en Malasia e Indonesia; se encuentra igualmente en el este de África (Tanzania). La semilla, una masa dura ovoide de 2 cm de diámetro y de color marrón canela, se puede consumir fresca o después de tratamiento con agua hirviendo o también después de desecación precedida o no de troceado. A veces lo que se utiliza es el fruto fresco, entero (Taiwan).

Químicamente, la droga contiene entre 50-60% de glúcidos, 15% de lípidos, flavan-3-oles y taninos condensados, además de 0,2-0,5% de alcaloides: arecolina, arecaidina, guvacina (= ácido tetrahidronicotínico), guvacolina. El fruto verde, entero, es muy rico en sustancias fenólicas: taninos condensados (9% de la masa desecada), taninos hidrolizables (7%), flavanos (8,4%) y fenoles simples (5,6%).

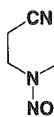
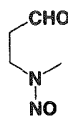
La arecolina es un parasimpaticomimético que actúa a nivel de receptores muscarínicos y, a dosis elevadas, de nicotínicos. Ello produce múltiples efectos: vasodilatación, hipotensión y taquicardia refleja a dosis débiles, estimulación del tono y del peristaltismo intestinal, aumento de secreciones (sialorrea, sudoración), miosis, contracción vesical. Conocida y empleada como ténica por las medicinas orientales, la droga se ha utilizado con este fin, sobre todo en medicina veterinaria. Como muchos otros acetilcolinomiméticos, la arecolina se ha estudiado, con resultados variables, en personas con demencias seniles de tipo Alzheimer.



arecolina



N-nitroso guvacolina

3-(N-metilnitrosamino)-
propionitrilo3-(N-metilnitrosamino)-
propionaldehído

Empleo tradicional. Sin duda originaria de Malasia (Penang), la costumbre de masticar el betel se encuentra en prácticas sociales, religiosas y culturales muy antiguas. Existen testimonios de hace más de dos milenios en China y en la India, país donde la areca goza de numerosas virtudes terapéuticas en la medicina ayurvédica. El «betel de mascar» posee una composición a veces compleja: la nuez de areca troceada adicionada

de cal (conchas o corales calcinados, cenizas vegetales) se enrolla en una hoja de betel (*Piper betle* L., Piperaceae). Según las regiones se añade a la preparación tabaco, caucho o, en el caso de la India, especias (nuez moscada, cardamomo, clavo [*pan masala*]).

Reputado psicoactivo, el betel de mascar se utiliza, según Norton por 200 millones de personas en el mundo a las que proporciona sensación de bienestar y una mayor capacidad de actuación. Su utilización colorea la cavidad bucal de rojo y los usuarios, después de mascar, escupen frecuentemente una saliva también roja debido a los productos de oxidación de los polifenoles contenidos en la nuez de areca. En los masticadores habituales, las encías y los dientes se colorean de rojo que con el tiempo vira a negro.

La utilización del betel de mascar puede provocar la aparición de una fibrosis submucosa de los tejidos de la boca y de la orofaringe, la cual, en un último estadio constituye un obstáculo tanto para la deglución como para el habla. La aparición de cánceres de boca está relacionada con el consumo crónico de betel y, frecuentemente, con la fibrosis submucosa. Esta última puede deberse al elevado contenido en cobre de la nuez de areca. La carcinogénesis podría estar relacionada con la alcalinidad, los taninos y/o las *N*-nitrosaminas citotóxicas y genotóxicas formadas a partir de los alcaloides de la nuez de areca, sobre todo la 3-(*N*-nitrosometilamino) propionaldehído (NMPA) que, sobre células de epitelio bucal cultivadas *in vitro*, induce alteraciones en la morfología, crecimiento y diferenciación celular así como en el ADN. Al asociarse frecuentemente el consumo de tabaco con el de betel, aumenta el potencial cancerígeno de este último.

Diferentes productos a base de nuez de areca están disponibles fuera de sus lugares de origen (*e.g.* en Estados Unidos) y las utilizan sobre todo las comunidades de emigrantes.

BIBLIOGRAFÍA

Tabacos y nicotina

- Botte, M., Mabon, F., Le Mouillour, M. et Robins, R.J. (1997). Biosynthesis of Nicotine in Root Cultures of *Nicotiana glauca* does not Involve Oxidation at C-5' of Nicotine, *Phytochemistry*, **46**, 117-122.
- Henningfield, J.E. (1995). Nicotine Medications for Smoking Cessation, *New Engl. J. Med.*, **333**, 1196-1203.
- Schneider, N.G., Lunell, E., Olmstead, R.E. et Fagerström, K.-O. (1996). Clinical Pharmacokinetics of Nasal Nicotine Delivery, *Clin. Pharmacokinet.*, **31**, 65-80.
- Wilbert, J. (1987). Tobacco and Shamanism in South America, Yale University Press, New Haven.
- Wilbert, J. (1991). Does Pharmacology Corroborate the Nicotine Therapy and Practices of South American Shamanism? *J. Ethnopharmacol.*, **32**, 179-186.

Areca y betel

- Asthana, S., Greig, N.H., Holloway, H.W., Raffaele, K.C., Berardi, A., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I. et Soncrant, T.T. (1996). Clinical Pharmacokinetics of Arecoline in Subjects with Alzheimer's Disease, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**, 276-282.
- Maher, R., Lee, A.J., Warnakulasuriya, K.A.A.S., Lewis, J.A. et Johnson, N.W. (1994). Role of Areca Nut in the Causation of Oral Submucous Fibrosis: A Case-control Study in Pakistan, *J. Oral Pathol. Med.*, **23**, 65-69.
- Norton, S.A. (1998). Betel: Consumption and Consequences, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **37**, 81-88.
- Pickwell, S.M., Schimelpfening, S. et Palinkas, L.A. (1994). «Betelmanía» Betel Quid Chewing by Cambodian Women in the United States and its Potential Health Effects, *West J. Med.*, **160**, 326-330.
- Wang, C.K. et Lee, W.H. (1996). Separation, Characteristics, and Biological Activities of Phenolics in Areca Fruit, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 2014-2019.

ALCALOIDES

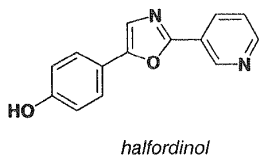
derivados

de la fenilalanina y de la tirosina

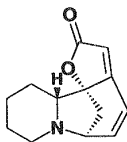
GENERALIDADES

Un gran número de estructuras alcaloídicas proceden del metabolismo de aminoácidos aromáticos y, en primera aproximación, se trata casi siempre de alcaloides isoquinoleínicos. Por ello, no se tratarán en este capítulo estructuras como la del halfordinol o la annulolina, oxazoles que provienen de la ciclación interna de cinamamidas, ni de la witasomnina, un derivado poco común del pirazol, ni de las dicetopiperazinas que son micotoxinas.

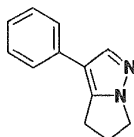
En lo relacionado con los alcaloides elaborados a partir de varios aminoácidos, éstos serán preferente –y arbitrariamente– considerados como derivados de otros pre-



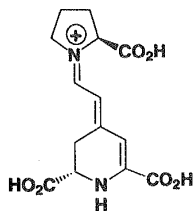
halfordinol



securinina



witasomnina



indicaxantina

de cal (conchas o corales calcinados, cenizas vegetales) se enrolla en una hoja de betel (*Piper betle* L., Piperaceae). Según las regiones se añade a la preparación tabaco, caucho o, en el caso de la India, especias (nuez moscada, cardamomo, clavo [*pan masala*]).

Reputado psicoactivo, el betel de mascar se utiliza, según Norton por 200 millones de personas en el mundo a las que proporciona sensación de bienestar y una mayor capacidad de actuación. Su utilización colorea la cavidad bucal de rojo y los usuarios, después de mascar, escupen frecuentemente una saliva también roja debido a los productos de oxidación de los polifenoles contenidos en la nuez de areca. En los masticadores habituales, las encías y los dientes se colorean de rojo que con el tiempo vira a negro.

La utilización del betel de mascar puede provocar la aparición de una fibrosis submucosa de los tejidos de la boca y de la orofaringe, la cual, en un último estadio constituye un obstáculo tanto para la deglución como para el habla. La aparición de cánceres de boca está relacionada con el consumo crónico de betel y, frecuentemente, con la fibrosis submucosa. Esta última puede deberse al elevado contenido en cobre de la nuez de areca. La carcinogénesis podría estar relacionada con la alcalinidad, los taninos y/o las *N*-nitrosaminas citotóxicas y genotóxicas formadas a partir de los alcaloides de la nuez de areca, sobre todo la 3-(*N*-nitrosometilamino) propionaldehído (NMPA) que, sobre células de epitelio bucal cultivadas *in vitro*, induce alteraciones en la morfología, crecimiento y diferenciación celular así como en el ADN. Al asociarse frecuentemente el consumo de tabaco con el de betel, aumenta el potencial cancerígeno de este último.

Diferentes productos a base de nuez de areca están disponibles fuera de sus lugares de origen (*e.g.* en Estados Unidos) y las utilizan sobre todo las comunidades de emigrantes.

BIBLIOGRAFÍA

Tabacos y nicotina

- Botte, M., Mabon, F., Le Mouillour, M. et Robins, R.J. (1997). Biosynthesis of Nicotine in Root Cultures of *Nicotiana glauca* does not Involve Oxidation at C-5' of Nicotine, *Phytochemistry*, **46**, 117-122.
- Henningfield, J.E. (1995). Nicotine Medications for Smoking Cessation, *New Engl. J. Med.*, **333**, 1196-1203.
- Schneider, N.G., Lunell, E., Olmstead, R.E. et Fagerström, K.-O. (1996). Clinical Pharmacokinetics of Nasal Nicotine Delivery, *Clin. Pharmacokinet.*, **31**, 65-80.
- Wilbert, J. (1987). Tobacco and Shamanism in South America, Yale University Press, New Haven.
- Wilbert, J. (1991). Does Pharmacology Corroborate the Nicotine Therapy and Practices of South American Shamanism? *J. Ethnopharmacol.*, **32**, 179-186.

Areca y betel

- Asthana, S., Greig, N.H., Holloway, H.W., Raffaele, K.C., Berardi, A., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I. et Soncrant, T.T. (1996). Clinical Pharmacokinetics of Arecoline in Subjects with Alzheimer's Disease, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**, 276-282.
- Maher, R., Lee, A.J., Warnakulasuriya, K.A.A.S., Lewis, J.A. et Johnson, N.W. (1994). Role of Areca Nut in the Causation of Oral Submucous Fibrosis: A Case-control Study in Pakistan, *J. Oral Pathol. Med.*, **23**, 65-69.
- Norton, S.A. (1998). Betel: Consumption and Consequences, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **37**, 81-88.
- Pickwell, S.M., Schimelpfening, S. et Palinkas, L.A. (1994). «Betelmanía» Betel Quid Chewing by Cambodian Women in the United States and its Potential Health Effects, *West J. Med.*, **160**, 326-330.
- Wang, C.K. et Lee, W.H. (1996). Separation, Characteristics, and Biological Activities of Phenolics in Areca Fruit, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 2014-2019.

ALCALOIDES

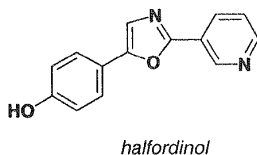
derivados

de la fenilalanina y de la tirosina

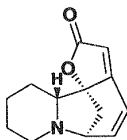
GENERALIDADES

Un gran número de estructuras alcaloídicas proceden del metabolismo de aminoácidos aromáticos y, en primera aproximación, se trata casi siempre de alcaloides isoquinoleínicos. Por ello, no se tratarán en este capítulo estructuras como la del halfordinol o la annulolina, oxazoles que provienen de la ciclación interna de cinamamidas, ni de la witasomnina, un derivado poco común del pirazol, ni de las dicetopiperazinas que son micotoxinas.

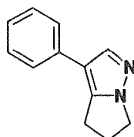
En lo relacionado con los alcaloides elaborados a partir de varios aminoácidos, éstos serán preferente –y arbitrariamente– considerados como derivados de otros pre-



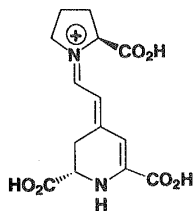
halfordinol



securinina



witasomnina



indicaxantina

cursores nitrogenados: este es el caso de las fenantroindolizidinas de las *Tylophora** y de otras Asclepiadaceae formadas a partir de la ornitina, así como el de la securinina y de sus derivados en el metabolismo de los cuales intervienen la lisina y la Δ^1 -piperideína.

Otras sustancias –las betalainas– biosintéticamente elaboradas a partir de la fenilalanina y de la tirosina no son consideradas como alcaloides por lo que no se tratarán en este capítulo (cf. pág. 213).

Por razones de comodidad, incluiremos aquí ciertas aminas aromáticas como la efedrina o la mescalina, coincidiendo con la mayoría de los autores clásicos: ya que no responden estrictamente a la definición de alcaloides aunque sean normalmente considerados como tales. Además, se encuentran a menudo en drogas que, simultáneamente, contienen alcaloides verdaderos de los cuales son precursores (ej.: peyote).

Los alcaloides derivados de la fenilalanina y de la tirosina que acapararán nuestra atención, son por tanto compuestos cuyo esqueleto estructural básico es la isoquinoleína o, mucho más frecuentemente, la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

Biosintéticamente, estas estructuras provienen de la reacción del producto de descarboxilación del aminoácido (feniletilamina, tiramina) o de uno de sus homólogos (dopamina) con otra molécula que es, a menudo, una segunda molécula de aminoácido bajo su forma desaminada (aldehído o equivalente, i.e. un α -cetoácido). Más raramente, una unidad isoprénica puede intervenir en el proceso biosintético: esto ocurre especialmente en las Rubiaceae (*Psychotria*).

Distinguiremos, a parte de las fenetilaminas, cinco grupos de alcaloides principales y esto se hace en función de la naturaleza del o de los precursores que reaccionan con el aminoácido aromático para formar la estructura final.

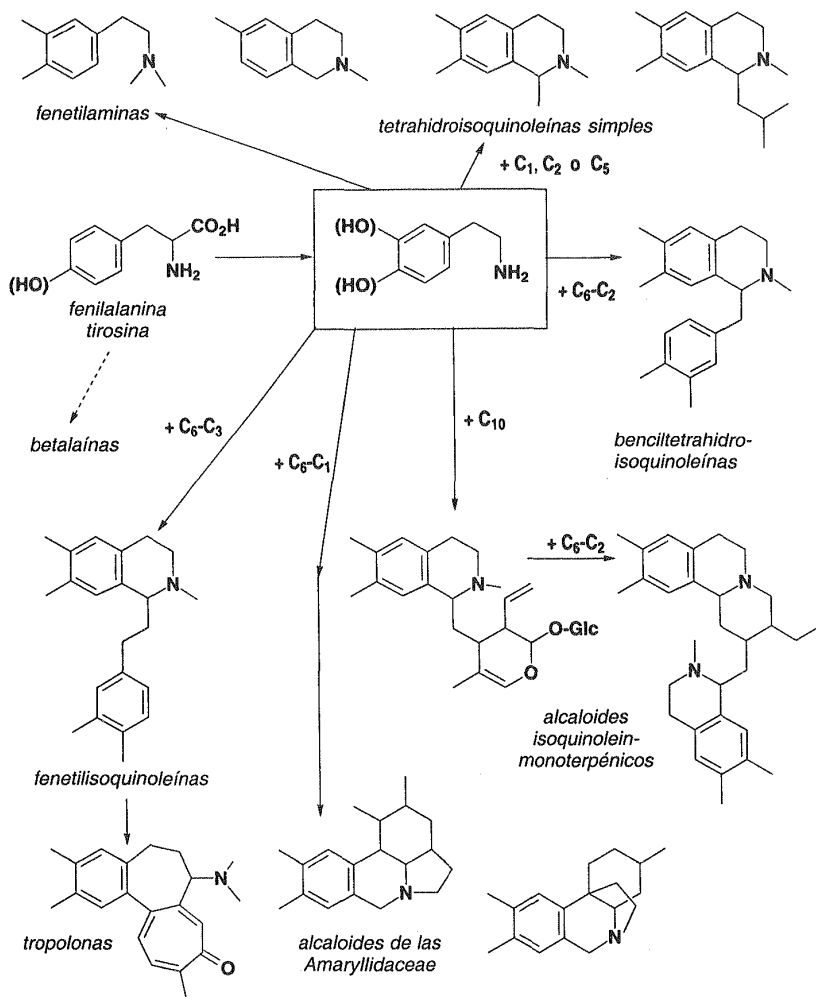
1. Tetrahidroisoquinoleínas** simples

En este caso el ácido pirúvico o la leucina son los que reaccionan con la arilalquilamina procedente de la descarboxilación del aminoácido aromático para formar una

* Las fenantroindolizidinas poseen propiedades antiamebianas y son activas frente a las *Candida*. La tilofoarina, extraída de una planta utilizada tradicionalmente en la India (*Tylophora asthmatica* Wight. & Arn. [Asclepiadaceae]), que ha sido ensayada en el tratamiento del asma y ha demostrado ser tóxica. Alcaloides del mismo tipo se encuentran en los *Vincetoxicum*.

** En este apartado se excluyen los alcaloides naftilisoquinoleínicos. Estos alcaloides, presentes en las Ancistrocladaceae y en Dionchophyllaceae, se originan biosintéticamente a partir del acetato vía un poli- β -cetoéster. Hay que señalar que las naftilisoquinoleínas, las michelaminas A-F (dímeros atropoisómeros), inhiben completamente el efecto citopático del VIH-1 y del VIH-2 frente a células linfoides humanas *in vitro*. Estos alcaloides y sus presuntos precursores monoméricos (las korupensaminas C-E) se extraen de una liana recolectada en Camerún (*Ancistrocladus korupensis* D. Thomas & Gereau). Las michelaminas actúan inhibiendo la transcriptasa inversa y, posteriormente, inhibiendo la formación del sincitium. Cf.: McMahon, J.B., Currens, M.J., Gulakowski, R.J., Buckheit, R.W., Lackman-Smith, C., Hallock, Y.F. y Boyd, M.R. (1995). Michellamine B, a Novel Plant Alkaloid, Inhibits Human Immunodeficiency Virus-induced Cell Killing by at Least Two Distinct Mechanisms, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 484-488.

1-alquiltetrahidroisoquinoleína. La reacción con el formaldehído (o con su equivalente) conduce a una tetrahidroisoquinoleína. Estos compuestos son relativamente escasos: se encuentran sobre todo en las Caryophyllales: Cactaceae (*Lophocereus*, *Pachycereus*, *Lophophora*, *Dolichotele*, etc.), Chenopodiaceae (*Salsola*) así como en algunas Fabaceae (*Desmodium*, *Mucuna*). Igualmente se encuentran en la mayoría de las especies conocidas que elaboran benciltetrahidroisoquinoleínas: ya se trate de



Para mayor claridad, se han omitido voluntariamente los sustituyentes (H o CH_3 sobre el nitrógeno; OH, OCH_3 , $O-CH_2-O$, o H sobre los carbonos aromáticos)

Principales tipos de alcaloides isoquinoleínicos

isoquinolonas, de isoquinoleínas o de tetrahydroisoquinoleínas, parece ser que, en la mayoría de los casos, estos compuestos se forman (secundariamente) por oxidación de las benciltetrahydroisoquinoleínas.

2. Benciltetrahydroisoquinoleínas (ver cuadros págs. 884-885)

Caracterizado por un encadenamiento $C_6C_2-N-C_2C_6$, es el subgrupo más importante tanto numéricamente (se han descrito más de 2.000 compuestos), como por su variedad estructural y su riqueza en posibilidades farmacológicas. Es un segundo aminoácido, tirosina, el que reacciona con la arilalquilamina para formar el encadenamiento básico. Los diferentes alcaloides de este subgrupo son característicos de un cierto número de familias del orden de las Magnoliales (*sensu* Cronquist), de las Laurales o de las Papaverales (Annonaceae, Magnoliaceae, Lauraceae, Monimiaceae, Papaveraceae, Fumariaceae, etc.). Igualmente se encuentran presentes en diversas familias de las Ranunculales (Berberidaceae, Menispermaceae, Ranunculaceae, etc.) así como, más esporádicamente, en otras familias (Euphorbiaceae, Fabaceae).

3. Fenetilisoquinoleínas

Aquí, igual que en el caso anterior, es una segunda molécula de aminoácido aromático la que participa en la elaboración de un encadenamiento $C_6C_2-N-C_3C_6$ esta vez bajo la forma de un ácido fenilpropanoico (ej.: un ácido cinámico). Homólogos de los precedentes —fenetilisoquinoleínas, bisfenetilisoquinoleínas, homoaporfina, homomorfinedienonas, homoeritranos, dibenz [d,f] azecinas— o reagrupados en tropolonas (cf. : cólchico), son compuestos bastante específicos de las Liliaceae (*Androcymbium*, *Bulbocodium*, [*Colchicum*], *Gloriosa*, *Kreysigia*, [*Schelhammera*], etc.).

4. Alcaloides de las Amaryllidaceae

En este caso, también son necesarias dos moléculas de aminoácidos aromáticos para la formación de los alcaloides, pero una de las dos pierde un átomo de carbono para formar un encadenamiento $C_6C_2-N-C_1C_6$ que solo existe en esta familia botánica (*Clivia*, *Crinum*, *Galanthus*, *Haemanthus*, *Leucojum*, *Sprekelia*, *Sternbergia*, etc.).

5. Alcaloides isoquinolein-monoterpénicos

Estos compuestos incorporan una unidad monoterpénica, el secologanósido, según un proceso que les relaciona con los alcaloides indol-monoterpénicos; estas estructuras se encuentran en ciertas especies de Rubiaceae, familia conocida por otra parte por su capacidad para formar, a partir de este secoiridoide, estructuras alcaloídicas muy variadas (ver pág. 998).

El cuadro de la página anterior resume las diferentes posibilidades de formación de alcaloides a partir de la fenilalanina o de la tirosina.

Fenetilaminas

1. Introducción	869
2. Drogas con fenetilaminas	870
efedras	870
cata	873
3. Bibliografía	875

1. INTRODUCCIÓN

Las fenetilaminas se encuentran en numerosos vegetales. Algunas son específicas (efedrina, mescalina, catinona) y poseen marcadas propiedades farmacológicas, otras son productos normales del metabolismo de aminoácidos aromáticos: tiramina, feniletilamina. Aunque la concentración de estos productos de descarboxilación en las plantas alimenticias o medicinales es generalmente demasiado baja para inducir manifestaciones fatales, a veces es suficiente para desempeñar un papel en la aparición de episodios migrañosos. Los efectos de estas fenetilaminas —especialmente de la tiramina— pueden llegar a ser graves en pacientes tratados con IMAO: la tiramina no se metaboliza ni a nivel intestinal ni hepático, por lo que pueden producirse episodios hipertensivos. Sería por tanto conveniente, en estos pacientes, el cuidado en el empleo de ciertas drogas ricas en tiramina y sustancias relacionadas (ej.: flores de retama negra) o incluso de ciertas hortalizas (aguacate, coles, pepino, espinacas) y de algunos alimentos elaborados (quesos).

isoquinolonas, de isoquinoleínas o de tetrahydroisoquinoleínas, parece ser que, en la mayoría de los casos, estos compuestos se forman (secundariamente) por oxidación de las benciltetrahydroisoquinoleínas.

2. Benciltetrahydroisoquinoleínas (ver cuadros págs. 884-885)

Caracterizado por un encadenamiento $C_6C_2-N-C_2C_6$, es el subgrupo más importante tanto numéricamente (se han descrito más de 2.000 compuestos), como por su variedad estructural y su riqueza en posibilidades farmacológicas. Es un segundo aminoácido, tirosina, el que reacciona con la arilalquilamina para formar el encadenamiento básico. Los diferentes alcaloides de este subgrupo son característicos de un cierto número de familias del orden de las Magnoliales (*sensu* Cronquist), de las Laurales o de las Papaverales (Annonaceae, Magnoliaceae, Lauraceae, Monimiaceae, Papaveraceae, Fumariaceae, etc.). Igualmente se encuentran presentes en diversas familias de las Ranunculales (Berberidaceae, Menispermaceae, Ranunculaceae, etc.) así como, más esporádicamente, en otras familias (Euphorbiaceae, Fabaceae).

3. Fenetilisoquinoleínas

Aquí, igual que en el caso anterior, es una segunda molécula de aminoácido aromático la que participa en la elaboración de un encadenamiento $C_6C_2-N-C_3C_6$ esta vez bajo la forma de un ácido fenilpropanoico (ej.: un ácido cinámico). Homólogos de los precedentes —fenetilisoquinoleínas, bisfenetilisoquinoleínas, homoaporfina, homomorfinedienonas, homoeritranos, dibenz [d,f] azecinas— o reagrupados en tropolonas (cf. : cólchico), son compuestos bastante específicos de las Liliaceae (*Androcymbium*, *Bulbocodium*, [*Colchicum*], *Gloriosa*, *Kreysigia*, [*Schelhammera*], etc.).

4. Alcaloides de las Amaryllidaceae

En este caso, también son necesarias dos moléculas de aminoácidos aromáticos para la formación de los alcaloides, pero una de las dos pierde un átomo de carbono para formar un encadenamiento $C_6C_2-N-C_1C_6$ que solo existe en esta familia botánica (*Clivia*, *Crinum*, *Galanthus*, *Haemanthus*, *Leucojum*, *Sprekelia*, *Sternbergia*, etc.).

5. Alcaloides isoquinolein-monoterpénicos

Estos compuestos incorporan una unidad monoterpénica, el secologanósido, según un proceso que les relaciona con los alcaloides indol-monoterpénicos; estas estructuras se encuentran en ciertas especies de Rubiaceae, familia conocida por otra parte por su capacidad para formar, a partir de este secoiridoide, estructuras alcaloídicas muy variadas (ver pág. 998).

El cuadro de la página anterior resume las diferentes posibilidades de formación de alcaloides a partir de la fenilalanina o de la tirosina.

Fenetilaminas

1. Introducción	869
2. Drogas con fenetilaminas	870
efedras	870
cata	873
3. Bibliografía	875

1. INTRODUCCIÓN

Las fenetilaminas se encuentran en numerosos vegetales. Algunas son específicas (efedrina, mescalina, catinona) y poseen marcadas propiedades farmacológicas, otras son productos normales del metabolismo de aminoácidos aromáticos: tiramina, feniletilamina. Aunque la concentración de estos productos de descarboxilación en las plantas alimenticias o medicinales es generalmente demasiado baja para inducir manifestaciones fatales, a veces es suficiente para desempeñar un papel en la aparición de episodios migrañosos. Los efectos de estas fenetilaminas —especialmente de la tiramina— pueden llegar a ser graves en pacientes tratados con IMAO: la tiramina no se metaboliza ni a nivel intestinal ni hepático, por lo que pueden producirse episodios hipertensivos. Sería por tanto conveniente, en estos pacientes, el cuidado en el empleo de ciertas drogas ricas en tiramina y sustancias relacionadas (ej.: flores de retama negra) o incluso de ciertas hortalizas (aguacate, coles, pepino, espinacas) y de algunos alimentos elaborados (quesos).

2. DROGAS CON FENETILAMINAS

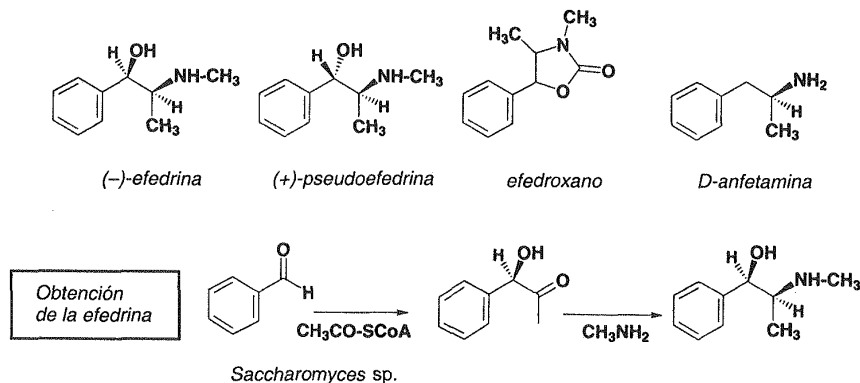
● EFEDRAS, *Ephedra* spp., Ephedraceae

Aunque la efedrina es objeto de monografía en la 3ª edición de la Farmacopea europea, la efedra no figura en la misma desde hace tiempo: únicamente la efedrina, sintética, conserva algunas aplicaciones.

Las plantas. Las efedras son subarborescentes dioicas con ramas delgadas, angulosas y estriadas. Sus hojas se reducen a escamas membranosas. Las flores femeninas, reducidas a los óvulos, se encuentran rodeadas de brácteas rojas y carnosas en su madurez. Las flores masculinas se encuentran agrupadas en amentos amarillentos.

Las especies que contienen cantidades importantes de alcaloides, son en su mayoría asiáticas: *E. equisetina*, Bunge y *E. sinica* Stapf de China, *E. intermedia* Schrenk & C.A. Meyer y *E. gerardiana* Wal. ex Stapf de la India y Pakistán. Una decena de especies se encuentran en América del Norte: es el caso del té de los Mormones, *E. nevadensis* S. Watson. En Europa, el género se encuentra poco representado (*E. major* Host., *E. procera* Fisch. & C.A. Meyer, *E. campylopoda* C.A. Meyer y también *E. distachya* L. del litoral atlántico [uvas de mar]) y con excepción de *E. major*, la mayoría de estas especies, así como las norteamericanas poseen un contenido en alcaloides despreciable o nulo.

Composición química. Aunque se hayan identificado en la droga flavonoides y proantocianidol, los compuestos más interesantes son las sustancias nitrogenadas –protoalcaloides–. Son derivados de tipo fenetilamina y su contenido, que varía según la especie, puede sobrepasar el 2%. El constituyente mayoritario es casi siempre la (–)-efedrina que representa entre el 40-90% de los alcaloides totales. Esta (–)-efedrina –se trata de la (1*R*,2*S*)-1-fenil-2-metilamino-propan-1-ol– va acompañada por la (+)-pseudoefedrina (de configuración 1*S*,2*S*) así como por los derivados *nor* y



N,N-dimetil correspondientes. Todas las efedras orientales contienen alcaloides, pero su proporción varía ampliamente según la especie: *E. sinica* (1-3%), *E. equisetina* (2,2%), *E. monosperma* (2,8%), *E. intermedia* (1,1-1,6%). La efedrina normalmente es la mayoritaria excepto en *E. intermedia* donde predomina la pseudoefedrina. La droga contiene igualmente cantidades muy bajas de derivados ciclados: 5-feniloxazolidinas y efedroxano (una 3,4-dimetil-5-feniloxazolidona). Las ramas de efedra contienen igualmente pequeñas cantidades de un alcaloide derivado de la espermidina, la orantina, cuya estructura es muy semejante a la de los derivados macrocíclicos descritos en los órganos subterráneos de ciertas especies del género.

Las raíces de algunas especies contienen un derivado imidazólico (la feruloilhistamina), macrociclos alcaloídicos derivados de la espermina (las efedradinas A-D) y flavonoides dímeros: bisflavonoles (mahuaninas) y flavano-flavonoles.

Acción farmacológica. La efedrina es un simpaticomimético indirecto. Muy próxima estructuralmente a la adrenalina, induce la liberación de catecolaminas endógenas a partir de las fibras simpáticas postganglionares. Estimula el automatismo cardíaco y ejerce una actividad inotropa positiva; acelera los movimientos respiratorios aumentando su intensidad; es broncodilatadora y estimulante del centro respiratorio bulbar; disminuye la capacidad contráctil de la vesícula. Se degrada con dificultad, puede emplearse por vía oral y su actividad es de mayor duración que la de la adrenalina. Se absorbe fácilmente y al ser fuertemente lipófila atraviesa la barrera hematoencefálica y, al liberar mediadores a nivel central, induce efectos psicoestimulantes tipo anfetamina: estimula la atención y capacidad de concentración, disminuye la sensación de fatiga y la necesidad de sueño, etc. La administración de dosis elevadas puede producir cefaleas, angustia, temblores e insomnio, trastornos psicóticos, enrojecimiento de la cara, náuseas, taquicardia y dolores precordiales, sudores, retención urinaria, etc.

El efedroxano y la (+)-pseudoefedrina se han revelado, experimentalmente, como antiinflamatorios.

Empleos de las efedras. Las efedras no figuran en la lista de plantas contempladas en el anexo de la *Note Explicative* de 1998 sobre medicamentos a base de plantas. Sus empleos, en Francia, son muy reducidos. En Alemania, *E. sinica* se puede utilizar, por vía oral, únicamente en periodos cortos de tiempo. En Oriente, la droga se ha utilizado desde hace aproximadamente 5 milenios. El *mahuang*, ramas de *E. sinica*, *E. intermedia* y *E. equisetina* es oficial en la República Popular China donde se utiliza como antiasmático, diurético y diaforético. La Farmacopea china también describe el *mahuanggen* (raíces de efedras), como reputada droga antisudorífica y la utiliza como tal.

En los Estados Unidos, las efedras y la efedrina se presentan desde hace algunos años como productos capaces de favorecer la pérdida de peso en virtud de una posible actividad estimulante sobre la combustión de las grasas. En este mismo país, las propiedades simpaticomiméticas de la efedrina han inducido a algunos autores a proponer la comercialización de diferentes productos que se presentan más o menos explícitamente en diversas redes comerciales, como «euforizantes» (ej.: «*herbal ecstasy*», «*Xphoria*», etc.). Por otra parte es posible transformar químicamente la efedrina en metcatinona y en metanfetamina, dos productos ilegales. Esto naturalmente ha induci-

do a algunos estados de los Estados Unidos a imponer una legislación restrictiva. La multiplicación en la oferta de productos a base de *mahuang* y/o efedrina ha producido un aumento en la aparición de efectos secundarios de gravedad variable por lo que, en 1997, la FDA ha propuesto que se adopten reglas precisas para el etiquetado de los complementos alimenticios a base de efedras: precauciones contra el empleo prolongado y contra asociaciones con productos como la cafeína, limitación de las alegaciones, información sobre los efectos secundarios, etc. Las recomendaciones de utilización proporcionadas con estos complementos alimenticios debe inducir a consumos unitarios inferiores a 8 mg y tomas acumuladas menores de 24 mg/24 horas.

Obtención de la efedrina. Aunque la efedrina puede extraerse de las efedras, también se puede sintetizar fácilmente. La primera fase de la síntesis consiste en una conversión biológica del benzaldehído en (*R*)-1-fenil-1-hidroxi-2-propanona (= L-fenilacetilcarbinol) por una levadura (*Saccharomyces* sp.). El carbinol se trata seguidamente con metilamina.

Empleos de la efedrina. El clorhidrato de efedrina ha sido durante mucho tiempo utilizado en el tratamiento del asma con disnea paroxística. Sus múltiples acciones, sus numerosas contraindicaciones (IMAO, insuficiencia coronaria, hipertensión arterial, glaucoma de ángulo estrecho, hipertiroidismo), sus interacciones medicamentosas (IMAO, guanitidina, simpaticomiméticos indirectos), las necesarias precauciones de uso (hipertrofia prostática, insuficiencia cardíaca, diabetes), los posibles efectos indeseables (taquicardia, cefaleas, sudores, agitación, insomnio, ansiedad), así como la desaparición de sus efectos por la repetición de la dosificación a corto plazo (taquifilaxia) han inducido al abandono casi total del uso de esta molécula como broncodilatador y analéptico. A pesar de ello, todavía se encuentra disponible en Francia y para esta indicación, sobre todo en forma de asociaciones (teofilina, cafeína, etc.).

La efedrina se utiliza por sus propiedades vasoconstrictoras en la formulación de disoluciones para pulverización o instilación nasal, propuestas en el tratamiento tópico antiséptico y vasoconstrictor de estados congestivos agudos producidos en rinitis, sinusitis y rinofaringitis. Estas disoluciones que todavía están disponibles no se deben utilizar en niños menores de tres años (riesgo de aparición de fenómenos de estimulación central; están también contraindicadas en caso de glaucoma de ángulo cerrado y en tratamientos con IMAO. Así mismo los hipertensos y afectados de riesgos coronarios deberán ser prudentes. Es necesario no utilizar estas disoluciones de forma crónica ya que pueden inducir rinitis yatrogénicas.

La efedrina también forma parte de la formulación de jarabes y otras formas farmacéuticas destinadas al tratamiento sintomático de toses improductivas. Marginalmente, también se encuentra en preparaciones para el tratamiento local de inflamaciones de oído. Hay que señalar finalmente que esta fenetilamina puede dar positivas las reacciones de control antidopaje.

Empleos de la pseudoefedrina. El clorhidrato de pseudoefedrina, solo o asociado (a clorfenamina, ibuprofeno, paracetamol o triprolidina) forma parte de la composición de formas farmacéuticas destinadas al tratamiento sintomático de la congestión e

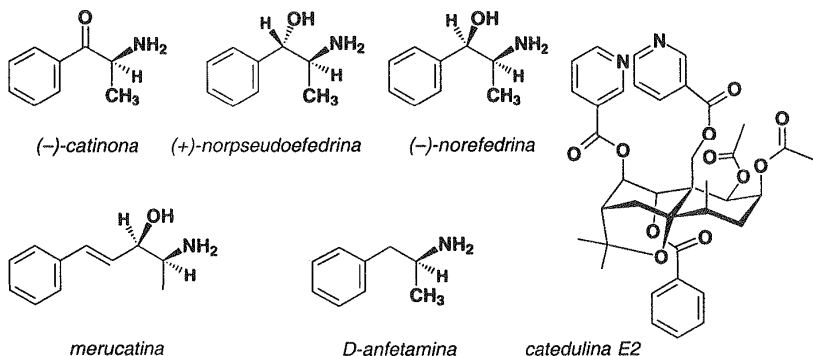
hipersecreción nasal (rinorrea, obstrucción nasal debida a corizas, etc.). Estos productos están contraindicados en niños y en tratamientos con IMAO. Se debe evitar en embarazo y lactancia. Se utilizan con precaución en hipertensión y en trastornos de la micción. La pseudoefedrina, poco tóxica, puede producir sequedad de boca, insomnio, sudoración y ansiedad. La aparición de taquicardia exige la interrupción del tratamiento. El sulfato de pseudoefedrina se utiliza con las mismas indicaciones. La pseudoefedrina, así como su estereoisómero, puede dar positiva las reacciones de control antidopaje.

Otros compuestos. Asociaciones del mismo tipo que las anteriores utilizan un análogo sintético de los protoalcaloides: la norefedrina (o fenilpropanolamina).

● **CATA**, *Catha edulis* (Vahl) Forssk. ex Endl., Celastraceae

La cata (o cath, chat, jat, tschatt, etc.) es un arbusto cuyo tamaño, pequeño en zonas áridas (1-2 m), puede alcanzar en las tropicales hasta 10 m. Las hojas, muy polimorfas, son persistentes. Denominado así mismo té de los Abisinios, es originario del cuerno de África (pero algunos piensan que es originario del Yemen). Normalmente se reproduce por vía vegetativa y se cultiva en el sudeste de la península arábiga (Ta'izz, Yemen), en Somalia, Sudán, Etiopía (Harrar) hasta Kenia (distrito de Meru) y Madagascar. Las hojas de las extremidades de las ramas se recolectan por la mañana y se embalan cuidadosamente (hojas de banano, papel húmedo, plástico) para evitar el desecado y que se marchiten.

Composición química. Químicamente, las hojas contienen flavonoides, aceite esencial, poliésteres complejos de dihidroagarofuranos polihidroxilados (catedulinas) y arilalquilaminas (cataminas) responsables de la actividad de la droga. En la hoja joven y fresca, el constituyente mayoritario es la catinona, es decir la (*S*)- α -aminopropiofenona. En la droga desecada y en las hojas viejas, esta (*-*)-catinona se convierte por reducción en una mezcla 80-20 de (*S,S*)-(+)-norpseudoefedrina y (*R,S*)-(*-*) norefedrina. La droga



fresca proveniente del norte de Kenia contiene así mismo homólogos en C₆-C₄ de estas fenilpropilaminas: (*R,S*)-(+)-merucatina, (*S*)(+)-merucatinona, (*S,S*)-(-)-pseudomerucatina. El contenido en fenilpropilaminas, máximo en las hojas en desarrollo, parece que depende del origen geográfico: el contenido en catinona varía de 9 a 330 mg/100 g según el lugar de recolección. En el caso de la norefedrina y de la norpseudofedrina también se han observado variaciones muy importantes.

Las catedulinas (K₁, K₂, K₅, ... E₁₋₆, etc.) son moléculas complejas cuya estructura varía en función del origen geográfico de la droga. Su masa molecular se encuentra comprendida, según la naturaleza de los ácidos que esterifican el sesquiterpeno polihidroxilado, entre 600 y 1.200. Estructuralmente están muy relacionados con los compuestos de comportamiento alcaloídico de los boneteros y en algunas especies de *Maytenus*.

Acción farmacológica – toxicidad. Farmacológicamente, la (-)-catinona posee una actividad totalmente comparable a la de la D-anfetamina: anorexígena, hipertermizante, estimulante de la respiración, midriática, hipertensiva, inductora de arritmias y taquicardia, etc. Esta amina induce la liberación de catecolaminas a partir de sus lugares de almacenamiento. Los efectos sobre el sistema nervioso central dependen parcialmente del ambiente que rodea al sujeto; van marcados sobre todo por una sensación subjetiva y euforizante de aumento de energía, bienestar, confianza en sí mismo, agudeza intelectual y creatividad de ideas. Objetivamente, se puede apreciar cierta euforia en sujetos locuaces e hiperactivos. Posteriormente pueden aparecer efectos indeseables: insomnios, nerviosismo, pesadillas. Excepcionalmente, la cata puede inducir psicosis tóxica, que se debe sin duda a la potencialización de una situación prepsicótica. En este caso se observa disminución de la capacidad de reacción o incluso una sintomatología esquizofrénica o paranoide.

El consumo de cata induce una dependencia psíquica moderada pero frecuente –su utilización se vuelve compulsiva–. Sin embargo, no induce ni dependencia física ni tolerancia (al menos en los efectos centrales) aunque a veces se puede apreciar un síndrome de abstinencia en los consumidores habituales de dosis elevadas. La presencia de taninos en la droga es la causa, en parte, del estreñimiento observado en los consumidores habituales.

Utilización de la cata. Las hojas frescas –se venden en las 24 horas que siguen a su recolección– constituyen una droga masticatoria conocida y utilizada por sus propiedades estimulantes. En algunos países (Yemen), la utilización de la cata constituye una práctica cultural muy antigua que acompaña diferentes acontecimientos de la vida social y contribuye a estrechar lazos sociales. En otros países, el consumo va encaminado principalmente hacia la obtención de los efectos farmacológicos de los alcaloides (se utiliza como quita hambre y/o para reducir la sensación de fatiga, etc.).

Tradicionalmente, las hojas (50-200 g) se mastican una a una, se conservan durante un tiempo en la boca, y normalmente se escupen.

A principios de este decenio, Brenneisen y ElSohly estimaban que el número de consumidores diarios de hojas de cata oscilaba entre 2 y 8 millones (noreste de África, Yemen). Su utilización, oficialmente prohibida en algunos países (ej.: Arabia Saudita,

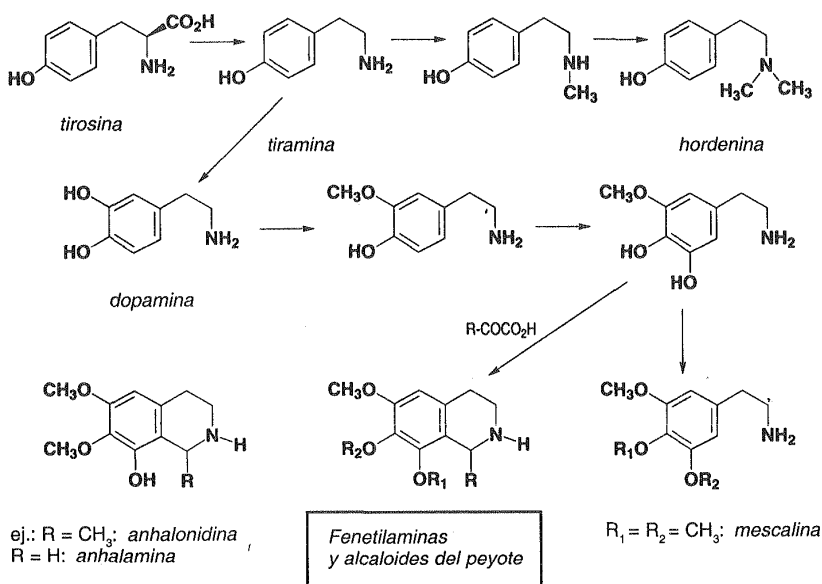
Sudán, Somalia), se tolera más o menos en otros. Permitido en el Yemen por las autoridades, que por otra parte prohíben el alcohol, se consume diariamente por parte de un 50% de los hombres adultos. Cultivada sin restricciones en Etiopía, contribuye de manera muy importante a la economía nacional: ampliamente consumida, se exporta a Djibouti, donde un 90% de los hombres y un 10% de las mujeres la consumen de forma regular u ocasional. Desde hace algunos años, la cata es objeto de una exportación aérea limitada hacia las grandes metrópolis occidentales, destinada sobre todo a las comunidades de emigrantes.

La utilización de la droga produce, en la medida en la que ha desbordado su encuadre en las tradiciones socio-culturales, importantes problemas socioeconómicos que se deben tanto a la malnutrición que puede acarrear su masticación (y a sus consecuencias en términos de salud pública) como a la inducción de comportamientos provocados por la exigencia de la búsqueda del producto (desintegración familiar, absentismo, etc.). Sin olvidar el impacto sobre la actividad agrícola (mayor rentabilidad de este cultivo en relación con cultivos productores de víveres).

La catinona figura en la lista de sustancias cuya producción, comercialización y empleo se encuentran prohibidos (cf. Orden del 10 de Septiembre de 1992 y textos anteriores, *J.O. Rép. fr.*, 20-09-1992, pág.13039 sq.).

3. BIBLIOGRAFÍA

- Betz, J.M., Gay, M.L., Mossoba, M.M., Adams, S. et Portz, B.S. (1997). Chiral Gas Chromatographic Determination of Ephedrine-type Alkaloids in Dietary Supplements Containing *Má Huáng*, *J. AOAC Int.*, **80**, 303-315.
- Brenneisen, R. et ElSohly, M.A. (1992). Socio-economic Poisons : Khat, the Natural Amphetamine, in «Phytochemical Resources for Medicine and Agriculture», (Higg, H.N. et Seigler, D., eds.), p. 97-116, Plenum Press, New York.
- Griffiths, P., Gossop, M., Wickenden, S., Dunworth, J., Hanis, K. et Lloyd, C. (1997). A Transcultural Pattern of Drug Use : Qat (Khat) in the UK, *Br. J. Psychiatry*, **170**, 281-284.
- Kalix, P. (1991). The Pharmacology of Psychoactive Alkaloids from *Ephedra* and *Catha*, *J. Ethnopharmacol.*, **32**, 201-208.
- LeBelle, M.J., Savard, C., Dawson, B.A., Black, D.B., Katyal, L.K., Zrcek, F. et By, A.W. (1995). Chiral Identification and Determination of Ephedrine, Pseudoephedrine, Methamphetamine and Metecathinone by Gas Chromatography and Nuclear Magnetic Resonance, *Forensic Sci. Int.*, **71**, 215-223.
- Ripani, L., Schiavone, S. et Garofano, L. (1996). GC/MS Identification of *Catha edulis* Stimulant-active Principles, *Forensic Sci. Int.*, **78**, 39-46.
- Rogers, P.L., Shin, H.S. et Wang, B. (1997). Biotransformation for L-Ephedrine Production, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, **56**, 33-59.



Se manifiesta especialmente una distorsión en la percepción de formas, intensificación de colores, alucinaciones auditivas, alargamiento en la percepción temporal; la intensidad y la naturaleza de los efectos depende del intelecto y entorno del individuo (por ejemplo de su sensibilidad artística). Los síntomas físicos que acompañan la experiencia alucinógena son midriasis, taquicardia, bradipnea, sensación de variación en la temperatura, náuseas y a veces agitación y ansiedad. A dosis elevadas se puede producir disminución de la memoria, encefalopatías hipertensivas, hemorragias intracraneales. En la actualidad no existe ninguna indicación terapéutica para este psicodisléptico que ha sido ensayado en psiquiatría y figura en la actualidad en la lista de sustancias cuya producción, comercialización y empleo están prohibidos.

BIBLIOGRAFÍA

Gennaro, M.C., Giannini, E., Giacosa, D. et Siccardi, D. (1996). Determination of Mescaline in Hallucinogenic Cactaceae by Ion-interaction HPLC, *Analyt. Letters*, **29**, 2399-2409.

* Efectos idénticos se observan como consecuencia del consumo de un brebaje (la cimora, preparado a partir de un cactus «cirio», el cactus de San Pedro o *aguacolla*, *Echinopsis pachanoi* (Britton & Rose) Friedrich & Rowley (= *Trichocereus pachanoi* Britton y Rose), tradicionalmente empleado en los Andes (Perú, Bolivia). Muchas otras Cactaceae contienen sustancias nitrogenadas alucinógenas (*Carnegiea*, *Coryphantha*, *Gymnocactus*, etc.).

Alcaloides isoquinoleínicos

☆ benciltetrahidroisoquinoleínas

I.	Introducción: acoplamiento oxidativo	880
II.	Bencilisoquinoleínas	882
	1. Origen biosintético	882
	2. Papaverina	883
III.	Bisbenciltetrahidroisoquinoleínas	887
	1. Generalidades	887
	2. Curares	889
	3. Otros curarizantes de origen natural	894
	4. Bibliografía	896
IV.	Aporfinoides	897
	1. Origen biosintético	898
	2. Apomorfina	899
	3. Boldo	900
	4. Bibliografía	901
V.	Protoberberinas y derivados	903
	1. Generalidades	903
	2. Drogas con protoberberinas y alcaloides derivados	904
	hidrastis	904
	fumaria	905
	celidonia	906
	sanguinaria	907
	amapola de California	908
	amapola	909
	3. Otras drogas con alcaloides isoquinoleínicos	910
	colombo	910
	drogas de la Farmacopea china	910
	4. Bibliografía	912

VI. Morfinanos	915
1. Introducción-Origen biosintético	915
2. Adormidera - Opio	916
A. La planta	919
B. Producción	921
C. Características de las drogas	922
D. Opio	923
composición química	923
ensayos	925
E. Acción farmacológica	926
F. Extracción de los alcaloides	928
G. Empleos	929
opio	929
morfina	929
codeína	932
otros alcaloides	933
H. Alcaloides hemisintéticos y sintéticos	934
3. Bibliografía	937

I. Introducción

Los alcaloides derivados de la 1-bencilisoquinoleína son únicamente sobrepasados, en cuanto a su diversidad estructural, por los alcaloides indolmonoterpénicos: las dos tablas de las pág. 884-885 muestran una visión de conjunto de los principales esqueletos encontrados y de su filiación biogenética a partir de un precursor común.

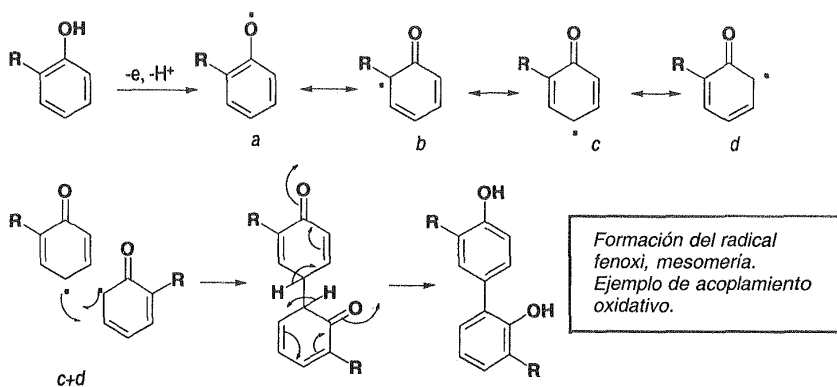
Acoplamiento oxidativo

Esta diversidad estructural va unida a la posibilidad que poseen estas moléculas fenólicas de participar en diversas reacciones y, en particular, en las reacciones de acoplamiento *vía* radicales: este es el acoplamiento oxidativo clásico de fenoles. El radical fenoxi formado por la oxidación del ion fenato, estabilizado por resonancia, es muy reactivo: según que el acoplamiento implique al radical fenoxi y a sus formas mesómeras o únicamente a estas últimas, su resultado será la formación de un enlace bifenileter de tipo Ar-O-Ar, o a un enlace carbono-carbono bifenílico: HO-Ar-Ar-OH.

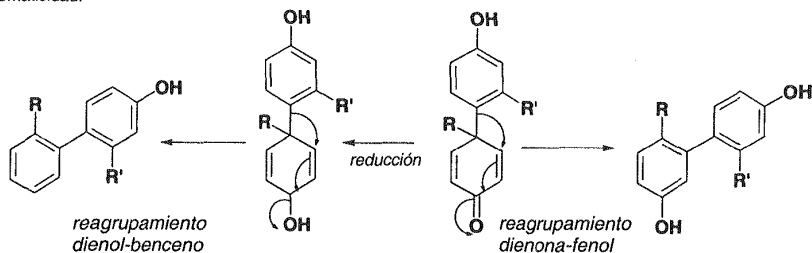
Aunque el acoplamiento generalmente es intramolecular como en el caso de la biosíntesis de la morfina, los aporfinoides o las cularinas, puede ser también intermolecular: lo que explica la formación de los alcaloides bisbenciltetrahidroisoquinoleínicos o la de los alcaloides binarios aporfina-benciltetrahidroisoquinoleínicos. Estas reacciones

de acoplamiento van generalmente seguidas por un retorno hacia la aromaticidad de la estructura (ver: aporfinas). En algunos casos esto no se realiza de una manera simple: va seguido de reagrupamientos que pueden inducir nuevas variaciones estructurales más o menos marcadas (ver, entre otros: morfinanos, eritrinanos).

Otras variaciones estructurales se explican por rupturas oxidativas de ciclos seguidos de nuevas ciclaciones (ver: benzofenantridinas, roeadinas).



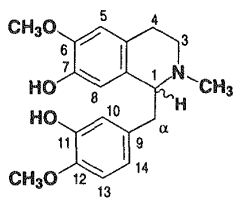
La sustitución en el lugar de acoplamiento por un resto alquílico ocasiona un reagrupamiento: haciéndose posible de nuevo la aromaticidad.



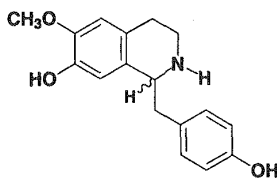
II. Bencilisoquinoleínas simples

La casi totalidad de estas moléculas simples son derivados 1,2,3,4-tetrahidrogenados: benciltetrahidroisoquinoleínas. En casos excepcionales, como en el de la papaverina, estas moléculas son aromáticas. Casi todas ellas se encuentran, por motivos biogénéticos, sustituidas en las posiciones 6 y 7 del núcleo isoquinoleínico y poseen uno, dos o tres sustituyentes en el núcleo bencílico: los derivados más frecuentes son derivados del tipo de la coclaurina (12-monosustituídos) y del tipo de la reticulina (11,12 disustituídos). Se conocen algunos productos sustituidos en C-10 (que sin duda son catabolitos de otras isoquinoleínas). En la medida en que son precursoras de los demás alcaloides isoquinoleínicos, estas benciltetrahidroisoquinoleínas se encuentran en la casi totalidad de los vegetales capaces de elaborar estructuras isoquinoleínicas más complejas.

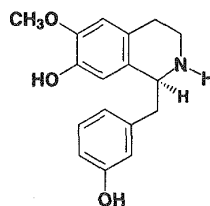
Potencialmente, algunas de ellas poseen propiedades farmacológicas interesantes: éste es el caso de la higenamina de *Annona squamosa* L. y de *Aconitum japonicum* Thumb., estimulante del miocardio.



(+)- y (-) reticulinas



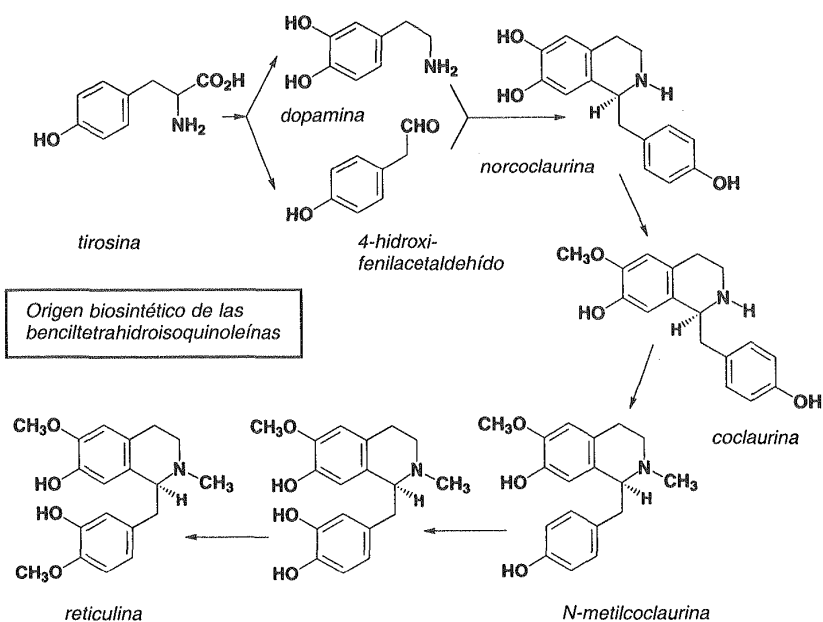
(+) y (-) coclaurinas



(-)-norcanelillina

1. ORIGEN BIOSINTÉTICO

Moléculas bisagra del metabolismo de los alcaloides isoquinoleínicos, las benciltetrahidroisoquinoleínas se forman a través de una condensación de tipo Mannich entre dos metabolitos de la fenilalanina: durante mucho tiempo se ha creído que la condensación de la dopamina y del ácido 3,4-dihidroxi-fenilpirúvico, conducía, *vía* norlaudanosolina, a la reticulina, centro del metabolismo de los alcaloides isoquinoleínicos. Efectivamente, la utilización de precursores marcados y de cultivos celulares, ha demostrado que los auténticos precursores son la dopamina por un lado y el 4-hidroxifenilacetaldéhid por otro. La condensación de estas dos moléculas conduce a la (*S*)-norcoclaurina que seguidamente se metila sobre el fenol en C-6 ([*S*]-coclaurina) y posteriormente sobre el nitrógeno ([*S*]-*N*-metilcoclaurina) antes de ser hidroxilada sobre el carbono C-11 e, *in fine*, metilada sobre el fenol en C-12 para formar la (*S*)-reticulina.

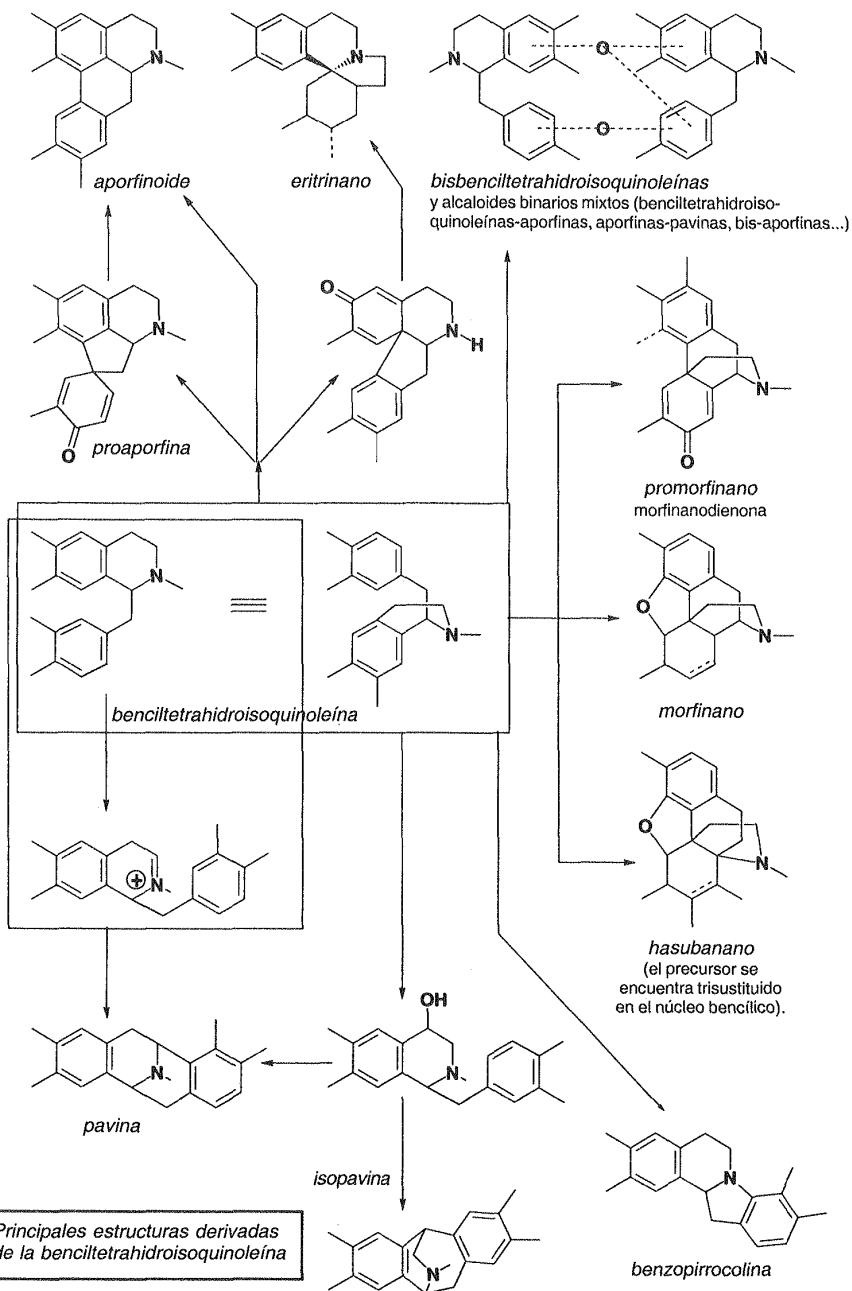


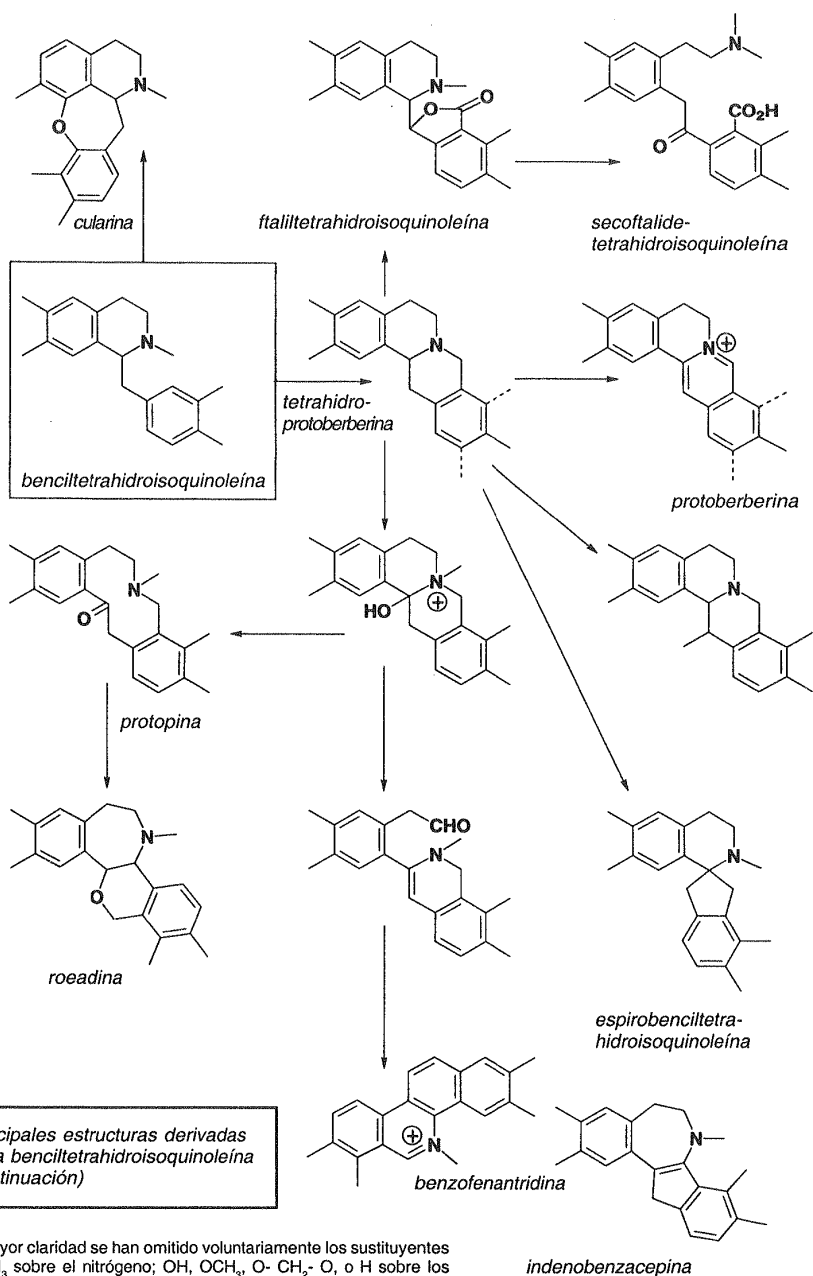
Únicamente un alcaloide de este grupo se utiliza actualmente en terapéutica, la papaverina. Aunque se encuentra en el opio y en los diferentes órganos de la adormidera, este alcaloide sencillo se obtiene en la práctica por síntesis total.

2. PAPAVERINA

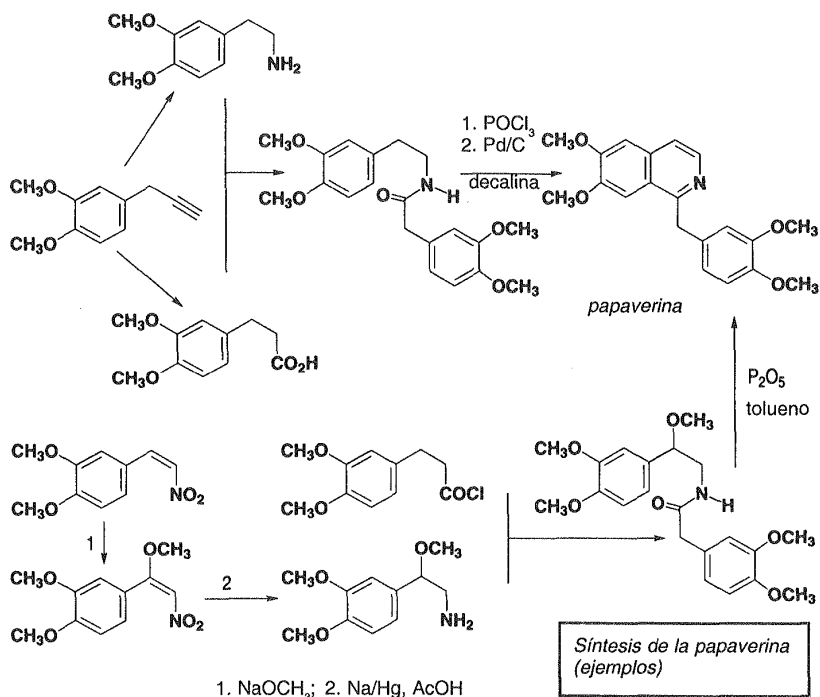
Obtención. Se han descrito numerosos métodos de síntesis para este alcaloide. El más sencillo de ellos se basa en la condensación de la homoveratrilamina con el ácido homoverátrico seguida de una condensación según Bischler-Napieralski (POCl_3) y de una aromatización del producto de ciclación (Pd/tetralina). Las dos materias primas se preparan por clorometilación del veratrol, pasándolo a homoveratronitrilo, el cual da lugar tanto al ácido como a la amina. Una variante de este método utiliza el dimetoxiestireno sobre el que se adiciona una molécula de metanol. Después de reducción y condensación con el cloruro del ácido homoverátrico, la papaverina se obtiene directamente por ciclación en presencia de anhídrido fosfórico. También existen vías de acceso «biomiméticas».

Acción farmacológica. Prácticamente inactiva sobre el sistema nervioso central, esta molécula es un espasmolítico musculotrópico que relaja las fibras lisas musculares, especialmente a nivel de los vasos cerebrales, pulmonares y periféricos (vasodilatador), pero también a nivel bronquial, intestinal, uretral y biliar. La actividad espasmolítica es





más intensa si existe precedentemente un estado espástico. La papaverina actúa así mismo a nivel cardíaco, deprimiendo la conductividad y excitabilidad, alargando el periodo refractario y aumentando el flujo coronario. Su actividad se encuentra ligada a su capacidad de inhibir la fosfodiesterasa que hidroliza el AMPc y de disminuir el calcio intracelular (por inhibir su entrada en la célula o por aumentar su captación por el retículo).



Empleos. Aunque no existe unanimidad sobre su interés clínico real, al menos como «vasodilatador y anti-ischémico» en el tratamiento preventivo o curativo de la insuficiencia circulatoria cerebral, esto no impide que la papaverina se utilice ampliamente. Además de estar indicada como espasmolítica musculotrópica (disoluciones inyectables al 4%) lo está en el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente de arteriopatías obliterantes de los miembros inferiores (estadio II), se propone: 1° para mejorar algunos síntomas del déficit intelectual patológico de los ancianos (trastornos de atención, memoria, etc.); 2° en las manifestaciones isquémicas del campo oftalmológico. También se utiliza para la sensación de aturdimiento de los ancianos y en el tratamiento de accidentes vasculares cerebrales constituidos (*cf.* notas, pág. 1011). Está contraindicada en casos de hipertensión intracraneal, en síndromes parkinsonianos y en trastornos de la conductividad intracardiaca, esta droga no produce hipotensión y

raramente induce efectos secundarios, (posibilidad de taquicardia, estreñimiento, modificación de transaminasas, fosfatasas y de la bilirrubinemia). Para la utilización en los casos anteriormente mencionados, la papaverina en ocasiones va asociada a otras moléculas (ej.: butalamina). Este alcaloide forma parte también de asociaciones propuestas para el tratamiento de trastornos de fragilidad capilar (asociaciones con la esperidina metil chalcona, el ácido ascórbico, el etoxazorrutósido, etc., pág. 322). Como antiespasmódico, forma parte de la formulación de especialidades propuestas para el tratamiento sintomático de colopatías funcionales, especialmente meteorismo y diarrea.

III. Bisbenciltetrahidroisoquinoleínas

1. GENERALIDADES

Las bisbenciltetrahidroisoquinoleínas y los «dímeros» aporfina-benciltetrahidroisoquinoleínicos representan más de 400 moléculas repartidas en una decena de familias, principalmente en Menispermaceae (*Abuta*, *Albertisia*, *Cocculus*, *Stephania*, *Tiliacora*, etc., alrededor de 25 géneros en total), Ranunculaceae (*Thalictrum*), Berberidaceae (*Berberis*, *Mahonia*) y también en Monimiaceae (*Daphnandra*), Annonaceae (*Phaeanthus*, *Popowia*, *Pseudoxandra*, *Uvaria*, etc.) o Lauraceae.

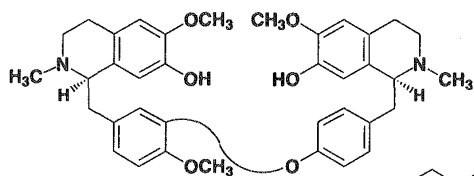
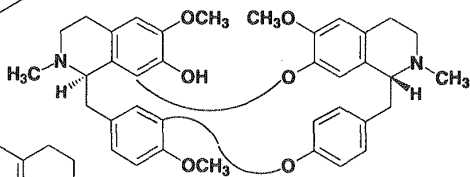
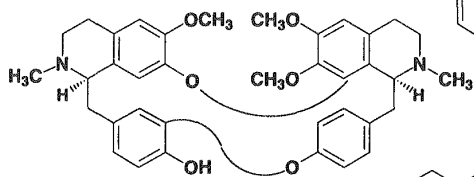
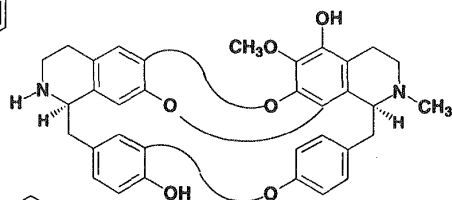
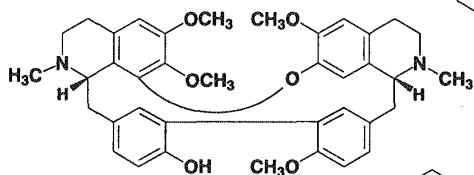
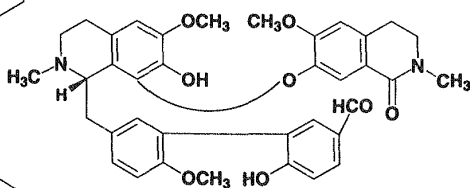
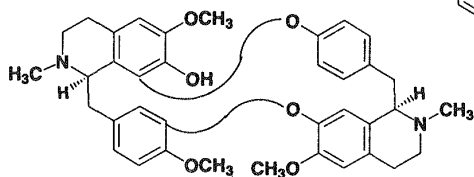
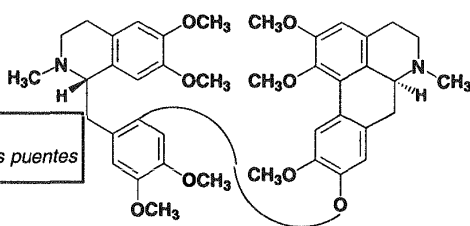
Se distinguen unas treinta clases de compuestos:

- según que el «dímero» sea de tipo «cabeza-cola» o bien «cola-cola» (i.e. según que el enlace se establezca entre el núcleo bencílico de una mitad y el núcleo bencénico de la tetrahidroisoquinoleína de la otra mitad o que este enlace se establezca entre los dos núcleos bencílicos);
- según el número de puentes (mono-, di- o con tres puentes);
- según que el enlace entre las dos partes de la molécula sea de tipo bifenílico o de tipo éter;
- según el tipo de sustitución.

La presencia de dos centros asimétricos (en C-1 y C-1') aumenta por otra parte, la complejidad de estas moléculas.

Casi todas las bisbenciltetrahidroisoquinoleínas conocidas provienen del acoplamiento oxidativo intermolecular de dos unidades de tipo coclaurina (o *N*-metilcoclaurina); excepcionalmente, se trata de bis-reticulinas (*Hernandia*).

El interés farmacológico de estas moléculas es limitado: aunque algunas poseen un interés terapéutico potencial, ninguna se encuentra actualmente comercializada en Europa. Se pueden destacar las propiedades antitumorales de la tetrandrina (leucemias), la actividad antituberculosa de la cefarantina y la antimalárica de la picnamina o de la nortiliacorinina A. Diversas moléculas de este grupo son hipotensoras (ej.: pendulina).

*taligrisina**limacina**oxiacantina**5'-hidroxiapatelina**funiferina**seco-antioquina**curina**talicarpina**

Bisbenziltetrahidroisoquinolinas:
ejemplos de estructuras con uno, dos y tres puentes

* la talicarpina es un «dímero benzil-
tetrahidroisoquinolínico-aporfínico»

Algunas son activas a nivel de la placa motora: su acción curarizante se continúa empleando, aunque los productos que se comercializan actualmente son derivados hemisintéticos o sintéticos.

2. CURARES

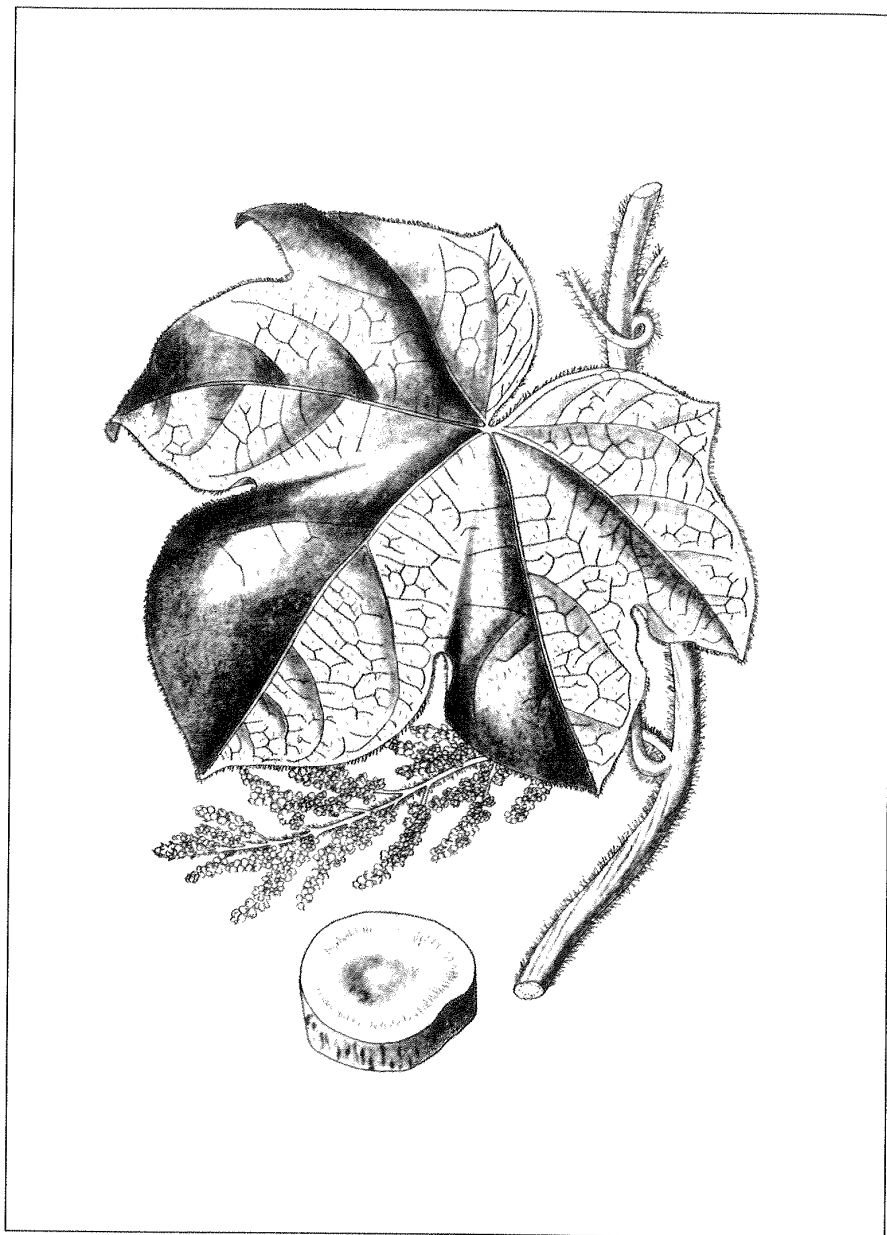
La palabra curare, transcripción fonética de una palabra caribeña de origen guayanés *ourari*, es un término general que se aplica a un gran número de productos complejos, de diferentes orígenes botánicos y geográficos pero que presentan idénticas actividades farmacológicas. Los Indios de América del Sur utilizaban estas preparaciones para untar las puntas de las flechillas destinadas a ser propulsadas por medio de una cerbatana o, menos frecuentemente, a flechas disparadas por medio de un arco. Para el cazador, el interés de estos curares es múltiple: 1º el efecto es muy rápido, la presa no puede huir; 2º la relajación muscular inducida por el veneno impide a los papagayos, monos pequeños y otras presas agarrarse a las ramas de los grandes árboles: generalmente caen a tierra; 3º la toxicidad del curare se manifiesta únicamente por vía parenteral, la presa así capturada puede consumirse.

Veneno de caza de zonas forestales, los curares no fueron en principio utilizados como venenos de guerra: «rigurosas prescripciones no permiten en ningún caso utilizarlos contra el hombre» (J. VELLARD). Los síntomas de la curarización (rápida parálisis progresiva que origina, al alcanzar el diafragma, la muerte por parada respiratoria sin que en ningún momento se alteren la conciencia ni la sensibilidad del intoxicado) hacen que se distingan de forma muy nítida los curares de los venenos de guerra utilizados corrientemente en América del Sur en la época de la conquista: normalmente constituidos a base del látex de Euphorbiaceae*, que provocaban una muerte especialmente dolorosa y lenta (que ocurría a veces al cabo de varios días). Se puede uno preguntar por qué la «muerte que mata muy abajo» se ha relacionado durante mucho tiempo a los curares, incluso cuando los efectos de los venenos de guerra fueron correctamente descritos a principios del siglo XVI (*i.e.* a la llegada de los españoles a las costas americanas) mientras que los curares, específicos de las zonas profundas de la selva amazónica, no fueron conocidos por exploradores ni misioneros hasta mucho tiempo después...

La acción de los curares sobre la musculatura estriada ha sido objeto de detallados estudios en el siglo XIX (C. BERNARD) cuando su origen botánico continuaba siendo un misterio. Este origen fue difícil de determinar y lo mismo ocurrió con la estructura de los alcaloides, elucidada hace solo unos cincuenta años.

Clasificación de los curares. Durante mucho tiempo y teniendo en cuenta la ausencia de datos sobre su origen botánico, los diferentes curares se clasificaron según la forma de los recipientes donde se conservaban. Así se distinguían:

* Sobre todo el látex del manzanillo, *Hippomane mancenilla* L., así como especies de *Sapium*, *Euphorbia*, *Colliguaja*, *Hura*; algunas Thymelaeaceae también se utilizan como veneno en el noroeste de la Amazonia (*Schoenobiblus peruvianus* Standley).



Jateorrhiza palmata Miers.

- los curares en tubo o tubocurares, provenientes de Brasil y Perú, introducidos en los entrenudos de bambú, destinados a embadurnar flechillas;
- los curares en pote, guardados en potes de arcilla de formas variadas, raros y específicos del alto Orinoco y del alto Amazonas;
- los curares en calabaza introducidos en frutos de diversas Bignoniaceae, originarios de Colombia, Venezuela y Guayana, destinados a untar las flechas.

Se utilizaron además otras clasificaciones: curares preandinos, curares guayaneses, curares de las sabanas, etc.

Posteriormente los curares fueron preparados para su empleo en farmacia a partir de las cortezas de plantas frescas maceradas en agua. Después de una operación del tipo de una lixiviación, el líquido extractivo se concentra hasta obtener consistencia de extracto blando y se introduce en cajas de hierro que contienen un kilo de extracto destinado a la extracción de sustancias activas. Posteriormente, estas sustancias se han extraído directamente a partir de las plantas. Hace poco, todavía se comercializaba en Francia la dialilnortoxiferina, molécula dímera que puede obtenerse por transformación de la toxiferina o por hemisíntesis a partir de alcaloides monómeros del tipo estricnina que se extraen de diversas especies de *Strychnos* (Loganiaceae), (*vide infra*).

Origen botánico. Los curares en tubo del alto Amazonas (Brasil, Perú) están constituidos principalmente por extractos de tallos de Menispermaceae pertenecientes al género *Chondrodendron* (*C. tomentosum* Ruiz. & Pavón) y al género *Curarea* muy próximo (*C. toxicifera* [Wedd.] Barneby & Krukoff, *C. candicans* [Rich.] Barneby & Krukoff). Se sabe también que ocasionalmente estos curares pueden contener extractos de otras Menispermaceae pertenecientes a los géneros *Sciadotenia* Miers, *Abuta* Aubled, *Telitoxicum* Mold. y *Cissampelos* L.*. Los curares en calabaza deben su actividad a extractos de las cortezas del tronco de diferentes especies arbustivas o lianescientes pertenecientes al género *Strychnos* (Loganiaceae): *S. toxicifera* R. Schomb., *S. castelnaeana* Wedd., *S. letalis* Barb., *S. rondetelioides* Spruce ex Benth., etc. Los curares en pote contienen casi siempre una mezcla de extractos de Menispermaceae y de Loganiaceae. En los curares tal como eran preparados por los indios de la cuenca amazónica, los extractos vegetales con alcaloides activos (*Chondrodendron*, *Strychnos*) eran mezclados con productos tóxicos o supuestamente tóxicos –colmillos e hígados de serpiente, etc.–, así como con extractos vegetales espesantes destinados a favorecer la adherencia del veneno sobre las flechas y/o con otros vegetales destinados a aumentar la toxicidad (*Capsicum annuum* por ejemplo). Sin embargo se conocen casos en los que el extracto activo se utiliza solo: *Strychnos* de los Nambikwaras del Mato Grosso, extractos de *Curarea* de los Waorani del este del Ecuador, etc.

Composición química. Los principios activos de los curares de las Menispermaceae y de las Loganiaceae son muy diferentes: los primeros son de naturaleza

* Aunque todos estos géneros son conocidos por elaborar alcaloides bisbenciltetrahidroisoquinoleínicos, las fracciones estudiadas y publicadas no aportan, en la mayoría de los casos, más que bases terciarias. Únicamente *C. tomentosum* proporciona (+)-tubocurarina.

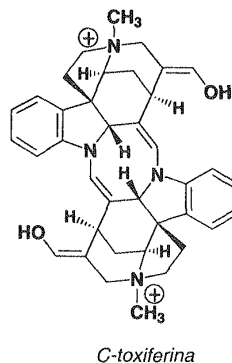
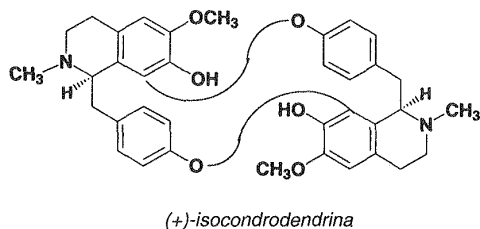
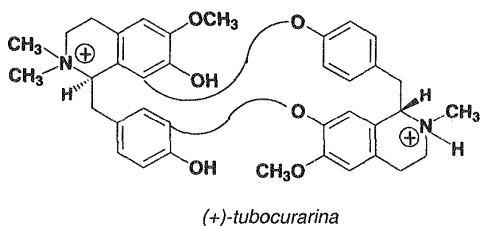
isoquinoleínica y los segundos indólicos; sin embargo en ambos casos son amonios cuaternarios. Al ser idéntica la actividad farmacológica no los disociaremos aunque biosintéticamente, los alcaloides de las Loganiaceae sean derivados del triptófano.

Curares de las Menispermaceae

Estos curares contienen entre un 2 y un 10% de alcaloides bisbenciltetrahydroisoquinoleínicos, estructura muy frecuente en esta familia. La molécula curarizante posee una estructura con dos puentes «cabeza-cola» de amonio cuaternario, disimétrica, la (+)-tubocurarina: los dos puentes éter que unen las dos unidades elementales de tipo coclaurina son 8-O-12' y 11-O-7'. Los demás alcaloides son bases terciarias: (-)-curina, (+)-isocondrodendrina, (+)-condrocurina. Las distintas especies que se incorporan ocasionalmente a los curares (*Curarea*, *Abuta*, *Sciadotenia*) contienen sobre todo bisbenciltetrahydroisoquinoleínas terciarias con dos puentes «cabeza-cabeza, cola-cola» (limacina, limacusina, etc.) así como otras estructuras isoquinoleínicas (oxoaporfina, azaflorentenos, etc.).

Curares de las Loganiaceae

En este caso los constituyentes activos son alcaloides bisindolínicos simétricos, bisamonio cuaternarios que provienen de la «duplicación» de una unidad de tipo estricnato: C-toxiferina, C-curarina, C-alcaloide-G y E, C-calebasina, etc. (cf. alcaloides indólicos). Estos alcaloides representan entre un 8-10% de la masa del curare; van acompañados por alcaloides «monómeros» de tipo estricnato o relacionado.



Acción farmacológica. Los curares naturales son curares no despolarizantes, paquicurares*. Únicamente activos por vía parenteral, acetilcolinocompetitivos, bloquean la conducción del impulso nervioso a nivel de la placa motora, sin modificar la conducción nerviosa ni impedir la contracción muscular por estimulación directa. El paquicurare se fija competitivamente sobre los receptores colinérgicos de la placa motora: no puede por tanto transmitirse el potencial de acción.

La acción de los curares se manifiesta en diversas etapas: hipotonía muscular, atonía con pérdida de tono y después parálisis progresiva. Los curares no despolarizantes ejercen un efecto miorrelajante sobre los músculos estriados: la parálisis alcanza en primer lugar los músculos de la cara (párpados) y cuello, luego los de los miembros; seguidamente alcanza los músculos abdominales y respiratorios e, *in fine*, se extiende al diafragma. El sujeto curarizado manifiesta una enorme fatiga, es incapaz de fijar la vista, sus miembros se vuelven pesados y progresivamente su cabeza y luego sus miembros se paralizan completamente, el diafragma es el último en ser alcanzado (lo que sucede en 3-5 minutos con la dosis mínima empleada para la intubación). El efecto de los curares es temporal y, si se evita la parada respiratoria (respiración artificial), los músculos vuelven a ser funcionales siguiendo una secuencia inversa; la duración del proceso de curarización es variable según la estructura del curare: la recuperación del 25% de la fuerza muscular se obtiene en 90 minutos en el caso del alcuronio; esta duración se acorta considerablemente con los paquicurares sintéticos como el atracurio (índice de recuperación 25-75%, 10-15 minutos; tiempo de recuperación al 95%: 35 minutos) o el mivacurio (decurarización completa en 15 minutos).

Empleos. Aunque la tubocurarina continúa siendo el producto de referencia farmacológica de este grupo, no se utiliza desde hace una quincena de años. Igualmente se ha empleado un derivado hemisintético de la C-toxiferina: la dialilnortoxiferina (= alcuronio, DCI).

El cloruro de alcuronio se puede utilizar (i.v.) como coadyuvante de la anestesia (0,05-0,15 mg/kg, reinyectando cada 15-25 minutos), especialmente como miorrelajante en operaciones quirúrgicas (sobre todo en intervenciones de larga duración). Se puede utilizar así mismo como preparación para intubación traqueal.

Otros paquicurares. En la actualidad se prefiere utilizar curarizantes no despolarizantes sintéticos. Se trata de moléculas sintéticas, en las que hay que señalar analogías estructurales con los curarizantes naturales: átomos de nitrógeno cuaternizados y separados por una larga cadena carbonada o un motivo esteroídico, moléculas voluminosas y sustituyentes también voluminosos sobre los nitrógenos, lo que favorece un mecanismo de acción de tipo no despolarizante, etc. Las moléculas actualmente disponibles son:

- moléculas simétricas constituidas por dos benciltetrahidroisoquinoleínas unidas por una cadena alifática y cuaternizadas, como el dibesilato de atracurio y el cloru-

* Paqui, evoca el hecho de tratarse de grandes moléculas, por oposición a los leptocurares despolarizantes, con cadena carbonada corta y flexible como el suxametonio (= succinilcolina).

ro de mivacurio, teniendo el segundo una duración de acción reducida a la mitad con relación al primero. El último producto de este tipo comercializado en Francia es el dibesilato de cisatracurio, *i.e.* uno de los isómeros del atracurio, el (1*R*-*cis*, 1'*R*-*cis*) obtenido por condensación de la (*R*)-tetrahidropapaverina y del diacrilato de 1,5-pentanediol y purificación cromatográfica. El producto, farmacológicamente más activo que el atracurio, no presentaría todos los efectos secundarios;

— esteroides sustituidos por heterociclos nitrogenados, mono o bisamonios cuaternarios: bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio o, más recientemente introducido en terapéutica, bromuro de rocuronio de acción rápida y de duración de acción intermedia.

Las indicaciones actuales de los curares no despolarizantes son generalmente las siguientes: coadyuvante de la anestesia general durante intervenciones quirúrgicas, para facilitar la intubación traqueal, asegurar la relajación muscular y facilitar la ventilación mecánica.

Por regla general, los curares no despolarizantes están contraindicados en casos de hipersensibilidad previa al producto (se han descrito reacciones anafilácticas para el conjunto de los miorelajantes); se utilizan con precauciones en caso de miastenia y otras enfermedades neuromusculares, anomalías electrolíticas (hipokaliemia, hipocalcemia, etc.), de insuficiencia renal. Solo se pueden utilizar por personal cualificado en medio especializado (necesidad, entre otras cosas, de disponer de ventilación asistida). Presentan pocos efectos secundarios (posibilidad a pesar de todo de liberación de histamina con frecuencia variable según el producto), pero si presentan numerosas interacciones medicamentosas e incompatibilidades químicas, variables según el producto utilizado. En caso de sobredosis, al paciente se le debe mantener obligatoriamente bajo ventilación asistida y oxigenación arterial; cuando la decurarización es suficiente, se puede administrar por vía *i.v.* un anticolinesterásico (neostigmina, piridostigmina, edrofonio) cuyos efectos secundarios se pueden prevenir por la administración asociada de atropina.

3. OTROS CURARIZANTES DE ORIGEN NATURAL:

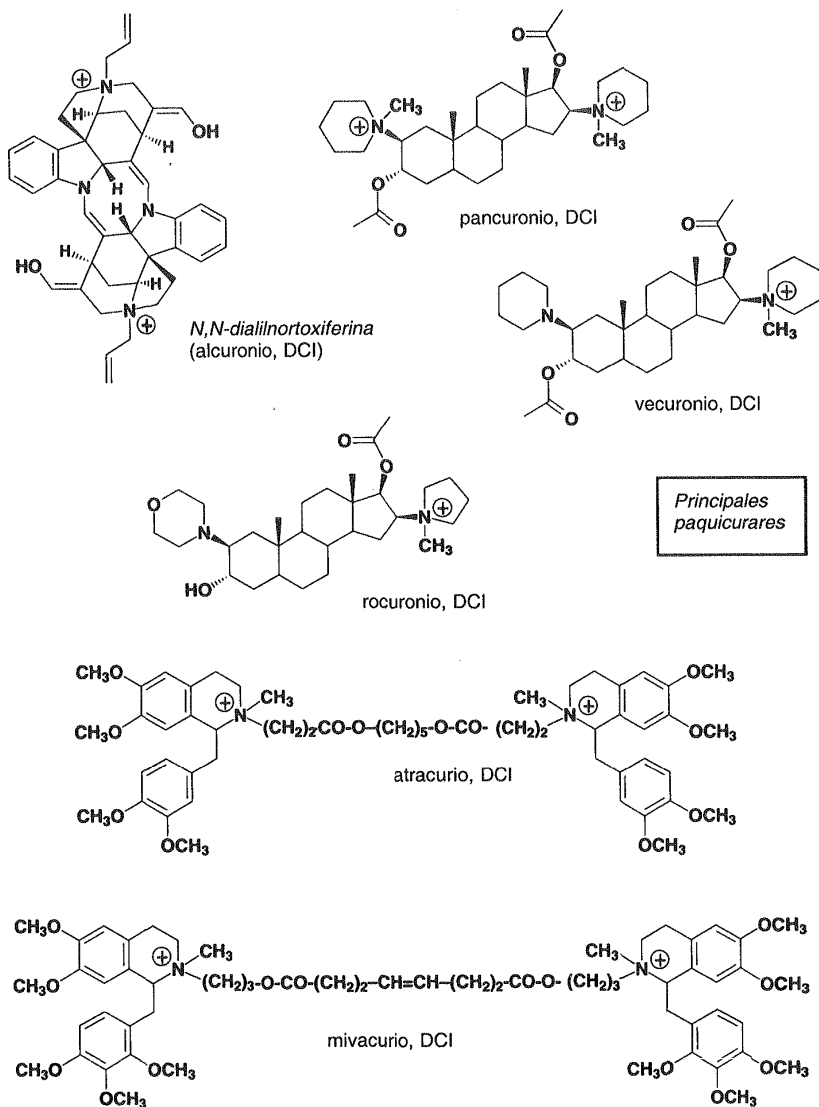
Alcaloides de las *Erythrina*

Estos alcaloides poseen una estructura muy diferente a la de los curares *stricto sensu*. Se citarán aquí por un deseo de homogeneidad farmacológica. Ya que son 1-benciltetrahidroisoquinoleínas que han sufrido un acoplamiento oxidativo intramolecular un poco especial.

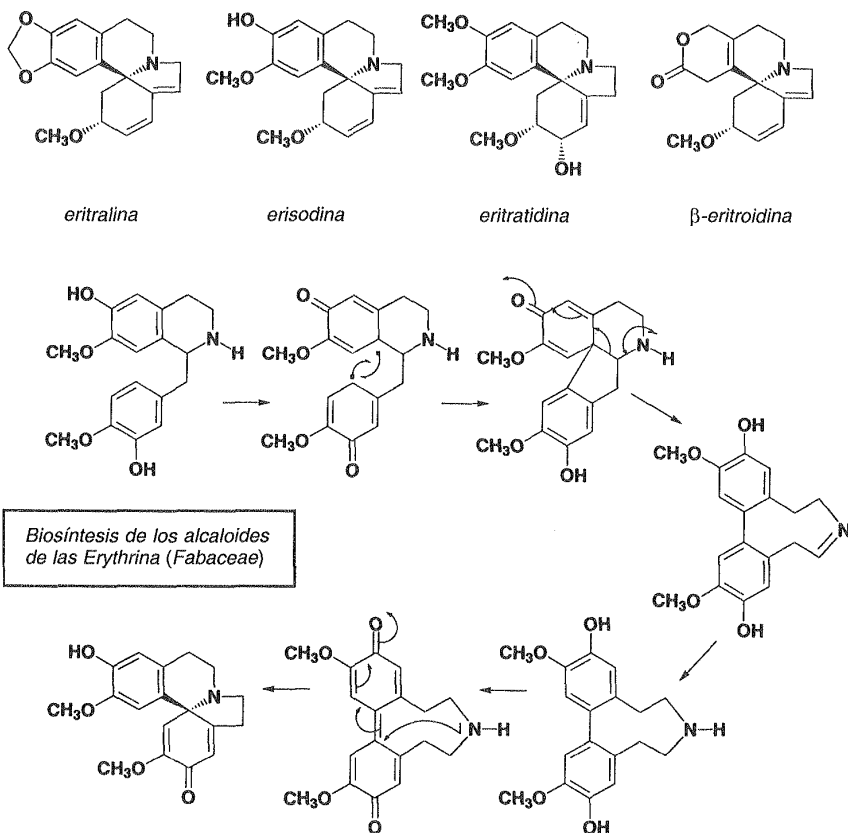
El género *Erythrina* (Fabaceae) es un género tropical representado en América Central y del Sur por unas 70 especies, normalmente arborescentes. Se encuentra también en África (30 especies) y en Asia tropical (12 especies). Algunas especies de este género se emplean por su valor decorativo y sus semillas bicolors pueden servir para confeccionar collares y pulseras. Como indica su nombre genérico, sus flores son a menudo rojo escarlata. La mayoría de las especies del género contienen alcaloides isoquinoleínicos tetracíclicos, estructuralmente muy próximos entre sí: dienoides (ej.:

erisotrina, eritralina), alquenoides (ej.: eritratina) y lactonas provenientes de la oxidación del núcleo bencénico (ej.: eritroidinas). Farmacológicamente, estos alcaloides son curarizantes *per os* y muy tóxicos.

Alcaloides de estructura similar (cocculina, cocculidina, coccolina, coccolina, coccolina, coccolina) se han aislado en diversos *Cocculus* (ej.: *C. laurifolius* DC., Menispermaceae); se comportan experimentalmente en animal como gangliopléjicos, hipotensores.



Biosintéticamente, estos alcaloides son espiroaminas tetracíclicas que provienen, como todos los alcaloides isoquinoleínicos, del metabolismo de la fenilalanina. Los experimentos con marcadores señalan que la *nor*-protosinomenina se incorpora y que la biosíntesis debe pasar por un intermediario simétrico dibenzazónico (el aislamiento de estas estructuras así como el de la erisodienona confirman esta hipótesis).



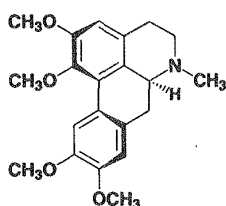
4. BIBLIOGRAFÍA

- Bisset, N.G. (1992). War and Hunting Poisons of the New World. Part I. Notes on the Early History of Curare, *J. Ethnopharmacol.*, **36**, 1-26.
- Bisset, N.G. (1992). Curare, in «Alkaloids, chemical and Biological Perspectives, (Pelletier, S.W., éd.), p. 1-150, John Wiley, New York.
- Bryson, H.M. et Faulds, D. (1997). Cisatracurium Besilate — A Review of its Pharmacology and Clinical Potential in Anaesthetic Practice, *Drugs*, **53**, 848-866.
- Vellard, J. (1965). Histoire du curare, Gallimard, Paris.

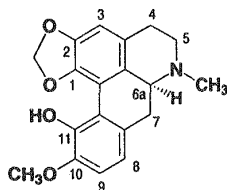
IV. Aporfinoides

Constituye un amplio grupo de más de 500 alcaloides (proaporfinas, aporfinas y derivados). Los aporfinoides son frecuentes sobre todo en algunas familias bastante arcaicas: Annonaceae, Lauraceae, Magnoliaceae, Monimiaceae, Menispermaceae, Hernandiaceae, Ranunculaceae, etc.

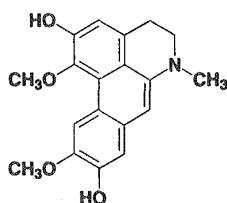
Las aporfinas (*N*-metiladas) y las noraporfinas se encuentran casi siempre sustituidas en C-1 y en C-2 por hidroxilos, metoxilos o un metilendioxi; a menudo se encuentran sustituidas en C-9, C-10 y/o en C-11, más raramente en C-8 y en C-3. Las aporfinas pueden estar oxidadas en C-7 (7-hidroxi y 7 oxo-aporfinas), más raramente en C-4. Se conocen también 7-alquilaporfinas y los diferentes productos de degradación de estas moléculas (ej.: fenantrenos).



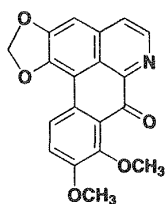
S(+)-glaucina



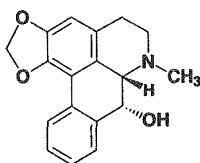
S(+)-bulbocapnina



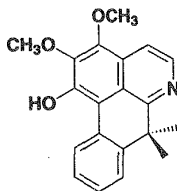
dehidroboldina



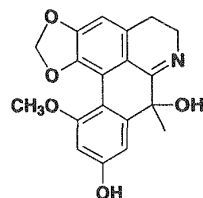
oxocrebanina



R (-)-usinsunina



melosmina

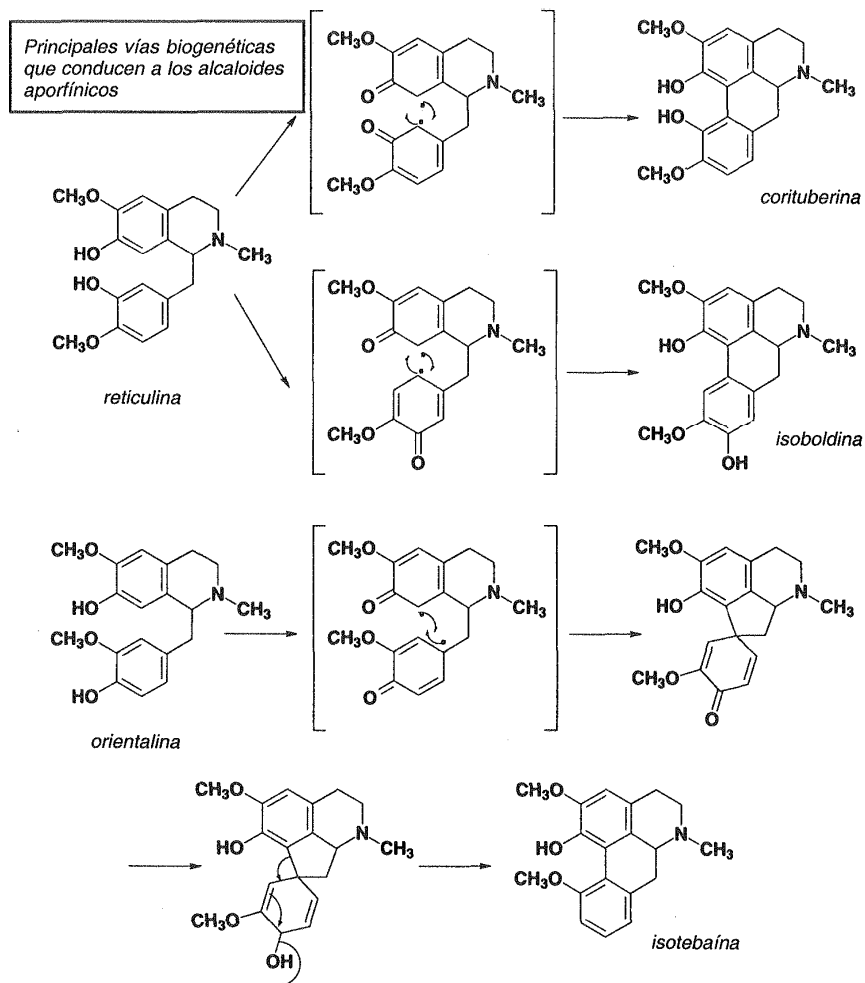


guacolidina

Aporfinoides: ejemplos de estructuras

Origen biosintético. Diversas vías conducen a estas estructuras aporfínicas. La más sencilla es un acoplamiento oxidativo directo (*orto-orto* o bien *orto-para*, cf. esquema siguiente). Las mismas moléculas pueden también provenir de un reagrupamiento (dienol-benceno, dienona-fenol) de una proaporfina (es decir de la espirodienona que proviene de un acoplamiento oxidativo que implica al carbono C-9 de una benciltetrahidroisquinoleína).

Experimentalmente en animales, algunas aporfinas muestran un abanico bastante amplio de posibilidades farmacológicas: depresor del SNC (coridina), antagonista dopaminérgico (bulbocapnina), antitensivo (glaucina), antifúngicos (ciertas oxoaporfinas), etc.



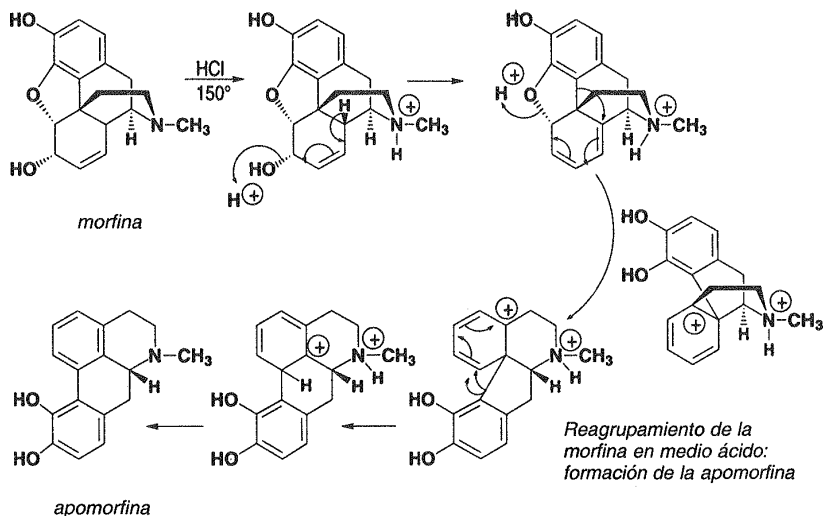
Únicamente, dos aporfinas se incluyen en la actualidad en especialidades farmacéuticas disponibles en el mercado francés: una, la boldina, extraída de hojas y cortezas de un árbol de América del Sur —el boldo— y otra la apomorfina, producto sintético que no existe en estado natural y que, originalmente, resulta del tratamiento en medio ácido y en caliente de la morfina.

● APOMORFINA

El esquema siguiente resume el mecanismo del reagrupamiento que conduce de la morfina a la apomorfina. Esta molécula, como sucede con la mayoría de las aporfinas, puede igualmente obtenerse por síntesis total.

La apomorfina es un agonista dopaminérgico D_2 . Su acción a nivel del núcleo nigroestriado hace de ella un potencial antiparkinsoniano: su administración mejora objetiva pero transitoriamente el temblor y la rigidez (ver sobre esto: bromocriptina, pág. 982 y 985); actúa sinérgicamente con la levodopa, mejorando sobre todo la acinesia. Por otra parte es emético, estimulando directamente la *trigger zone*, estructura central que activa el centro del vómito.

El clorhidrato de apomorfina (lista I) está indicado por vía subcutánea (disolución inyectable o dosificador de jeringuilla) para la supresión de fases paroxísticas de bloqueo que ocurren en enfermos parkinsonianos sometidos a tratamientos crónicos con levodopa como «tratamiento complementario de las fluctuaciones graves de actividad de la dopaterapia a lo largo de la enfermedad de Parkinson (fenómeno «on-off»)» (*i.e.* fluctuaciones repentinas en la motilidad). Se encuentra contraindicado en casos de manifestaciones psicóticas y de confusión mental, de insuficiencia hepática o de deficiencia intelectual, la apomorfina puede producir trastornos digestivos (náuseas, vó-



mitos), prurito en el lugar de la inyección y trastornos psíquicos que limitan su empleo; además es necesario prevenir sus efectos eméticos por la administración antes y durante el tratamiento de un dopaminobloqueante periférico (domperidona).

La disolución inyectable al 0,5% se puede utilizar también por sus propiedades eméticas en casos de intoxicación, cuando el vómito no está contraindicado (envenenamiento por disoluciones cáusticas, pacientes en coma, después de la ingestión de opiáceos, en casos de depresión respiratoria, insuficiencia cardiaca, hipertensión); los vómitos se provocan por inyección subcutánea de 5-10 mg del alcaloide. Para los especialistas, la falta de estudios clínicos que demuestren sin duda la eficacia de esta molécula hace muy discutible su indicación. Únicamente la inyección en los minutos posteriores a la ingestión del tóxico permite la eliminación de este último en cantidad importante. Molécula tóxica, la apomorfina se utiliza muy poco actualmente en Francia (en medicina humana).

La apomorfina se utilizó también *per os* en el ámbito del tratamiento de la desintoxicación etílica.

● **BOLDO**, *Peumus boldus* Molina, Monimiaceae

La hoja desecada de boldo constituye el objeto de una monografía de la 10ª edición de la Farmacopea francesa. Se utiliza para la obtención de formas galénicas que se presentan por sus propiedades coleréticas y colagogas. La corteza se emplea para la extracción de boldina.

La planta, la droga. El boldo es un árbol pequeño de hojas perennes localizado únicamente en la zona de Chile que posee un clima de tipo mediterráneo. Es una especie dioica: sus flores masculinas poseen un periantio amarillo pálido y las femeninas son uniovuladas y dan lugar a una drupa glauca translúcida.

La hoja se identifica con facilidad: su limbo oval verde grisáceo, duro y quebradizo, con bordes ligeramente enrollados hacia la cara inferior se encuentra cubierto, en la cara superior, de prominencias que le dan un aspecto granuloso, rugoso al tacto. Al microscopio, las protuberancias de la cara superior aparecen provistas de pelos tectores unicelulares, de lumen estrecho, simples, agrupados en racimos, que se rompen con facilidad.

Composición química. La droga desecada contiene de 10 a 30 ml/kg de aceite esencial con componentes monoterpénicos (hidrocarburos [limoneno, β -pineno, *p*-cimeno], linalol, cineol, alcanfor, ascaridol, etc.). Se constata también la presencia de heterósidos de flavonoles comunes (derivados del ramnetol, isoramnetol y kaenferol). Los alcaloides de la hoja (0,2-0,5%) son aporfinoides: boldina (mayoritario), isoboldina, isocoridina, norisocoridina, laurotetanina, laurolisina, etc.

Ensayos. El análisis por CCF de los alcaloides totales permite poner en evidencia la boldina y manchas correspondientes a los principales alcaloides presentes en la droga. La Farmacopea prescribe dos tipos de valoración. El primero es el del aceite esencial (el boldo contiene un mínimo de 20 ml/kg) y el segundo es la de los alcaloides totales: extracción por acetato de etilo en medio alcalino, purificación por paso al estado de sulfatos, vuelta al estado de bases y valoración de éstas por acidimetría indirecta;

la hoja de boldo debe contener un mínimo de 0,2% de alcaloides totales, expresados en boldina, calculados en relación a planta desecada.

Acción farmacológica. Aunque experiencias realizadas en 1977 establecen que dosis importantes de boldina, de alcaloides totales y de extracto etanólico purificado de boldo aumentan transitoriamente la secreción biliar en rata anestesiada, otros experimentos más recientes, realizados con el mismo animal, demuestran la ausencia de una actividad colerética notable. Estas investigaciones establecen sin embargo que dosis elevadas de extracto hidroalcohólico inhiben la peroxidación lipídica (hepatocitos cultivados de rata) y protegen, *in vitro*, a los hepatocitos de las lesiones causadas por diferentes xenobióticos. La boldina es responsable de estas actividades y su capacidad de proteger *in vitro* a los sistemas biológicos frente a la acción peroxidante de los radicales libres ha sido confirmada por otros autores sobre un homogeneizado de cerebro de rata. Además, la boldina ejerce *in vitro*, un efecto relajante sobre musculatura lisa (íleon aislado de rata) por interferencia directa sobre el mecanismo colinérgico implicado en la contracción.

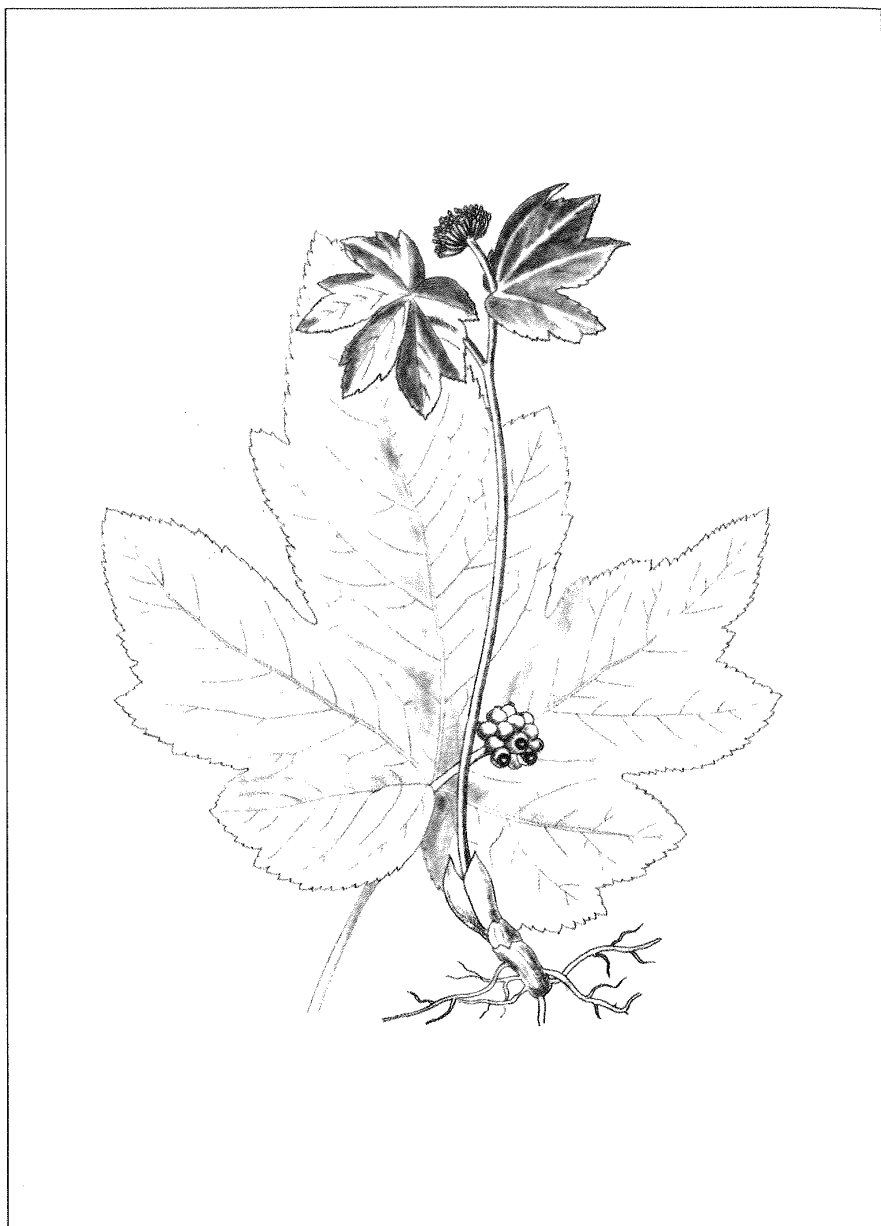
Empleos. Los extractos de boldo y la boldina extraída de las cortezas del árbol forman parte de la composición de especialidades propuestas en el tratamiento sintomático de trastornos dispépsicos y en el de ardores esofágicos y epigástricos. Estas especialidades asocian generalmente el boldo con otras drogas reputadas como colagogos, como la alcachofa o la kinkéliba (*Combretum micranthum*). Otras asociaciones del boldo (con sen, bardana, cáscara sagrada, áloes, etc.) se encuentran indicadas para el tratamiento sintomático del estreñimiento.

En Francia, los fitomedicamentos a base de hojas de boldo pueden reivindicar dos indicaciones (vía oral): utilizados tradicionalmente para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva; utilizados tradicionalmente como coleréticos y colagogos [Note Expl., 1998]. Para este tipo de productos se debe obligatoriamente establecer un contenido límite en principio activo.

La Comisión E alemana recoge únicamente los empleos derivados de su actividad «espasmolítica, colerética y estimulante de la secreción gástrica: trastornos gastrointestinales de tipo espasmos, dispepsia. La monografía precisa: 1° que el boldo se encuentra contraindicado en caso de obstrucción de vías biliares y de afecciones hepática severas; 2° que en casos de litiasis, la droga sólo se puede utilizar por prescripción médica; 3° que no se deben emplear ni el aceite esencial ni los destilados de boldo (ascaridol tóxico).

BIBLIOGRAFÍA

- Gotteland, M., Jiménez, I., Brunser, O., Guzmán, L., Romero, S., Cassels, B.K. et Speisky, H. (1997). Protective Effect of Boldine in Experimental Colitis, *Planta Med.*, **63**, 311-315.
- Guinaudeau, H., Leboeuf, M. et Cavé, A. (1994). Aporphinoid Alkaloids, V, *J. Nat. Prod.*, **57**, 1033-1135.
- Lanhers, M.-C., Joyeux, M., Soulimani, R., Fleurentin, J., Sayag, M., Mortier, F., Younos, C. et Pelt, J.-M. (1991). Hepatoprotective and Anti-inflammatory Effects of a Traditional Medicinal Plant of Chile, *Peumus boldus*, *Planta Med.*, **57**, 110-115.
- Speisky, H. et Cassels, B.K. (1994). Boldo and Boldine : an Emerging Case of Natural Drug Development, *Pharm. Res.*, **29**, 1-12.



Hydrastis canadensis L.

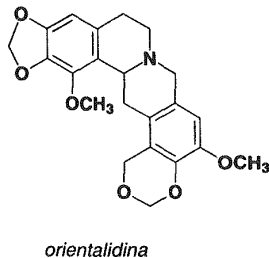
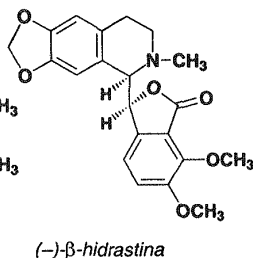
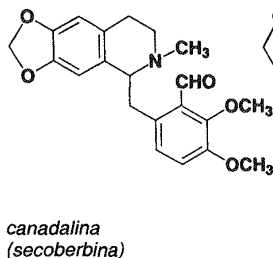
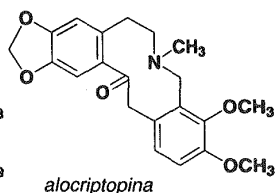
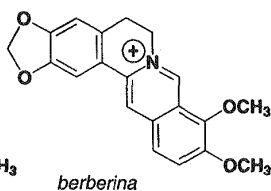
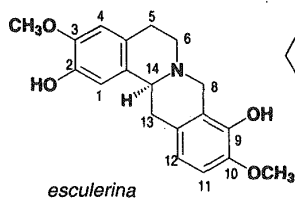
V. Protoberberinas y derivados

1. GENERALIDADES

Las protoberberinas son alcaloides tetracíclicos cuaternarios o terciarios (en este caso se les denomina tetrahidroprotoberberinas), ampliamente distribuidos: Berberidaceae, Menispermaceae, Ranunculaceae, así como Annonaceae o Papaveraceae. Sus posibilidades biogenéticas son importantes, sobre todo *vía* las protopinas, que provienen de la ruptura del enlace entre el C-14 y el nitrógeno.

Como los demás alcaloides isoquinoleínicos, las protoberberinas se forman a partir de una benciltetrahydroisoquinoleína: el carbono C-8 proviene de la ciclación oxidativa del *N*-metilo de una molécula de este tipo. Esta ciclación, catalizada por una «*berberine bridge enzyme*» (BBE), haría necesaria la intervención del ion metilén iminio (correspondiente a la oxidación del *N*-metilo) que, al reaccionar en *orto* o en *para* del fenol libre situado en el ciclo C, conduce a la formación de una tetrahidroprotoberberina 2, 3, 9, 10-tetrasustituida o a su homólogo *pseudo* (2, 3, 10, 11-tetrasustituido).

Entre los numerosos derivados que provienen de la oxidación y del reagrupamiento de las tetrahidroprotoberberinas, algunos presentan propiedades farmacológicas interesantes. Este es el caso de las ftaliltetrahydroisoquinoleínas: narcotina (= noscapina, ver pág. 933) presenta propiedades antitusivas, o bicuculina que posee una actividad antagonista del ácido gamma-amino butírico. Igual ocurre con las benzofenantridinas



cuaternarias: la nitidina y la fagaronina poseen propiedades antitumorales por inhibir la transcriptasa-inversa viral al unirse estas moléculas a pares de bases específicos; reaccionan con los biopolímeros por reacción del enlace iminio, por intercalación, y debido a su naturaleza catiónica.

Si bien numerosos compuestos pertenecientes a las diversas series derivadas de las protoberberinas desarrollan actividades farmacológicas interesantes, son muy pocas las que hoy en día forman parte del arsenal terapéutico. Sin embargo hay que señalar que algunas especies que contienen estos compuestos se utilizan en la actualidad en forma de preparaciones galénicas, —esto ocurre con el hidrastis y la fumaria— ya sea de forma directa o después de una transformación somera, bajo la forma de fitomedicamentos, provenientes de la medicina tradicional: en ambos casos, la relación entre la actividad que les atribuye la medicina tradicional y los alcaloides que contienen está lejos de haber sido demostrada (como tampoco se ha establecido claramente el interés clínico de la mayoría de los mismos).

2. DROGAS CON PROTOBERBERINAS Y ALCALOIDES DERIVADOS

● HIDRASTIS, *Hydrastis canadensis* L., Ranunculaceae

El hidrastis se encuentra inscrito en la 10ª edición de la Farmacopea francesa que precisa que la parte utilizada «está constituida por el rizoma y la raíz desecados [y que], debe contener como mínimo un 2,5% de hidrastina, calculada en relación a la droga desecada».

La planta, la droga. El hidrastis es una planta herbácea perenne, con un rizoma horizontal corto que lleva numerosas raíces finas. El tallo, erguido, posee dos o tres hojas palmatilobuladas y una única flor terminal, blanca verdosa. La planta, conocida bajo el nombre de sello de oro, es indígena en el este de América del Norte, donde era utilizada por los indios Cherokee.

El rizoma posee un olor desagradable y un sabor amargo. Nudoso, con estrías en todos los sentidos, cubierto por cicatrices que provienen de la caída de los tallos aéreos, lleva raíces enmarañadas, generalmente orientadas sobre un mismo lado en relación al eje principal. La zona central de su sección es amarillo vivo o amarillo verdoso y su aspecto céreo. Todos los tejidos parenquimatosos se encuentran llenos de granos de almidón, netamente visibles en el polvo.

Composición, ensayos. Los principales componentes de la droga son isoquinoleínas: hidrastina —es una ftaliltetrahidroisoquinoleína— y berberina, una protoberberina base de amonio cuaternario intensamente coloreada de amarillo.

A modo de ensayo se realiza una caracterización por CCF de los alcaloides extraídos por simple contacto con etanol al 60%. La placa se examina a la luz del día (berberina), en UV (fluorescencias) y posteriormente se revela con yodobismutato potásico. La valoración de la hidrastina comienza por una extracción de los alcaloides con éter de petróleo en medio alcalino, disolvente que no solubiliza la berberina. Se

evapora el disolvente y se toma el residuo con ácido clorhídrico diluido valorando el contenido en hidrastina por doble medida de absorbancia (a 295 y a 313 nm) con relación a una disolución patrón.

Acción farmacológica, empleos. La berberina está dotada de propiedades bacteriostáticas a dosis débiles y bactericidas a dosis más elevadas. *In vitro*, es activa frente a numerosos gérmenes (estafilococos, estreptococos y también frente a salmonelas, proteus, vibriones, etc.). También es fungicida y tóxica frente a diversos protozoarios (leishmanias, *Plasmodium*). Disminuye el peristaltismo intestinal.

El cloruro de hidrastina —es el iminio que resulta de la ruptura (HNO_3) del enlace C-1-C- α —, asociado a fenilefrina y a clorhexidina, se utiliza en colirio. Indicaciones: hiperemias conjuntivales de origen alérgico o estacional, fatiga ocular debida a diversos factores irritantes del medio ambiente.

Se atribuye tradicionalmente al hidrastis propiedades vasoconstrictoras y hemostáticas sin que exista experimentación clínica. Las formas galénicas (tintura, extractos) se utilizan todavía en algunas especialidades asociadas a otras plantas con actividad protectora vascular (hamamelis, ciprés, viburno). Estas especialidades se proponen para el tratamiento de síntomas relacionados con insuficiencias venolinfáticas. En América del Norte, la infusión de raíces de hidrastis goza de una sólida reputación (no demostrada) como eficaz en el tratamiento de ulceraciones y otras afecciones bucales (enjuagues bucales analgésicos y cicatrizantes).

● FUMARIA, *Fumaria officinalis* L., Fumariaceae*

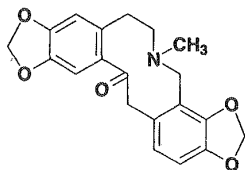
Conocida por los médicos de la Antigüedad, la fumaria es, según la tradición popular, estimulante biliar: es la «hierba de la ictericia».

La planta, la droga. La fumaria oficial y las especies próximas son plantas herbáceas, anuales con hojas verdes glaucas bi- o tripennatisectas. Las flores irregulares poseen un pétalo superior que se prolonga en una espuela. El fruto es una silícula indehiscente. La última mención de esta especie en la Farmacopea francesa (tabla revisada de las drogas de la 10ª edición) indica que la droga está constituida por la sumidad florida: *F. officinalis* y especies próximas. El reconocimiento de estas especies invasoras de terrenos cultivados es difícil; además la especie *officinalis* se divide en dos subespecies que se distinguen por el número de flores de la inflorescencia y el tamaño de sus sépalos (ssp. *officinalis* Sell y ssp. *wirtgenii* [Koch] Arcangeli).

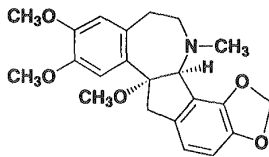
Composición química. La droga es conocida sobre todo por sus alcaloides (0,3%): se han descrito alrededor de cien compuestos en las distintas especies que se han estudia-

* ¿O Papaveraceae? Las opiniones divergen. De Candolle y, más recientemente, Hutchinson, Cronquist y Takhtajan hablan de Fumariaceae; Emberger, Fedde así como Tutin *et al.* (*i.e.* Flora Europea) consideran que las Fumarioideae son una subfamilia de las Papaveraceae.

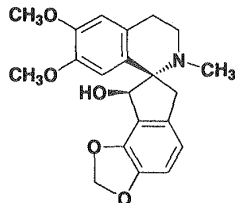
do de este género. El alcaloide principal de la *F. officinalis* es la protopina; constatándose así mismo la presencia de espirobenciltetrahidroisoquinoleínas (fumaricina, fumarilina), protoberberinas e indenobenzacepinas, como la fumaritrina o la fumarofina. Se han caracterizado así mismo maleatos de ácidos hidroxicinámicos (ácido cafeico, ácido fértilico) que solo se encuentran en cantidades significativas (1,2% en el caso del derivado cafeico) cuando la droga ha sido cuidadosamente desecada o liofilizada.



protopina



fumaritrina



fumaricina

Acción farmacológica. Diversos científicos han intentado verificar la reputación de la droga: parece que el nebulizado es «anfocolérico» (¿?), regulador del flujo biliar. Es también espasmolítico, especialmente a nivel del esfínter de Oddi.

La farmacología de la protopina se conoce mejor: espasmolítica, anticolinérgica, antiarrítmica y antibacteriana, aumenta la fijación del ácido gamma aminobutírico sobre sus receptores centrales. ¿Participan los ésteres málicos en la actividad atribuida a la fumaria?

Empleos. En ausencia de ensayos clínicos serios (es difícil evaluar la mejoría de trastornos digestivos mal definidos y con frecuencia de origen psicosomático), los fitomedicamentos a base de fumaria se utilizan tradicionalmente en Francia para facilitar las funciones de eliminación urinaria y digestiva y como coleréticas y colagogas (vía oral, [Note Expl., 1998]). En Alemania, la Comisión E estima que el moderado efecto espasmolítico de la droga a nivel de la parte superior del tracto digestivo ha sido suficientemente comprobado; por este motivo la droga (DAB 10) se utiliza en casos de estreñimiento y de espasmos biliares dolorosos (estas indicaciones figuran en las etiquetas de los productos semiterminados).

● CELIDONIA, *Chelidonium majus* L., Papaveraceae

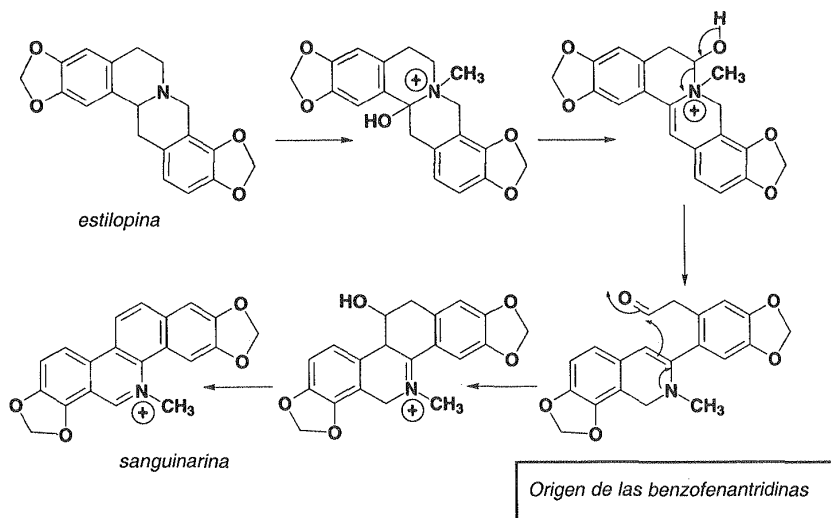
Planta herbácea vivaz, muy común en muros, escombreras y fosos, la celidonia se caracteriza por una cepa espesa, hojas blandas verde glauco por su parte inferior, profundamente recortadas, flores con cuatro pétalos amarillos y silicuas glabras deformadas. La ruptura de los tejidos de la planta provoca la salida de un látex anaranjado cáustico.

Toda la planta contiene una treintena de alcaloides (concentrados sobre todo en las partes subterráneas: hasta un 2%). Los principales alcaloides son benzofenantridinas:

quelidonina, queleritrina, sanguinarina; van acompañadas por protopinas y protoberberinas (berberina, estilopina, coptisina) y magnoflorina (hay que señalar que 5 de estos 7 alcaloides son amonios cuaternarios y que los extractos contienen sobre todo coptisina). Los demás alcaloides solo se encuentran en pequeña cantidad. Igual que la fumaria, la droga contiene ésteres de ácidos hidroxycinámicos y ácidos-alcoholes (ácidos málico, treónico, glicérico).

En medicina popular, el látex de la celidonia es un remedio contra las verrugas. El extracto es antibacteriano y antivírico. Las benzofenantridinas son citotóxicas. La droga –tóxica* para algunos– no parece tener utilidad en alopatía, más que en una disolución colerética y colagoga en la que va asociada con una decena de tinturas de plantas.

No inscrita en el anexo I de la *Note Explicative* de 1998, la celidonia es objeto, en Alemania –país donde es oficial (DAB 10)–, de una monografía de la Comisión E. Para la Comisión, la celidonia es un ligero espasmolítico de las vías digestivas superiores que posee un efecto de la misma naturaleza que el de la papaverina. La planta se utiliza en casos de trastornos gastrointestinales y biliares de tipo espasmódico.



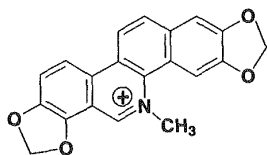
● SANGUINARIA, *Sanguinaria canadensis* L., Papaveraceae

La sanguinaria es una hierba vivaz con látex rojo, común en América del Norte, desde Florida a Quebec y hasta las orillas del Misisipí. Los alcaloides, se encuentran

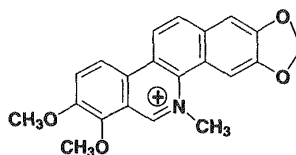
* Ha podido ser origen de un caso aislado de hepatotoxicidad. Cf.: Greving, I., Meister, V., Monnerjahn, C., Müller, K.M. y May, B. (1998). *Chelidonium majus*: a Rare Reason for Severe Hepatotoxic Reaction, *Pharmacoepidemiol. Drug Safety*, 7, S66-S69.

en todos los órganos de la planta, se concentran sobre todo en el rizoma (4-7%). El constituyente mayoritario (50%) es una benzofenantridina, la sanguinarina; va acompañada de derivados del mismo tipo: queleritrina (25%), sanguirubina, quelirubina, quelilutina y otros alcaloides isoquinoleínicos.

La sanguinarina está dotada de propiedades antimicrobianas, antifúngicas y antiinflamatorias (edema en pata de rata). Inhibidora de la ATPasa Na/K dependiente e inotropa positiva, es una molécula que interacciona con los ácidos nucleicos. El cloruro de sanguinarina se utiliza en enjuagues de boca y en dentífricos, sobre todo en Estados Unidos: se fija selectivamente a la placa dentaria inhibiendo un 98% de las bacterias a concentraciones que oscilan entre 1 y 16 µg/ml (actividad próxima a la de la clorhexidina).



sanguinarina



queleritrina

Toxicidad de la sanguinarina. Diversos trabajos atribuyen las epidemias de glaucoma crónico de ángulo abierto asociado a una hidropesía, que se observaron antiguamente en la India, a la contaminación de los aceites de mesa con aceite de *Argemone*, Papaveraceae rica en sanguinarina pero, posteriormente, estas conclusiones han sido puestas en duda por otros autores. Además, se ha demostrado en rata que la DL₅₀ del cloruro de sanguinarina es de 1,66 g/kg (*per os*); este mismo animal no padece alteraciones con una dosis diaria de 0,6 mg/kg de sanguinarina durante 30 días. La toxicidad es mucho más marcada por vía i.v. (29 mg/kg).

● AMAPOLA DE CALIFORNIA, *Eschscholtzia californica* Cham., Papaveraceae

Los órganos aéreos floridos desecados de la planta constituyen la droga (Farmacopea francesa, 10ª ed.).

La planta. Esta planta de tamaño pequeño que se encuentra frecuentemente en nuestros jardines y presenta corolas anaranjadas, es originaria de California, donde coloniza amplias extensiones, tanto sobre las dunas costeras como sobre las llanuras y valles áridos. Es una planta anual, caracterizada por hojas verdes glaucas muy profundamente recortadas en segmentos lineales y por flores con 2 sépalos caducos cuya corola, llegada la noche, se cierra sobresaliendo sus 4 pétalos libres, amarillos o amarillo anaranjado. Numerosos estambres rodean un ovario unilocular que da lugar a una cápsula lineal que se abre por dos valvas.

Composición química, ensayos. Su composición química se conoce bastante bien, sobre todo en lo relacionado con los alcaloides. Junto con las pavininas que son mayoritarias y características de este género (*eschscholtzina*, *californidina*, etc.), se ha aislado protopina y aporfinas (*N*-metil-laurotetanina); benzofenantridinas (*sanguinarina*, *queleritrina*) que se encuentran únicamente como trazas en hojas y tallos pero que son, junto con la alocriptopina y la protopina, los principales alcaloides de las raíces (las cuales son mucho más ricas en alcaloides totales que los tallos [$>2,5\%$]). La droga, identificada por CCF de sus alcaloides totales, por sus caracteres macroscópicos y por el examen microscópico del polvo, debe contener como mínimo 0,5% de alcaloides totales (expresados en *californidina*): los alcaloides extraídos con metanol, se aíslan en forma de yodomercuriatos en medio clorhídrico y se valoran por protometría en medio no acuoso después de descomposición del complejo sobre gel de sílice cambiador de iones.

Acción farmacológica. La farmacología de la droga no ha dado lugar a muchos trabajos experimentales: la tintura prolonga la duración del sueño inducido en ratones y reduce su actividad motora (vía i.p.). *In vitro*, se trata de un espasmolítico. Los trabajos experimentales más recientes confirman su actividad sedante subrayando el efecto ansiolítico de un extracto acuoso (inducción al sueño, situaciones conflictivas). ¿En qué medida se deben estas propiedades a los alcaloides? Se conocen en parte las propiedades de compuestos como la protopina (*cf.* *fumaria*), pero se desconocen totalmente las propiedades de las pavininas y... la droga no contiene más que alcaloides. A falta de ensayos clínicos, el análisis de la bibliografía proporciona observaciones concordantes efectuadas en el hombre: las preparaciones a base de *Eschscholtzia* (ej.: nebulizado) disminuyen la duración de la aparición del sueño y mejoran su calidad.

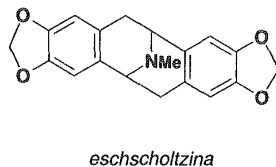
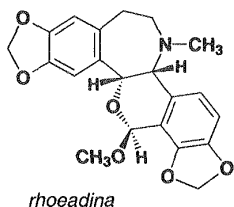
Empleos. La indicación que pueden reivindicar los fitomedicamentos que contienen la droga es la siguiente (vía oral): se utiliza tradicionalmente en el tratamiento sintomático de estados neurotónicos en adultos y niños, sobre todo en casos de trastornos menores del sueño [*Note Expl.*, 1998]. Se debe proponer obligatoriamente en este tipo de producto un contenido límite en constituyente activo.

Los fitoterapeutas utilizan frecuentemente esta droga en el marco de asociaciones (*pasiflora*, *olivo*, *valeriana*, etc.).

● AMAPOLA, *Papaver rhoeas* L., Papaveraceae

Los pétalos de esta pequeña planta herbácea común en los bordes de caminos y en los lugares incultos de toda Europa gozan de una reputación de sedante ligero y antitusivo. Se sabe que contienen antocianósidos y una pequeña cantidad de alcaloides (0,07%) del mismo tipo de los que se encuentran en el resto de la planta: el alcaloide mayoritario es una tetrahidrobenzacepina, la *rhoeadina*. La farmacología de este alcaloide no es conocida pero se puede hacer constar que derivados próximos son antagonistas dopaminérgicos y neurolépticos. Oficialmente los pétalos de *amapola* se pueden utilizar «tradicionalmente» en Francia: 1° trastornos del eretismo cardíaco en el adulto (corazón sano), 2° tratamiento sintomático de estados neurotónicos de adultos y niños,

especialmente en casos de trastornos menores del sueño; 3° tratamiento sintomático de la tos [Note Expl., 1998]. Forman parte de la composición de especies pectorales (y de la del jarabe de ipecacuana compuesto). En Alemania, la Comisión E describe usos similares aunque, estimando que la eficacia de la droga no ha sido demostrada, no recomienda su uso con fines terapéuticos (lo que no impide que se pueda incorporar como aditivo en preparaciones como tisanas).



3. OTRAS DROGAS CON ALCALOIDES ISOQUINOLEÍNICOS

● COLOMBO, *Jateorrhiza palmata* Miers, Menispermaceae

La raíz de esta planta herbácea trepadora de la costa oriental de África fue objeto antiguamente de una monografía en la Farmacopea. La droga contiene 2-3% de alcaloides totales, principalmente protoberberinas (palmatina, jatrorrhizina, columbamina) y también lactonas furanoditerpénicas que le confieren gran amargor (columbina, isocolumbina, palmarina, chasmantina, jateorina, etc.). La droga fue utilizada como tónico amargo.

● DROGAS DE LA FARMACOPEA CHINA*

Diversas drogas de la Farmacopea tradicional china deben sus propiedades a alcaloides isoquinolefínicos. Esto ocurre sobre todo en el caso de drogas que contienen protoberberinas:

● *Coptis sinensis* Franchet y otras especies de *Coptis* (Ranunculaceae). Conocida con el nombre de *huanglian*, la droga está constituida por el rizoma que contiene entre un 5-8% de berberina, acompañada de coptisina, columbamina, jatrorrhicina,

* El lector interesado encontrará un estudio completo de las especies aquí mencionadas en la obra –muy documentada– de W. Tang y G. Eisenbrand sobre la química y la farmacología de las principales drogas de la Farmacopea china (Chinese Drug of Plant Origin-Chemistry, Pharmacology, and Use in Traditionnal and Modern Medicine, Springe-Verlag, Berlin, 1992). Ver también, aunque es más antiguo: Chang, H.-M. y But, P.P.-H. (eds.) (1986). Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica, vol. 1 y 2, World scientific, Singapour; (en inglés, pero citando muy a menudo revistas en chino).

etc. La droga se utiliza como tal y como fuente de berberina. Las propiedades antibacterianas de la berberina justifican su utilización en el tratamiento de disenterías bacilares y de diversas afecciones bacterianas. Es necesario señalar que los ensayos clínicos no han confirmado el interés de las sales de berberina en el tratamiento de diarreas de etiologías diversas.

- ***Berberis soulieana*** Schneider, *B. wilsonae* Hemsley y otras especies. Las raíces de estas Berberidaceae (*sankezhén, cihuanglian*) poseen marcadas propiedades antibacterianas y antifúngicas que según algunos autores han sido confirmadas en el hombre (disentería, infecciones ginecológicas). Las principales especies involucradas contienen mayoritariamente berberina (0,5-6%) y otras protoberberinas (palmatina, jatrorrhicina, etc.) así como bisbenciltetrahidroisoquinoleínas (berbamina, oxiacantina, isotetrandrina, etc.). La palmatina es un potente antifúngico. La droga posee también propiedades hipotensoras debidas a diferentes alcaloides, sobre todo a la berbamina.

- ***Corydalis turtschaninovii*** Bess. f. *yanhusuo* Y.H. Chou & C.C. Hsü. Esta Fumariaceae y otras especies del género se utilizan en el tratamiento de dolores de diversos orígenes (neuralgias, dismenorreas, cefaleas). La actividad analgésica del tubérculo (*yanhusuo*) se encuentra ligada principalmente a una tetrahidroprotoberberina, la tetrahidropalmatina. Este alcaloide es sedante, hipnótico y tranquilizante como algunos otros representantes del grupo de las protoberberinas tetrahidrogenadas*; bloquea receptores dopaminérgicos postsinápticos. Se extrae de otras fuentes más fácilmente accesibles, sobre todo de diversas especies de *Stephania* (ej.: *S. sinica* Diels, Menispermaceae).

- ***Menispermum dauricum*** DC. (Menispermaceae). La droga (*beiduogen*) así como los alcaloides totales que se pueden extraer de ella (*beiduogen pian*) están considerados como analgésicos y antipiréticos. La droga contiene bisbenciltetraidroisoquinoleínas: dauricina (mayoritaria), daurisolina, dauricinolina, así como aporfinas e isoaporfinas. Las actividades de la dauricina son semejantes a las de la tetrandrina (hipotensora, antiarrítmica).

- ***Stephania tetrandra*** S. Moore (*hanfangji, fangji*, Menispermaceae). Tradicionalmente empleada como antirreumática, analgésica, antiinflamatoria, así como en el tratamiento de la hipertensión, esta droga —constituida por la raíz desecada— es conocida

* Estas propiedades han sido descritas y estudiadas por diversos autores. Están relacionadas con el empleo en Vietnam de las raíces de *Stephania rotunda* Lour. como sedante. Señalemos de paso, que en este país, se recurre a diversos *Coptis*, *Berberis* y *Thalictrum* para el tratamiento de disenterías y otras infecciones intestinales; todas estas especies contienen berberina [cf. Khuong-Huu, Q. (1986). The Importance of Medicinal Plants in Vietnam, in «Advances in Medicinal Phytochemistry», (Barton, D. y Ollis, W.D., eds), John Libbey Ltd., Londres]; consultar también: Dung, N.-X., y Loi, D.-T. (1991). Selection of Traditional Medicines for Study, *J. Ethnopharmacol.*, **32**, 57-70, que mencionan igualmente, para las mismas indicaciones, una *Fibraurea* con berberina (Menispermaceae).

por contener diversos alcaloides bisbenciltetrahydroisoquinoleínicos: tetrandrina (0,7-1,3%), fangchinolina, oxofangchirina, ciclanolina, demetiltetrandrina, etc. La tetrandrina es antagonista del calcio. Deprime la contractilidad miocárdica, relaja las fibras musculares arteriales oponiéndose a su contracción; es hipotensora y dilatadora coronaria. Hay que señalar la utilización de sus derivados cuaternarios en anestesiología: el yoduro de dimetiltetrandrina es un paquicurare no despolarizante empleado como miorrelajante en combinación con diferentes técnicas de anestesia (incluida la acupuntura).

S. tetrandra ha sido distribuida en Francia y en Bélgica a finales de la década de los ochenta. Formaba parte de composiciones con fines adelgazantes. La utilización de estos productos ha llevado a la aparición de decenas de casos de insuficiencia renal por nefritis tubulointersticial. Algunos de los pacientes se han debido de someter a trasplante renal y, recientemente, se ha señalado la aparición de proliferaciones celulares diseminadas que evolucionan en carcinoma urotelial. El origen de esta grave intoxicación parece que se debe a una sustitución del *fangji* (i.e. *S. tetrandra*) por la raíz de otra especie utilizada en China (*Aristolochia fangchi* Y.C. Wu & L.D. Chou ex S.M. Wang), conocida por contener ácidos aristolóquicos. Estos ácidos fenantrénicos al ser nefrotóxicos y cancerígenos en roedores, son seguramente los responsables de las intoxicaciones que se acaban de describir (por otra parte se han descubierto sus aductos sobre el ADN en el tejido renal de cinco víctimas). Sin embargo, la gran diferencia en la frecuencia de casos de insuficiencia renal observados en Bélgica y en Francia ha llevado a los autores a la realización de una encuesta epidemiológica muy amplia, publicada en 1998, que concluye, como muy posible, con la hipótesis de la existencia de un tercer factor desconocido. La venta de *S. tetrandra* y *A. fangchi* se ha prohibido definitivamente en Francia (decreto 98-397 de 20-05-1998).

● ***Stephania cepharantha* Hayata.** Los tubérculos de esta especie contienen aporfinas y alcaloides dímeros: isotetrandrina, berbamina, cefarantina. Esta última es un inhibidor de la agregación plaquetaria; disminuye la leucopenia producida por la utilización de antitumorales y se opone al desarrollo de silicosis experimentales.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Bentley, K.W. (1997). Phenethylamine and Isoquinoline Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 387-411.
- Fulde, G. et Wichtl, M. (1994). Analytik von Schöllkraut. Das Hauptalkaloid ist Coptisin, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **134**, 1031-1035.
- Guédon, D., Cappelaere, N. et Simanek, V. (1990). HPLC Analysis of the Main Alkaloids from *Eschscholtzia californica* Cham., *Phytochem. Anal.*, **1**, 77-82.
- Harkrader, R.J., Reinhart, P.C., Rogers, J.A., Jones, R.R., Willie II, R.E., Lowe, B.K. et McEvoy, R.M. (1990). The History, Chemistry and Pharmacokinetics of *Sanguinaria* Extract, *J. Can. Dental Assoc.*, **56**, (7, sup.), 7-12.
- Rolland, A., Fleurentin, J., Lanhers, M.-C., Younos, C., Misslin, R., Mortier, F. et Pelt, J.-M. (1991). Behavioural Effects of the American Traditional Plant *Eschscholtzia californica* Sédatif and Anxiolytic Properties, *Planta Med.*, **57**, 212-216.
- Táborská, E., Bochoráková, H., Paulová, H. et Dostál, J. (1994). Separation of Alkaloids in *Chelidonium majus* by Reversed Phase HPLC, *Planta Med.*, **60**, 380-381.

Stephania - Aristolochia

- Cosyns, J.-P., Jadoul, M., Squifflet, J.-P., Van Cangh, P.-J. et van Ypersele de Strihou, C. (1994). Urothelial Malignancy in Nephropathy due to Chinese Herbs, *Lancet*, **344**, 188.
- Depierreux, M., Van Damme, B., Vanden Houde, K. et Vanherweghem, J.L. (1994). Pathologic Aspects of a Newly Described Nephropathy Related to the Prolonged Use of Chinese Herbs, *Am. J. Kidney Dis.*, **24**, 172-180.
- Pourrat, J., Montastruc, J.L., Lacombe, J.L., Cisterne, J.M., Rascol, O. et Dumazer, P. (1994). Néphropathie associée à des herbes chinoises - Deux cas, *Presse Méd.*, **23**, 1669.
- Stengel, B. et Jones, E. (1998). Insuffisance rénale terminale associée à la consommation d'herbes chinoises en France, *Néphrologie*, **19**, 15-20.
- Vanherweghem, J.-L., Tielemans, C., Simon, J. et Depierreux, M. (1995). Chinese Herbs Nephropathy and Renal Pelvic Carcinoma, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **10**, 270-273.
- van Ypersele de Strihou, C. et Vanherweghem, J.L. (1995). The Tragic Paradigm of Chinese Herbs Nephropathy, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **10**, 157-160.
- Vanherweghem, J.L. (1997). Association of Valvular Heart Disease with Chinese-herb Nephropathy, *Lancet*, **350**, 1858.
- Zhu, M. et Phillipson, J.D. (1996). Hong Kong Samples of the Traditional Chinese Medicine «Fang Ji» Contain Aristolochic Acid Toxins, *Int. J. Pharmacognosy*, **34**, 283-289.



Fumaria officinalis L.

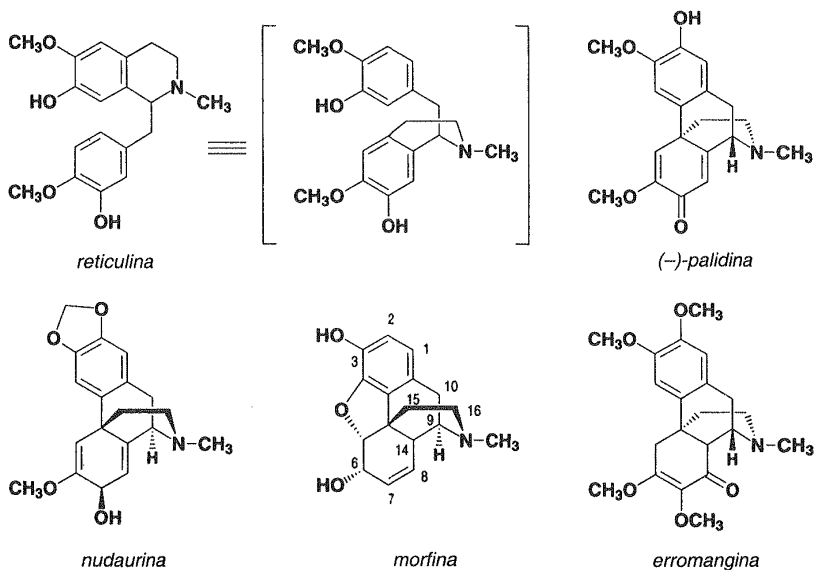
VI. Morfinanos

1. INTRODUCCIÓN – ORIGEN BIOSINTÉTICO

Aunque los alcaloides isoquinoleícos son sobre todo frecuentes en las Papaveraceae (*Argemone*, *Bocconia*, *Chelidonium*, *Eschscholtzia*, *Glaucium*, *Meconopsis*, *Papaver*, *Roemeria*, etc.), los morfinanos son específicos de las *Papaver*: conviene precisar, que de las casi cien especies con las que cuenta este género de compleja taxonomía, solamente una decena biosintetizan tebaína (*P. bracteatum* Lindley, *P. orientale* L. y otras) y que la morfina sólo es elaborada por *P. somniferum* y *P. setigerum* DC. (o ssp. *setigerum* vide *infra*).

Estructuralmente se pueden distinguir los morfinanos verdaderos, alcaloides específicos de las *Papaver*, de las morfinanediemonas algo más frecuentes y cuya distribución, sin ser muy extensa, es sin embargo menos específica: Papaveraceae, Menispermaceae, Lauraceae, Euphorbiaceae, etc.

El examen de la estructura de estos compuestos muestra que se trata de benciltetrahydroisoquinolefinas: como se señala en el esquema siguiente, su precursor biogénético sólo puede ser la reticulina cuya sustitución es la única que permite el acoplamiento oxidativo *orto-para* que conduce a la estructura fenantrénica.



Biosíntesis. La biosíntesis de los morfinaños no es compleja más que *a priori*. Diversos experimentos con marcadores prueban sin duda que la morfina se forma a partir de la norlaudanosolina que proviene a su vez del metabolismo de la tirosina.

Como resume el esquema de la siguiente página, después de una *O*- y *N*- metilación de la norlaudanosolina en reticulina, el isómero *R*(-) de esta última sufre una ciclación proporcionando salutaridina (pero el isómero *S*(+) se obtiene igualmente *vía* el 1,2-dehidro-reticulinio) y esta dienona se reduce a dienol; la deshidratación del salutaridinol I y la formación de un puente éter en 4,5 llevan a la formación de tebaína. A partir de este primer representante de la serie del morfinaño, todas las etapas biosintéticas son irreversibles: demetilación del éter del enol en neopinona, isomerización de esta última en codeinona, reducción a codeína, demetilación de la codeína en morfina. La morfina se forma igualmente en parte *vía* oripavina (es decir 3-demetil tebaína) según la secuencia: tebaína → oripavina → morfina (hidrólisis del éter del enol) → morfina (reducción).

Se puede observar que numerosas amapolas que contienen tebaína, contienen igualmente oripavina: la especificidad del *P. somniferum* reside por tanto en su capacidad de desalquilar el éter del enol (en neopinona o en morfina).

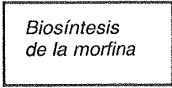
2. ADORMIDERA – OPIO

La adormidera (hojas, cápsulas [lista I] y semillas) estaba inscrita en la 8ª edición de la Farmacopea francesa. La 9ª edición dedicaba una monografía al opio de la India y la 10ª definía el opio bruto. Esto mantiene el texto en vigor, *i.e.* la 3ª edición de la Farmacopea europea: «el opio bruto es el látex desecado al aire, obtenido por incisión de las cápsulas aún verdes de *P. somniferum* L. Contiene como mínimo un 10% de morfina y un 2% de codeína [...] respecto a la droga desecada a 100-105°C». La Farmacopea precisa: «El opio bruto se destina únicamente a servir de materia prima para la fabricación de preparaciones galénicas. Solamente se comercializa así».

Se encuentran inscritos en la lista de sustancias clasificadas como estupefacientes (anexo I): el concentrado de paja de adormidera*, el opio (incluyendo también las preparaciones de opio y de *P. somniferum* que contienen hasta un 20% de morfina), la morfina y los derivados morfínicos con nitrógeno pentavalente, la tebaína y la mayoría de sus derivados hemisintéticos (heroína, hidromorfona, oxicodona, etc; y sintéticos estructuralmente relacionados. La codeína, folcodina, etilmorfina, etc., responden al mismo régimen (anexo II). * idéntica referencia.

El interés del hombre por la adormidera se remonta a más de 4.500 años. Existen datos sobre la explotación de las cápsulas en Europa (Suiza, Alemania, Jura, sur de España) que datan del Neolítico próximo: se empleaban sin duda por el valor alimen-

* «o materia prima obtenida cuando la paja de adormidera ha sufrido un tratamiento para concentrar sus alcaloides (cápsulas, tallos)». Cf. orden de 22-02-1990 en aplicación del Decreto de 28-12-1988; *J. O. Rép. fr.*, 07-06-1990.



ticio de sus semillas. Un poco más tarde, la adormidera aparece en el Mediterráneo oriental (Creta) donde se utilizaba (1600-1400 a.C.) para otros usos, sin duda religiosos, puede que también medicinales, como lo sugiere una estatuilla del micénico antiguo donde aparecen las cápsulas de adormidera escarificadas. La adormidera continúa su progresión hacia el este, en parte transportada* en recipientes en forma de cápsulas hacia Chipre y Egipto. Joyas, alfileres y otros objetos así como la decoración de tumbas y de distintos monumentos** atestiguan su uso en Egipto a partir de la XVIII dinastía (desde 1500 a.C.). Objetos del mismo tipo se encuentran también, en las mismas épocas, en Anatolia. El opio (grasa de león) y la adormidera (planta de la alegría) fueron conocidos así mismo por los Asirios. En época más reciente, la medicina griega la utilizó para disminuir los dolores y Dioscórides distingue el opio, zumo de la cápsula, y el meconio, obtenido por infusión de la planta troceada. Ingrediente de la triaca de Galeno cuya utilización se perpetuó durante siglos, se convirtió en el siglo XVII en el principio activo del laudano de Sydenham (tintura de opio azafranada) que perduró hasta la generalización del empleo del clorhidrato de morfina como el analgésico más utilizado. Introducido muy pronto en Oriente por los árabes, se conoció y utilizó durante varios siglos por sus virtudes medicinales, mientras que el hábito de fumarlo no apareció hasta finales del siglo XVII: se sabe que el desarrollo fulgurante del contrabando organizado por los Británicos condujo a la primera guerra del opio (1839-1842) que fue el inicio de la apertura (forzada) de China a los países occidentales. Por su parte, Occidente no fue alcanzado por la opiomanía hasta finales del siglo XVIII: el opio se comía (opiofagia) o se fumaba, hasta la implantación de legislaciones restrictivas (Francia: 1908; primera convención internacional: la Haya, 1912). La morfinomanía en boga a finales del siglo XIX, en la actualidad ha cedido su lugar a una práctica, a menudo mortal y en expansión, la heroínomanía.

La producción lícita***(pág. 919) de opio, limitada desde los años cincuenta a siete países, en la actualidad se encuentra circunscrita a la India y cada vez en mayor medida, las necesidades de la industria farmacéutica mundial de los alcaloides se cubren por la extracción directa a partir de la paja de adormidera (cf. pág. 922). La mayoría de

* ¿En forma de opio? Es una hipótesis: los resultados de los análisis efectuados mantienen la duda (no se buscan alcaloides). Otros autores han establecido así mismo la presencia de morfina en los vasos egipcios de alabastro que se han encontrado en una tumba de la XVIII dinastía. En realidad, un trabajo muy documentado publicado por N.G. Bisset en 1994 duda seriamente de la validez de esta afirmación emitida a principios de siglo: los métodos más modernos (CG, CG-EM, CCF, ensayo radio-inmunológico) no han permitido la caracterización de la morfina en estos vasos. Tampoco es muy probable que este tipo de vasos se conociera en el Egipto de esa época. Aunque este análisis no aporta una prueba absoluta de que los vasos no sirvieran para contener opio, permite a los autores una revisión interesante sobre la historia de la adormidera en el Mediterráneo oriental. Ver: Bisset, N.G., Bruhn, J.G., Curto, S., Holmstedt, B. Nyman, U. y Zenk, M.H. (1994). Was Opium Known in 18th Dynasty Ancient Egypt? And Examination of Materials from the Tomb of the Chief Royal Architect Kha, *J. Ethnopharmacol.*, **41**, 99-114.

** La publicación de Bisset subraya que la estilización hace, en algunos casos, la identificación dudosa y que «many pictures in tombs bear some similarity to *P. rhoeas* and are accepted as representing that species».

la morfina producida industrialmente se transforma, sobre todo en codeína. El consumo de morfina es muy escaso, pero ha aumentado ligeramente con la generalización del empleo de formas farmacéuticas destinadas a la vía oral y la tendencia de las autoridades sanitarias a ocuparse de mitigar el dolor.

● **ADORMIDERA, *Papaver somniferum* L., Papaveraceae**

A. La planta

La adormidera es una planta anual con tallo principal erguido de 1-1,5 m, de hojas alternas, amplexicaules, glabras y casi siempre verde glauco, las hojas de la base son pinnatisectas y las de la cima simplemente dentadas. La flor, solitaria, es actinomorfa: su cáliz comprende dos sépalos que se desprenden al abrirse los cuatro pétalos de la corola. De color blanco, rojo o violáceo, según el cultivar, esta corola rodea numerosísimos estambres con anteras negras y un ovario súpero unilocular por fusión de sus 8-12 carpelos. Este ovario, dividido por tabiques incompletos y coronado por un disco estigmático aplanado, conduce a una cápsula ovoide o esférica, a veces indehiscente, que encierra una multitud de minúsculas semillas. Por incisión, todos los órganos de la planta dejan fluir un látex blanco.

La taxonomía del género es compleja repartiéndose un centenar de especies, según los distintos autores, en 9 ó 12 secciones. Inicialmente clasificadas en la sección *Mecones* Bernh; *P. somniferum* L. y *P. setigerum* DC. en la actualidad se encuentran aisladas en una sección *Papaver* caracterizada por la presencia de alcaloides pertenecientes al esqueleto del morfinano. ¿Se trata de dos especies diferentes? La opinión de los especialistas se encuentra dividida: a la vista de las numerosísimas publicaciones dedicadas al género *Papaver* se concluye que aunque numerosos autores hablan de dos especies, otros consideran a *P. setigerum* como una subespecie de *P. somniferum*: *P. somniferum* L. ssp. *setigerum* (DC.) Corb. Para algunos autores —esta es la posición adoptada por Flora Europaea— existen tres subespecies de *P. somniferum*: dos cultivadas (ssp. *somniferum* y ssp. *songaricum* Basil) y una silvestre: ssp. *setigerum* (DC.) Corb., con cápsula más pequeña. Sin entrar en detalles, también se debe señalar que los especialistas se encuentran divididos así mismo, en cuanto al origen del *P. somniferum* y la mayoría estima que la subespecie (¡o la especie!) *setigerum* es la forma ancestral.

*** Los cultivos ilícitos de adormidera que surten el mercado mundial de heroína se encuentran localizados principalmente en el «cuerno de oro» (Pakistán, Afganistán, Irán) y en el «triángulo de oro», en los confines de Tailandia, Birmania y Laos. En 1994, Afganistán produjo entre 3.200 y 3.300 toneladas de opio. La producción birmana en 1993 fue de 2.575 toneladas. Pakistán, 2º exportador mundial de heroína, exporta entre 30 y 40 toneladas por año de este alcaloide. Además, una parte de la producción de la India llega al mercado negro. Países como Colombia —ampliamente implicado en la producción de cocaína— cultivan en la actualidad la adormidera a gran escala: 20.000 hectáreas con pequeño rendimiento (120-160 toneladas de opio). Todas estas cifras y datos se han obtenido de: Observatoire géopolitique des drogues (1995). Géopolitique des drogues 1995, La Découverte, París.



Papaver somniferum L.

¿Se puede hablar de variedades? La antigüedad del cultivo de adormidera por el hombre ha originado una enorme variabilidad morfológica (color de las flores y de las semillas, dehiscencia, etc.). Se han propuesto diversos sistemas de clasificación y la proliferación de cultivares provenientes del intento de mejora que se inició desde hace una treintena de años no simplifica las cosas. La 3ª edición de la Farmacopea europea ha suprimido por este motivo cualquier referencia a la noción de variedad* (lo que no ocurría en textos anteriores).

A título de ejemplo, se pueden citar aquí las distinciones realizadas en las obras clásicas de Farmacognosia**:

- adormidera con flores y semillas blancas, cultivada en la India. Las cápsulas, ovoides, se encuentran desprovistas de poros de dehiscencia; tradicionalmente se habla de variedad *album*;
- adormidera negra, tradicionalmente cultivada en Europa por sus semillas. Las flores de esta adormidera son violáceas, sus semillas grises. La cápsula, más globulosa que la de la adormidera blanca, es dehiscente por sus poros sobre el borde del disco estigmático; se conoce bajo la denominación de variedad *nigrum*;
- adormidera de Asia menor, con flores púrpuras. La cápsula es ancha (10-12 cm) y globulosa; las semillas son negro violáceas (variedad *glabrum*).

B. Producción

Producción de opio. En las regiones septentrionales de la India (Rajasthan, Madhya Pradesh, Uttar Pradesh), las semillas de adormidera se siembran al final del otoño. Una vez nacidas las plantas, se clarean. La floración tiene lugar en abril-mayo y las cápsulas, en número de 6 a 8 por pie, se forman hacia mayo-junio. Su maduración viene marcada por un cambio de color: en principio verde azulado, amarillean posteriormente. Es en este estadio, antes de su desecación, cuando se recolecta el látex. Se realizan con cuidado incisiones en cada cápsula: incisión simple o múltiple, que debe ser suficiente como para seccionar los laticíferos pero no debe alcanzar el endocarpio, ya que el látex fluiría hacia el interior de la cápsula. Se pueden realizar las incisiones de las cápsulas de forma repetida. El látex blanco que exuda, coagula y rápidamente se vuelve marrón. A la mañana siguiente de haber procedido a la incisión, el látex obtenido se recoge por raspado, se aglomera y se deseca al aire libre. Después de varios días de secado, la humedad residual es del orden del 10%; finalmente el producto se prepara en panes de aproximadamente

* La realidad está lejos de ser sencilla: un estudio bastante antiguo realizado sobre 1.600 especímenes ha mostrado una gran variabilidad en las características morfológicas y ha llevado a su autor a distinguir siete subespecies y treinta y seis variedades; otros botánicos opinan que es necesario distinguir «covariedades» subdivididas a su vez en variedades. Otros estiman incluso «que es imposible bajo el punto de vista botánico distinguir variedades precisas».

** (1)- París, R.-R. et Moysse, H. Précis de Matière Médicale, *op. cit.*, 2, pág. 186; (2)- Evans, W.C., Trease and Evans' Pharmacognosy (14ª ed.), *op. cit.*, pág. 367.

5 kg. Según el observatorio geopolítico de drogas, los cultivos afganos (ilícitos) se realizan con rendimientos de 40 kg/ha de opio húmedo (30 kg seco) sobre los mejores terrenos, y de 65 kg/ha (húmedo) en regiones donde las tierras se riegan.

Producción de paja de adormidera. Aunque el cultivo de adormidera es antiguo en Europa, su fin se limitaba a la producción de semillas, fuente de un aceite insaturado. La puesta a punto de procedimientos para la extracción directa de los alcaloides a partir de cápsulas con un rendimiento satisfactorio, la mejora en las variedades productivas así como en las prácticas de cultivo, ha permitido abordar la producción de alcaloides sin pasar por el opio.

Existen dos posibilidades de recolección: por un lado la recolección en completa madurez, cuando las hojas están secas y las semillas son ricas en aceite, obteniéndose en este caso la «paja de adormidera», o bien la recolección en verde, alrededor de tres semanas después de la floración; esta «adormidera verde» es rica en alcaloides pero debe ser deshidratada rápidamente.

En el caso particular de la producción francesa, la mejora de las adormideras destinadas a la producción de paja para la extracción ha permitido multiplicar su contenido en alcaloides por cuatro en treinta años. Inicialmente, las cápsulas se recolectaban en un estadio de madurez que hacía necesario un desecado en hornos que consumían energía. En la actualidad, y en el caso de más de la mitad de la producción, las cápsulas se recolectan maduras o casi maduras lo que permite su desecado por simple ventilación. La superficie explotada en 1995 fue de 4.866 ha, produciéndose 41,1 toneladas de equivalente en morfina [Fuente: OICS].

Datos cuantitativos. La producción mundial lícita de opiáceos, en progresión desde hace una decena de años, alcanzó 330 toneladas de equivalente en morfina en 1997. Se prevé que siga aumentando durante algunos años para cubrir la demanda y la necesidad de disponer de un stock suficiente (en 1996 el consumo –próximo a 240 toneladas– sobrepasó la producción en 14,5 toneladas) [Fuente: OICS, relación 1996]. Las exportaciones de la India en opio disminuyen de manera regular (49 toneladas de equivalente en morfina en 1995) mientras que las exportaciones mundiales de concentrado de paja de adormidera aumentan: 118 toneladas de equivalente en morfina en 1995, estando cubierto el 57% de estas exportaciones por Turquía que dedicó 60.000 ha al cultivo de adormideras. En este mismo año Francia exportó 9,5 toneladas de concentrado, muy lejos de las 29 toneladas exportadas por Australia.

C. Características de las drogas

- El **opio** es una pasta de sabor picante y amargo, de olor característico y consistencia variable. El examen microscópico, practicado sobre una muestra desecada, pulverizada y suspendida en una disolución de hidróxido potásico, muestra gránulos de látex aglomerados en masas irregulares y filamentos alargados. Se pueden observar fragmentos del epicarpio, restos de vasos, cristales refringentes y algunos granos de almidón.

- Las **cápsulas** poseen forma y dimensión variable: esféricas u ovoides, más largas que anchas o más anchas que largas, dehiscentes o no, poseen una coloración amarillenta y son inodoras. Microscópicamente se observa la presencia en el líber, de haces libero-leñosos valvarios, de numerosos laticíferos anastomosados formando una red.
- Las **semillas**, muy pequeñas (su masa no sobrepasa los 2×10^{-4} g), poseen un tegumento reticulado de coloración que varía del blanco amarillento al negro violáceo*.

D. Opio

Composición química. El opio puede contener del 10 al 15% de agua; abundantes azúcares (20%) así como ácidos orgánicos: ácidos láctico, fumárico, oxalacético y sobre todo ácido meconíco (más de un 5%). Este último –una pirona dicarboxílica– no se encuentra más que en un número muy limitado de especies y se puede utilizar como marcador de identidad. Los principios activos vienen representados por un 10-20% de alcaloides.

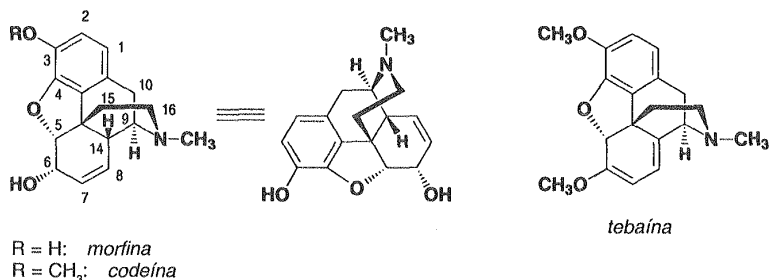
Morfinanos

La morfina, alcaloide mayoritario del grupo de los morfinanos es también el alcaloide más abundante del opio (10-12%). Es una molécula pentacíclica que posee 5 centros de asimetría: únicamente el enantiómero natural (levógiro) es activo (5R, 6S, 9R, 13S, 14R). La presencia de un hidroxilo fenólico (en C-3) confiere a este alcaloide características especiales de solubilidad: es soluble en disoluciones de hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos por formación de morfinaatos y como los demás alcaloides posee las características de solubilidad clásicas del grupo (pero la morfina base es muy poco soluble en éter). La función fenólica es también origen de las propiedades reductoras de la molécula: posibilidad de caracterizar la molécula en presencia de sales férricas.

* Las semillas de adormidera, enteras o aplastadas, se utilizan tradicionalmente en Europa central en la fabricación de panes y dulces; lo mismo ocurre en América del Norte.

Estas semillas contienen cantidades variables (pero pequeñas) de alcaloides: morfina (4-250 mg/kg) y codeína (0,4-60 mg/kg), una gran parte de estos alcaloides proviene de su contaminación con el látex. Las experimentaciones han demostrado que la ingestión de semillas, en las condiciones habituales de consumo –se conocen pocos casos de uso impropio– no engendra ninguno de los síntomas característicos del consumo de opiáceos. Sin embargo, las pruebas que se practican habitualmente para caracterizarlos en la orina son positivos, lo que puede inducir a interpretaciones erróneas (al menos es lo que pretenden a veces ciertos consumidores americanos de productos ilícitos). De hecho, los niveles medidos y el análisis de los metabolitos permiten, casi siempre, opinar sin ambigüedad. Cf., *inter alia*, Meneely, K.D. (1992). Poppy Seed Ingestion: the Oregon Perspective, *J. Forensic Sci.*, **37**, 1158-1162; Pelders, M.G. y Ros, J.J.W. (1996). Poppy Seeds: Differences in Morphine and Codeine Content and Variation in Inter- and Intra-Individual Excretion, *J. Forensic Sci.*, **41**, 209-212.

El contenido en aceite de las semillas puede alcanzar el 40%, siendo el ácido linoleico ampliamente predominante (70%). Los ésteres etílicos de los ácidos grasos del aceite de adormidera se utilizan como opacificantes en radiología (linfografía, fistulografía, sialografía).



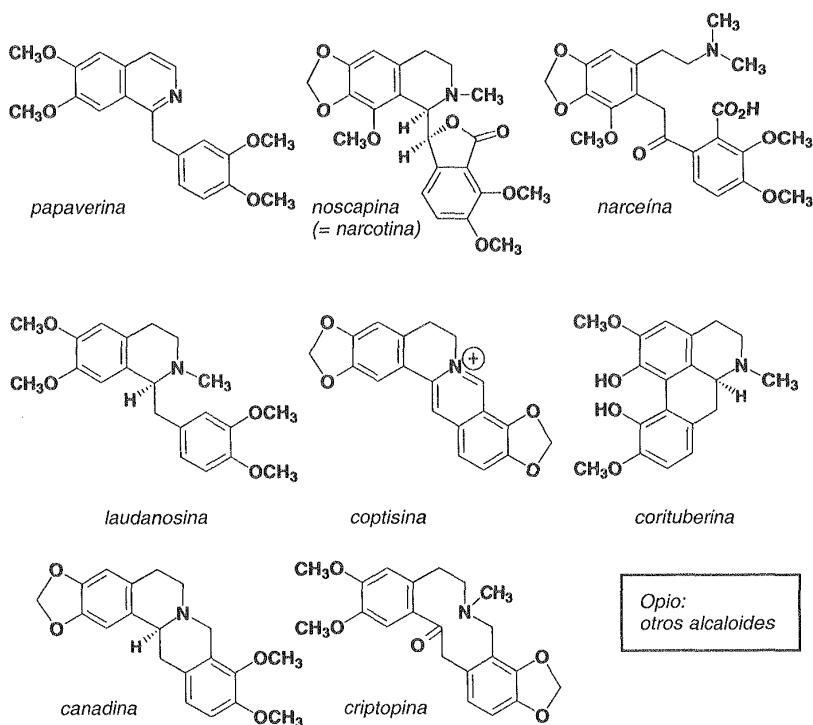
El fenol en C-3 y el hidroxilo en C-6 pueden estar eterificados o esterificados: junto a derivados naturales como la codeína o la tebaína se pueden producir derivados hemisintéticos (*vide infra*); hay que remarcar en este sentido que la esterificación o la eterificación del hidroxilo en C-3 disminuye la actividad analgésica. En términos de relación estructura-actividad, se puede señalar que la inversión de la configuración en C-9 y C-13 hace desaparecer la actividad, mientras que la función alcohólica en C-6 y la insaturación en 7,8 no son estrictamente indispensables. La sustitución sobre el nitrógeno es determinante: el reemplazamiento del metilo por pequeños radicales alquílicos (alílico, ciclopropilmetílico, ciclobutilmetílico, etc.) transforma la molécula en antagonistas puros o parciales de la morfina. Un modo de aumentar la acción analgésica consiste en la introducción de un hidroxilo en C-14.

Los demás morfínicos se encuentran en el opio en cantidades variables: codeína (2,5-5%) —es el éter metílico en C-3 de la morfina—, tebaína (menos de 1%) —es el éter metílico de la forma enólica de la codeinona—, neopina, codeinona, oripavina, etc. La tebaína presenta un interés sintético: las dos insaturaciones 6(7) y 8(14) permiten el acceso a aductos de Diels-Alder: formándose así estructuras complejas y rígidas que, agonistas (ej.: etorfina) o agonistas-antagonistas (ej.: buprenorfina), son extremadamente activas. Se trata también de una materia prima para la obtención de codeína y un posible punto de partida para la obtención de los 14-hidroximorfínicos.

Otros alcaloides

Otro alcaloide ponderalmente importante en el opio es la (–)-noscapina (= narcotina): su contenido oscila entre el 2 y el 10%. Este compuesto es una base muy débil, sus sales son poco solubles y su estructura lactónica le hace sensible a los pH alcalinos. Otros derivados del mismo grupo (ftaliltetrahidroisoquinoleínas) se encuentran en cantidades muy pequeñas (narcotolina); van acompañadas por secoftalilisoquinoleínas: narceína, nornarceína, narceinimida.

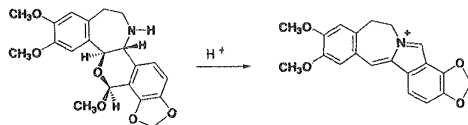
En el opio también existen benciltetrahidroisoquinoleínas (laudanina, laudanosa, laudanidina, codamina, reticulinas, etc.) así como un derivado isoquinoleínico, la papaverina (contenido medio: 0,5-1,5%). *P. somniferum* elabora también otros tipos estructurales: aporfinas (isoboldina, corituberina), tetrahidroprotoberberinas y protoberberinas (coreximina, canadina, berberina, coptisina), benzofenantridinas (sanguinarina), protopinas (protopina, criptopina, alocriptopina), morfínanedienonas [(–)-salutaridina].



Ensayos. La identidad del opio se puede verificar adicionando directamente cloruro férrico al extracto acuoso: aparece una coloración roja que no desaparece al añadir ácido clorhídrico (caracterización del ácido meconíco*. Igualmente se puede realizar una caracterización por CCF de los principales alcaloides contenidos en un extracto etanólico del 70% (revelando con yodobismutato).

El ensayo propiamente dicho comprende la determinación de la pérdida por desecación (< 15%) y de cenizas totales (< 6%) así como una valoración por CLAR que ha

* Las antiguas ediciones de la Farmacopea francesa describían dos reacciones de caracterización: una, efectuada después de extracción por éter de un macerado acuoso acidificado, que caracterizaba el ácido meconíco y la otra, realizada después de la extracción de alcaloides en medio alcalino, acidificación y calentamiento, revelaba la presencia de porfiroxina: este alcaloide —conocido en la actualidad con el nombre de papaverrubina D— se transforma en medio ácido en una isindolbenzacepina cuaternaria de intenso color rojo (utilizable en CCF).



reemplazado a la valoración acidimétrica descrita en las antiguas ediciones de la Farmacopea francesa^{*a} y cuyas variantes figuran todavía en otras Farmacopeas^{*b}. La disolución a examinar se prepara de la manera siguiente: extracción de los alcaloides por maceración con etanol al 50% y purificación del extracto obtenido por cromatografía sobre columna de kieselguhr. El eluato se evapora a sequedad y se redisuelve en la fase móvil, inyectándose a continuación un volumen apropiado sobre una columna que contiene sílice químicamente enlazada. Se determina también el contenido en morfina y en codeína. Del mismo modo debe determinarse el contenido en tebaína que debe ser inferior al 3%.

Otros métodos. Se puede realizar una protometría en medio no acuoso, sobre el precipitado que se obtiene tratando una disolución acuosa de morfina con 2,4-dinitroclorobenceno, cf. Helv. VII.

E. Acción farmacológica de los principales alcaloides

Morfina. La morfina ejerce su actividad fijándose de forma estéreo específica, reversible y con una gran afinidad, a receptores específicos que se encuentran principalmente en diversos niveles del sistema nervioso central. Clásicamente se distinguen los efectos centrales y los periféricos.

efectos a nivel del sistema nervioso central

- efecto analgésico. La morfina induce una analgesia selectiva: deprime potentemente la percepción nociceptiva, elevando el umbral de percepción dolorosa. La actividad psicodisléptica del alcaloide participa también en el efecto analgésico: proporcionando una cierta indiferencia frente al dolor. La actividad de la morfina sobre la psicomotricidad varía según la especie animal, y en el hombre, está en función de la previa existencia de dolor. Así, mientras que en sujetos con dolor se observa sedación, indiferencia hacia las sensaciones físicas o psíquicas y, a veces, un estado de euforia

^{*a} En primer lugar la morfina se disuelve tratando el opio pulverizado con lechada de cal que desplaza a los alcaloides de sus sales y precipita el ácido meconíco. La morfina, fenólica, se solubiliza bajo la forma de morfínato cálcico. También se solubiliza una pequeña fracción de los demás alcaloides. La segunda etapa permite la purificación de la morfina extraída. Con este fin, se añade cloruro amónico a una parte de la disolución de morfínato cálcico: estas dos sales reaccionan formando cloruro cálcico y amoniaco que hace que precipite la morfina. Se recoge este precipitado, se lava con agua saturada de morfina base y de dióxido de etilo, y posteriormente se deseca. Finalmente, la morfina se disuelve en metanol a ebullición y, después de su dilución, se valora con ácido clorhídrico en presencia de rojo de metilo. [Ref.: Apéndice a la 9ª edición publicado en 1977 (*J.O. Rép. Fr.*, 28-07-1977), corregido (apéndice n° 21) el 13-11-1978].

^{*b} Este método es muy similar al preconizado por la Farmacopea británica (BP 1988) que termina la valoración disolviendo la morfina en un exceso de ácido sulfúrico valorado y valora el exceso de ácido con una disolución titulada de hidróxido sódico.

que se debe a una disminución de la reacción psicoafectiva frente al dolor, es frecuente que la administración de morfina conduzca, en sujetos normales, a una agitación más o menos intensa, delirio, ansiedad, náuseas, etc.

La morfina, agonista puro, actúa reproduciendo la actividad de los morfinopeptidos endógenos a nivel de los receptores presinápticos de las fibras mielínicas de pequeño diámetro que conducen las informaciones de origen nociceptivo: de lo que resulta la producción de inhibición en la liberación de sustancia P, neurotransmisor del dolor.

Este mecanismo de acción permite comprender de igual manera el origen de la dependencia: la morfina inhibe la producción de encefalinas y, paralelamente, el número de receptores aumenta, de ahí la tolerancia. Como consecuencia de la administración de morfina, los receptores no pueden ser saturados por sus ligandos naturales: y así se explica el «síndrome de abstinencia», expresión clínica de la dependencia física.

- efectos respiratorios. La morfina deprime los centros respiratorios bulbares: disminuye, proporcionalmente a la dosis administrada, la sensibilidad de estos centros hacia el dióxido de carbono y a la hipoxia; con dosis más elevadas se produce bradipnea y ritmo respiratorio irregular. El tiempo de aparición de esta depresión respiratoria se encuentra en función de la vía de administración: muy corto (5-7 minutos) con i.v., máximo por vía intrarraquídea (12-24 horas).

- otros efectos centrales. La morfina deprime el centro de la tos. Provoca miosis, al menos en el hombre y en las especies «narcotizables». Esta miosis, de origen central, es un síntoma importante de la intoxicación crónica*. Produce frecuentemente vómitos que son debidos a una compleja actividad a nivel del centro del vómito. Además deprime la actividad de la hipófisis, disminuyendo la secreción de FSH, LH y de ACTH.

- dependencia. Son importantes los efectos psicodislépticos de la morfina. La actividad euforizante, la sensación de bienestar transitorio o de somnolencia explican la aparición de la dependencia psíquica (compulsión a tomar el producto para volver a conseguir esta situación psíquica particular) que va seguida a continuación de una tolerancia (necesidad de aumentar las dosis y frecuencia de administración para obtener el mismo efecto). El brusco cese en la administración del producto provoca —en el que sufre una intoxicación crónica— un síndrome de abstinencia (o dependencia): rinorrea, sudoración, lagrimeo y posteriormente agitación, midriasis, dolores articulares y musculares acompañados de ansiedad e insomnio; posteriormente taquicardia, polipnea, náuseas y diarreas. Este «estado de carencia» que justifica intervención médica, normalmente se compensa con la subsiguiente administración del alcaloide: se trata de la dependencia física característica de la intoxicación con opiáceos (*i.e.* un estado de adaptación caracterizado por la aparición de trastornos físicos al suspender bruscamente la administración [el individuo dependiente consume para evitar los malestares de la privación]).

* Que se caracteriza igualmente por trastornos psíquicos, por un estreñimiento a menudo duradero, por prurito frecuente (actividad compulsiva de rascarse) y por amenorrea.

efectos periféricos

Se pondrá especial atención a los efectos digestivos: vómitos (inconstantes) y actividad sobre fibras musculares lisas. Esta acción, tiene en parte un origen encefalinérgico, y es la resultante de una disminución del tono en las fibras longitudinales y de un aumento de tono en fibras tisulares y en los esfínteres. De ello resulta una acción astringente perdurable, poco sujeta al desarrollo de tolerancia.

Hay que hacer constar, así mismo, que la morfina induce retención urinaria (también debida a su acción sobre fibras lisas y esfínteres). Antidiurética, es así mismo a dosis elevadas, bradicardizante, vasodilatadora e hipotensora.

Codeína. La codeína ejerce una acción antitusiva, que se ha demostrado en hombre sano por administración de aerosoles tusígenos (dosis mínima de 15-20 mg por toma). Esta actividad va acompañada de una ligera depresión de los centros respiratorios y una débil broncoconstricción por efecto directo sobre el músculo liso, de una disminución de secreciones y de un efecto liberador de histamina.

La codeína es así mismo un analgésico que actúa como la morfina a nivel de receptores de las encefalinas, pero con menor intensidad. Analgésico eficaz *per os*, su efecto es aditivo al de los antiálgicos como el paracetamol; sus efectos son de mayor duración.

Noscapina. Al no ser derivada del morfinano, es una molécula desprovista de efecto toxicomanígeno. No es analgésica ni induce depresión respiratoria. Es un antitusivo específico por acción central (inhibición de la transmisión del estímulo tusígeno) y periférica (espasmolítica).

Papaverina. Cf.: bencilisoquinoleínas simples.

F. Extracción de los alcaloides

La mayor parte del opio se destina a la extracción de alcaloides. Para realizarla se dispone de diversos métodos. El procedimiento tradicional comienza por una maceración acuosa del opio que solubiliza todos los alcaloides excepto la noscapina. La disolución de sales (meconatos, lactatos, etc.) va seguida de la adición de cloruro cálcico: los ácidos orgánicos precipitan bajo forma de sales cálcicas y los alcaloides, transformados en clorhidratos, permanecen en la disolución. Por concentración de la disolución acuosa se forman cristales, mezcla de clorhidrato de morfina y clorhidrato de codeína (sal de Gregory). El resto de los alcaloides permanecen en la disolución. La sal de Gregory se redisuelve en agua y la morfina precipita selectivamente. Una variación en este procedimiento consiste en hacer precipitar todos los alcaloides contenidos en la fase acuosa a pH 9 y después redisolver selectivamente la morfina bruta por una acidificación controlada. Otros procedimientos igualmente antiguos tratan el opio con agua caliente, extrayendo posteriormente con benceno los alcaloides totales precipitados por carbonato sódico; a continuación la morfina se aísla selectivamente al estado de tartrato, mientras que los demás alcaloides permanecen en la disolución bencénica.

Los procedimientos actuales recurren a la utilización de resinas intercambiadoras de iones y a precipitaciones selectivas. Igual ocurre con los métodos industriales que permiten la preparación de alcaloides a partir de la paja de adormidera *vía* un «concentrado de paja de adormidera» obtenido por extracción sólido-líquido con ayuda de un disolvente.

G. Empleos

Opio. El opio y la paja de adormidera se utilizan para la extracción de alcaloides. El opio continúa empleándose también en la obtención de formas galénicas:

1- **polvo de opio**, titulado al 10% de morfina ($10 \pm 0,2$; Ph. fsa, 8ª ed; DM: 0,2 g/dosis - 0,5 g/día). A partir del polvo de opio se prepara la tintura de opio azafranada (láudano de Sydenham: Ph. fsa, 9ª ed). Este polvo se sigue utilizando en la actualidad en la preparación de tintura de opio benzoica (elixir paregórico): polvo de opio (5 g), ácido benzoico (5 g), esencia de anís (5 g), alcanfor (2 g), alcohol de 60° (985 g). Durante mucho tiempo este elixir (lista II) ha sido exonerado a 25 g con la condición de ser diluido a la mitad con jarabe de azúcar. Esta precaución destinada a impedir la redestilación no evitaba el desvío de su uso, y por ello el elixir paregórico se ha transferido a la lista I y se han suprimido sus dosis de exoneración [J. O. Rép. fr., 18-02-1989]. El elixir paregórico se propone en el tratamiento sintomático de diarreas; el tratamiento se debe limitar en el tiempo. En la actualidad existe una formulación del mismo tipo en comprimidos valorados en 5 mg de polvo de opio (lista II).

2- **extracto de opio**, titulado al 20% de morfina ($20 \pm 0,4$; Ph. fsa, 8ª ed., DM: 0,1 g/dosis - 0,25 g/día). Este extracto es la materia prima a partir de la cual se preparaban formas poco utilizadas en la actualidad como la tintura de opio (con un 1% de morfina) y los jarabes opiáceos inscritos en el Formulario Nacional: jarabe de opio débil (0,01% de morfina), jarabe de opio fuerte (0,05% de morfina) y el jarabe de especies pectorales. El polvo y el extracto de opio se encuentran así mismo en un pequeño número de especialidades antiálgicas.

La tintura de opio presentada en jarabe (concentración inferior al 2%) está exonerada siempre que la dosis por unidad de toma sea inferior a 0,25 g, que la cantidad máxima dispensada sea inferior a 2,5 g y que la formulación se realice de forma que no se puedan extraer los alcaloides a partir de la tintura (J. O. Rép. fr., 1-08-1991).

Morfina. Únicamente una pequeña proporción de la morfina extraída se utiliza actualmente como analgésico, la mayoría de la producción se transforma en diversas moléculas (codeína, dihidrocodeína, codetilina, folcodina, oxicodona, nalorfina, naloxona): en 1994, el consumo mundial de morfina, en constante aumento en Alemania, Francia, Reino Unido, Japón, y Estados Unidos alcanzó 14 toneladas. En este mismo año el consumo mundial de codeína se aproximó a 170 toneladas y el de dihidrocodeína a 30 toneladas.

Indicaciones. La morfina es un analgésico inespecífico utilizado en dolores persistentes e intensos (dolor crónico nociceptivo), especialmente dolores de origen canceroso.

so. Se utiliza cuando los demás analgésicos se muestran insuficientes para calmar el dolor (3^{er} estadio según la OMS*). En la actualidad se prefiere utilizar la vía oral y se considera más conveniente prevenir la aparición del dolor que combatirlo cuando este se establece (administración en horario fijo). La posología debe de ser individualizada y aumentar con arreglo a las necesidades, la posología correcta es aquella que alivia al enfermo.

La morfina (s.c., i.m., intratecal) esta indicada así mismo en casos de dolores postraumáticos, postoperatorios de cólicos nefríticos y hepáticos (dolores intensos y/o rebeldes a los analgésicos periféricos).

Después de la comercialización de la metadona y de la buprenorfina, el sulfato de morfina como tratamiento de sustitución de heroínomanías sólo puede ser utilizado de forma excepcional, en casos de necesidad terapéutica.

1 - morfina por vía oral

• **Clorhidrato de morfina.** Las preparaciones orales, aparecidas hace ya algunos años, se utilizan cada vez con mayor frecuencia. Inicialmente se emplearon los «elixires» en los cuales el clorhidrato de morfina estaba asociado al clorhidrato de cocaína**. Estas formulaciones se han ido sustituyendo progresivamente por «pociones» que contienen únicamente de 5 a 100 mg de clorhidrato de morfina en 10 ml de agua clorofórmica al 0,5% o de agua purificada o destilada. Desde hace poco tiempo se encuentra disponible en ampollas de 10 ml con 10 y con 20 mg de clorhidrato de morfina una disolución bebible sin aromatizante ni edulcorante.

La escasa biodisponibilidad, el intenso metabolismo a nivel hepático y la preocupación de prevenir el dolor exigen una toma cada cuatro horas. Las dosis, en principio bajas (ej.: 6×10 mg/24 horas; 6×5 mg en ancianos), pueden aumentarse regularmente según el prescriptor, sin límite mientras se puedan controlar los efectos indeseables.

• **Sulfato de morfina.** El sulfato de morfina se encuentra disponible en comprimidos de liberación sostenida dosificados con 10, 30, 60 y 100 mg, lo que permite una administración oral cada dos días. Para evitar cualquier riesgo de sobredosificación, estas formas en ningún caso deben ser masticadas ni trituradas. La terapéutica dispone de cápsulas que permiten, después de abiertas, la administración de microgránulos dentro de una alimentación fluida (enfermos disfágicos) o por sonda gástrica. La especialidad más recientemente introducida en el mercado hace posible una administración única diaria (disponible en cápsulas de hasta 200 mg por unidad). Si estas formas se utilizan en lugar de disoluciones de clorhidrato, la posología diaria debe de ser la misma.

* La OMS define 3 estadios de actuación: estadio n° 1, analgésicos no morfínicos (paracetamol, ácido acetilsalicílico y otros AINES); estadio n° 2, analgésicos morfínicos menores (codeína, dihidrocodeína y a veces, buprenorfina, tramadol); estadio n° 3, morfina *per os*.

** Poción de San Cristóbal (elixir de Brompton): morfina (clorhidrato): 5-100 mg; cocaína (clorhidrato): 10 mg; etanol de 60°: 1,25 ml; jarabe aromatizado: 2,5 ml; agua clorofórmica al 0,5%: c.s.p. 10 ml.

Notas: posología y normas de prescripción. El apéndice nº 38 de la Farmacopea francesa (Orden de 25-08-1997; consultar también Orden de 06-02-1998) fija las dosis habituales en las formas de liberación inmediata (clorhidrato o sulfato) para cada dosis y para cada día. Dosis habituales: adultos, 10 mg/toma, 60 mg/24 horas; niños: 1 mg/kg, a partir de 6 meses, a distribuir en 24 horas.

El texto de la Orden (Art. 5) precisa 1º que las dosis indicadas corresponden a la posología inicial [...] que se debe adaptar a cada paciente; 2º que la posología se puede aumentar hasta la obtención de una analgesia satisfactoria; 3º que no existe una posología máxima mientras se puedan controlar los efectos indeseables. Para los tratamientos agudos, la posología debe responder a protocolos específicos.

Las tablas de posología incluidas en la Farmacopea no poseen recomendaciones para el caso de las formas de liberación prolongada.

Las fórmulas magistrales y las especialidades a base de sales de morfina preparadas para *vía oral* pueden prescribirse para catorce días (y no siete, que es la regla general para los estupefacientes). En 1995, la duración de las prescripciones para las formas de liberación prolongada a base de *sulfato* de morfina era de 28 días. La duración de las prescripciones para las formas inyectables continúa limitada a 7 días, excepto en el caso de administración con el apoyo de sistemas activos de perfusión (28 días). En todos los casos, la prescripción y la dispensación se tienen que realizar ateniéndose a las reglas vigentes para estupefacientes.

2 - morfina por vía parenteral

La forma «clásica» de utilización de la morfina es el clorhidrato (disolución inyectable al 1%, [formulario nacional], régimen de estupefacientes) por vía subcutánea, ocasionalmente por i.v. En la actualidad se dispone en hospitales y oficinas de ampollas de 1 ml con 10 mg y de 5 ml con 50 y 100 mg, y es posible que en el futuro se pueda disponer de dosificaciones superiores.

Las dosis habituales para la vía s.c. (la mitad de las dosis que para la vía oral) son: adulto, 5 mg/toma, 30 mg/24 horas; niños 0,5 mg/kg a distribuir en 24 horas, únicamente a partir de 6 meses. En el caso de la vía i.v., las dosis habituales se dividen por 3 en relación a las dosis para vía oral (3,33 mg/toma y 20 mg/24 horas en adulto; 0,3 mg/kg en niños a partir de 6 meses, a distribuir en 24 horas).

La vía parenteral no es la que mejor se adapta al tratamiento de dolores crónicos, excepto cuando la vía oral no es posible o es ineficaz: disfagia, deglución imposible, oclusión intestinal, vómitos incontrolados. Se debe entonces recurrir a la vía s.c. continua (bombas portátiles, difusores) o a la vía i.v. en perfusión continua. Estas vías permiten una administración autocontrolada (PCA).

3 - morfina por vía epidural y subaracnoidea

Esta vía se encuentra justificada por la localización de receptores morfínicos en las astas posteriores de la médula espinal. Permite la obtención de analgesia medular de larga duración. La analgesia más prolongada se obtiene por inyección intratecal: la

inyección directa en LCR disminuye el tiempo para el comienzo de la actividad y al ser escasa la reabsorción sanguínea conduce a una analgesia que a menudo sobrepasa las 24 horas. El riesgo de depresión respiratoria es pequeño, pero existe con el transcurso del tiempo. Va unido principalmente a factores técnicos: posología errónea, administraciones próximas entre sí, confusión de vías, asociaciones con morfina i.v., fallos en la inyección.... Sin embargo produce otros efectos secundarios: vómitos, prurito, retención urinaria... que se añaden a los riesgos inherentes a la técnica de administración. Incluso por esta vía puede producirse tolerancia, pero parece ser que la supresión del tratamiento no induce la aparición de síndrome de abstinencia.

Las indicaciones de esta vía son la analgesia postoperatoria y las algias debidas a afecciones neoplásicas. En este último caso estas técnicas permiten, la mayoría de las veces y después de instalar un catéter —ocasionalmente unido a una bomba de implantación—, la vuelta del paciente a su domicilio y además un tratamiento de duración prolongada.

Contraindicaciones. Las contraindicaciones de la morfina por vía parenteral son numerosas: insuficiencia respiratoria, síndrome abdominal agudo de etiología desconocida, insuficiencia hepatocelular grave, traumatismos craneales e hipertensión intracraneal, intoxicación alcohólica, tratamiento por los IMAO, lactantes. Las insuficiencias renales o hepáticas, edad avanzada o embarazo, exigen una extremada prudencia en su utilización. La vía oral está contraindicada en niños menores de 6 meses, en mujeres en periodo de lactancia así como en casos de insuficiencias respiratorias compensadas y de insuficiencia hepatocelular.

Los efectos secundarios más frecuentes son:

- estreñimiento, casi inevitable, que debe tenerse en cuenta (abundantes bebidas, laxantes, etc.);
- náuseas y vómitos que ceden generalmente después de 4-5 días de tratamiento;
- a veces, trastornos neuropsíquicos que pueden indicar sobredosificación.

Por vía oral, el riesgo de depresión respiratoria —a las dosis terapéuticas— es pequeño. Aunque puede aparecer tolerancia y tendencia a aumentar las dosis para obtener el mismo efecto analgésico, todos los estudios clínicos coinciden en subrayar que prácticamente nunca se produce dependencia, ni siquiera en pacientes con antecedentes de toxicomanía.

Codeína

- como antiálgico. La codeína (lista I) y sus asociaciones están indicadas en el tratamiento sintomático de afecciones dolorosas del adulto, entre las que se encuentran comprendidas las algias de las afecciones cancerosas (estadio nº 2 de la OMS). La dosis mínima es de 30 mg cada 4 horas (es decir 180 mg/24 horas); puede aumentarse hasta 60 mg cada 4 horas (ANDEM). La Farmacopea francesa fija las dosis máximas de codeína base en 100 mg por toma y 300 mg en 24 horas (adulto); en el caso del fosfato de codeína, las dosis son respectivamente de 150 y 400 mg. Hay que señalar que en Francia no existen especialidades a base únicamente de codeína (para el adulto^{*(pág. 933)}) y que la codeína siempre forma parte de asociaciones, por ejemplo con paracetamol (por esto se puede recurrir a fórmulas magistrales). La asociación es lógica, pero diversos autores

estiman que teniendo en cuenta su dosificación en paracetamol, estas especialidades no permiten una prescripción de dosis de codeína superiores a las dosis mínimas, que sean eficaces para cuidados paliativos (hasta 120 mg cada 4 horas según la OMS). Estos mismos autores subrayan, con razón, que la exoneración de especialidades de pequeña dosificación (*vide infra*) contribuye a quitar importancia a la utilización de un producto que presenta riesgos potenciales no despreciables, especialmente en casos de uso indebido.

- como antitusivo. La codeína (normalmente en forma de sal) forma parte de la formulación de varias decenas de especialidades indicadas o propuestas para el tratamiento sintomático de toses molestas no productivas. Estas especialidades –casi siempre jarabes– asocian la codeína a preparaciones de origen vegetal (tintura de acónito; jarabe, extracto o aceite esencial de eucalipto; eucaliptol; extractos de *Grindelia* o de *Erysimum*, etc.) y/o a compuestos sintéticos (bromoformo, prometacina, feniltoloxamina, canfosulfonato sódico, sulfoguyacol, codetilina, etc.).

- La codeína *per os* se utiliza en sustitución de la heroína por parte de algunos toxicómanos (toma a toma o a largo plazo, generalmente por auto prescripción) esto ocasiona una derivación de la utilización de especialidades que se pueden dispensar sin receta, especialmente de algunos jarabes destinados al tratamiento sintomático de la tos. (Existe exoneración cuando la cantidad de codeína que se dispensa de una sola vez no sobrepasa 300 mg con un máximo de 20 mg por toma o de una concentración igual o inferior a 0,1% en el caso de las formas que no están divididas en tomas).

La codeína está contraindicada en casos de insuficiencia respiratoria y en toses asmáticas; se evitará, por prudencia, su utilización en mujeres en periodo de lactancia, así como durante el primer trimestre del embarazo.

Los efectos secundarios no son raros, sobre todo a dosis importantes: náuseas, vértigos, sensación de cabeza vacía, estreñimiento, reacciones cutáneas alérgicas; éstas pueden también manifestarse incluso a dosis bajas en sujetos sensibles. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. Existe riesgo de sobredosificación, sobre todo en niños, muy sensibles a este alcaloide: somnolencia, coma y trastornos del ritmo respiratorio, miosis, síntomas de liberación de histamina, urticaria, congestión de la cara, colapso (umbral tóxico de 2 mg/kg en toma única). El riesgo de farmacodependencia es débil en ausencia de una dependencia física previa.

Noscapina. La noscapina está indicada en el tratamiento de toses no productivas molestas (30-60 mg/día en adultos y 1 mg/kg/día en niños). Bajo forma de clorhidrato, de canfosulfonato o fijada sobre una resina carboxílica, normalmente va asociada a algún otro principio medicamentoso (antiálgico, antihistamínico, eucaliptol). Está

* Se acaba de comercializar un jarabe de utilización pediátrica (julio 1998). Valorado en 0,62 mg de codeína base/ml, se destina a combatir el dolor de los niños mayores de un año (dosis recomendada: 3 mg/kg/día, a distribuir en 4 ó 6 tomas [1 ml/kg por toma]).

contraindicada en toses asmáticas y en casos de insuficiencia respiratoria (debido a la necesidad de no impedir la tos para evitar la obstrucción bronquial).

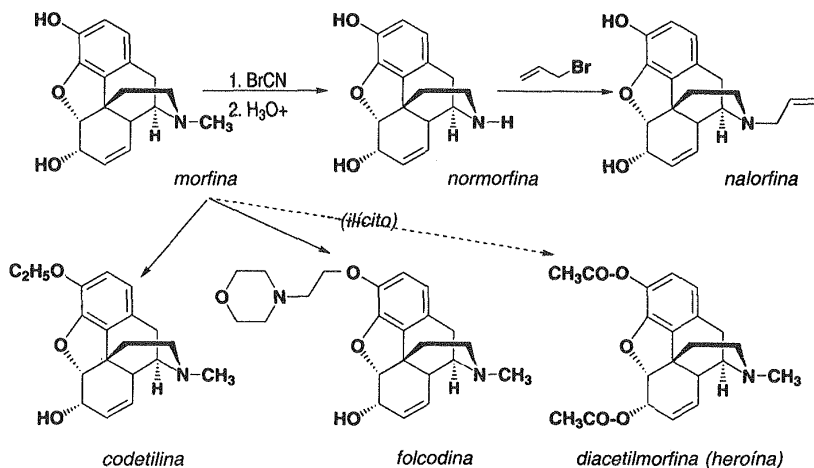
Papaverina. Ver capítulo anterior (bencilisoquinoleínas, pág. 882).

H. Alcaloides hemisintéticos y sintéticos

Solo se tratarán aquí —y muy sucintamente— los derivados que conservan el esqueleto del morfina: los demás analgésicos centrales (fenilpiperidinas, 3,3-difenilpropilaminas, 4-anilino-piperidinas, etc.) son objeto de amplio estudio en obras clásicas de química terapéutica y farmacología.

Codetilina: es el éter etílico en 3 de la morfina. Antitusiva, raramente se utiliza de forma aislada (20 a 50 mg/día en adultos; 0,6 mg/kg/día en niños de 8 a 15 años). Las asociaciones disponibles (jarabes, supositorios) son del mismo tipo que las de codeína con respecto a la cual no parecen presentar ventajas. Contraindicaciones, efectos indeseables y precauciones de empleo son idénticas a las de la codeína.

Folcodina. Este alcaloide hemisintético es la 3-morfoliniletilmorfina. Como la codeína y la codetilina es antitusivo. Más específico que la codeína, es muy poco analgésico y actúa de manera más prolongada y no induce farmacodependencia. Sustituto de la codeína en diversas formas «para niños», forma parte —sobre todo en Francia— de la composición de un gran número de especialidades, jarabes y supositorios en los que va asociada a numerosos extractos o moléculas (efedrina, tintura de acónito, prometacina, ácido tenoico, paracetamol, quinina, eucaliptol, etc.). Dosis habituales (*per os*): 0,5 mg/kg/día en niños pequeños (>30 meses), 1 mg/kg/día de ocho a quince años, 60-120 mg/día en adulto.



Dihidrocodeína (lista I). Comercializada en Francia en una forma de liberación sostenida, el tartrato de dihidrocodeína se encuentra indicado en el tratamiento sintomático de afecciones dolorosas de intensidad media (Nivel nº 2 de la OMS, en alternativa a la codeína). Opiáceo débil empleado desde hace tiempo en otros países, esta molécula provoca numerosos efectos secundarios (náuseas, vómitos, somnolencia, estreñimiento).

N-alil-normorfina, (nalorfina, DCI, lista I). Es un antagonista morfínico, parcialmente agonista. Al desplazar a la morfina de los receptores a los cuales se fija, interrumpe los efectos, principalmente la depresión respiratoria profunda debida a dosis elevadas o repetidas. Se utiliza, en forma de clorhidrato, en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria debida a opiáceos. Contraindicada en toxicómanos (riesgo de síndrome de abstinencia) y en casos de insuficiencia hepática.

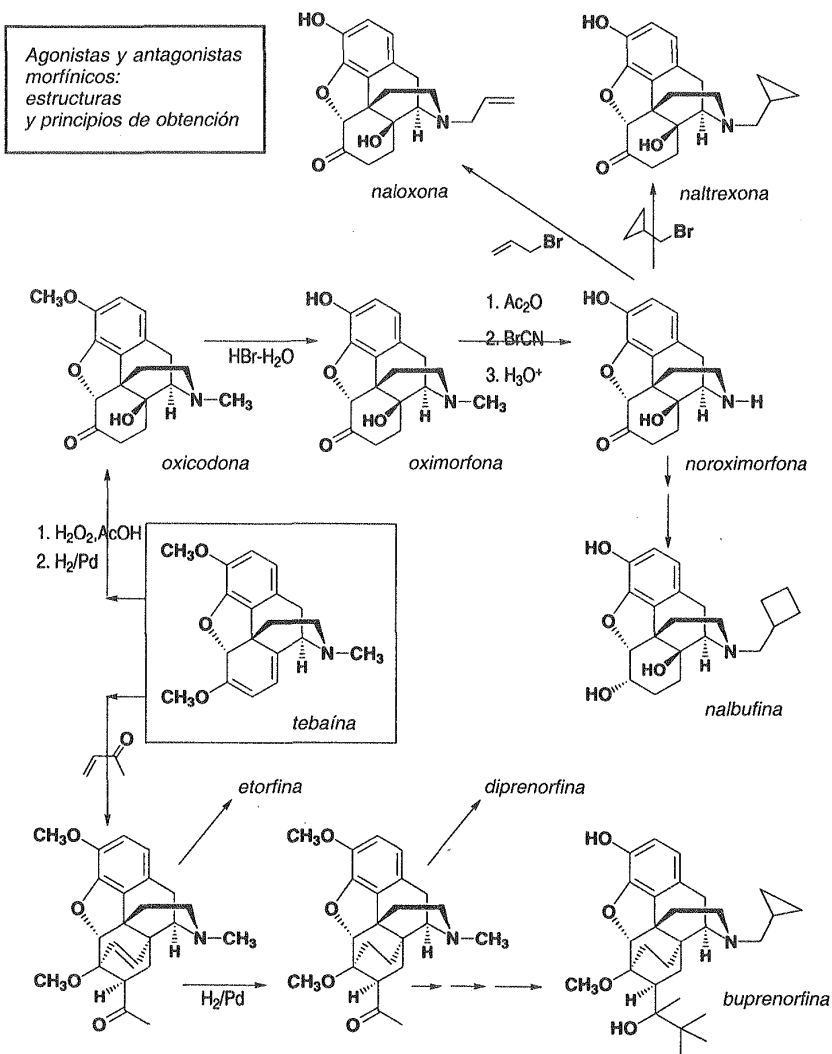
N-ciclopropilmetil-14-hidroxinordihidromorfinona (naltrexona, lista I). Esta molécula es un antagonista puro. Su afinidad es suficiente para impedir que sea desplazada de los receptores por los opiáceos que se administren posteriormente (por este motivo estos opiáceos no pueden actuar). La naltrexona por lo tanto se encuentra indicada en cuadros de toxicomanías opiáceas, después de la cura del síndrome de abstinencia (en caso contrario la primera administración induce síndrome de abstinencia). Indicaciones: tratamiento de mantenimiento, de larga duración, consolidación de la reeducación, prevención disuasoria para evitar recaídas). El tratamiento debe ser realizado por equipos especializados en curas de toxicómanos; precisa la colaboración y comprensión del paciente.

N-alil-14-hidroxinordihidromorfinona, (naloxona, DCI, lista I). Es un antagonista puro: 1 mg bloquea totalmente los efectos de 25 mg de heroína. Está indicada en el tratamiento de las depresiones respiratorias secundarias a los morfínomiméticos con vistas a intervenciones quirúrgicas que tengan fin terapéutico o de diagnóstico, en el tratamiento de las intoxicaciones secundarias por morfínomiméticos y para el diagnóstico diferencial de comas tóxicos (pero la duración de los efectos es bastante corta). Otra indicación (a veces controvertida): el «test de la naloxona» de confirmación de no dependencia a opiáceos en el toxicómano reeducado y antes de que se le someta a la administración de un antagonista morfínico de efecto de larga duración.

Agonistas parciales comercializados en Francia y prescritos como analgésicos:

N-ciclobutilmetil-14-hidroxinordihidromorfina (nalbufina, DCI, lista I). Su actividad analgésica es equivalente a la de la morfina, induciendo una moderada depresión respiratoria; se puede utilizar en niños (> de 18 meses).

buprenorfina (DCI). Se trata de un derivado *N*-ciclopropilmetil hexacíclico (es decir, resultante de una cicloadición sobre una molécula del tipo de la tebaína). Esta molécula, inicialmente inscrita en la lista I está, desde septiembre de 1992 y teniendo



en cuenta los constatados desvíos de su uso, bajo el régimen especial de «Lista I: prescripción con receta de estupefacientes»*. Agonista-antagonista, potente antiálgico de duración prolongada, se fija a receptores *mu* cerebrales por un enlace lentamente re-

* En aplicación de las modificaciones a la reglamentación relativa a estupefacientes: Orden del 10-09-1992, cf.: *J. O. Rép. fr.*, 20-09-1992, pág. 13039.

reversible, lo que minimiza de manera prolongada la necesidad de los toxicómanos por los estupefacientes. Su actividad agonista parcial le confiere un amplio margen de seguridad de empleo.

Indicación terapéutica. La buprenorfina (comprimidos de clorhidrato para vía sublingual) constituye un tratamiento sustitutivo de las farmacodependencias mayores a opiáceos, y se debe realizar con control médico con apoyo social y psicológico. La disolución inyectable del clorhidrato (0,3 mg/ml) se encuentra indicada en situaciones que precisan la sedación rápida y eficaz de un dolor intenso, especialmente postoperatorio y neoplásico.

Caso particular:

O-O-diacetil-morfina o heroína. No se utiliza en terapéutica. La producción, comercialización y empleo de esta molécula están prohibidas en Francia (Art. R. 5179, CSP, y orden del 10-09-92).

3. BIBLIOGRAFÍA

- ANDEM [Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale], (1996). Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge de la douleur au cours du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire. Guide pour le praticien, *Concours Med.*, **118**, (suppl. 34) : 32 pages.
- Bentley, K.W. (1997). (β -Phenethylamines and the Isoquinoline Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 387-411.
- Expert Working Group of the European Association for Palliative Care, (1996). Morphine in Cancer Pain: Modes of Administration, *Br. Med. J.*, **312**, 823-826.
- Gómez-Serranillos, P., Carretero, E. et Villar, A. (1994). Analysis of Poppy Straw and Poppy Straw Concentrate by Reversed-phase High-performance Liquid Chromatography, *Phytochem. Anal.*, **5**, 15-18.
- Glare, P. (1997). Problems with Opiates in Cancer Pain : Parenteral Opioids, *Support Care Cancer*, **5**, 445-450.
- Merlin, M.D. (1984). On the Trail of the Ancient Opium Poppy, Fairleigh Dickinson University Press, Londres.
- Warfield, C.A. (1998). Controlled-release Morphine Tablets in Patients with Chronic Cancer Pain. A Narrative Review of Controlled Clinical Trials, *Cancer*, **82**, 2299-2306.
- OICS (1997). Rapport de l'organe international de contrôle des stupéfiants pour 1996, http://undcp.or.at/reports/incb_1996/f/index.htm



Alcaloides isoquinoleínicos

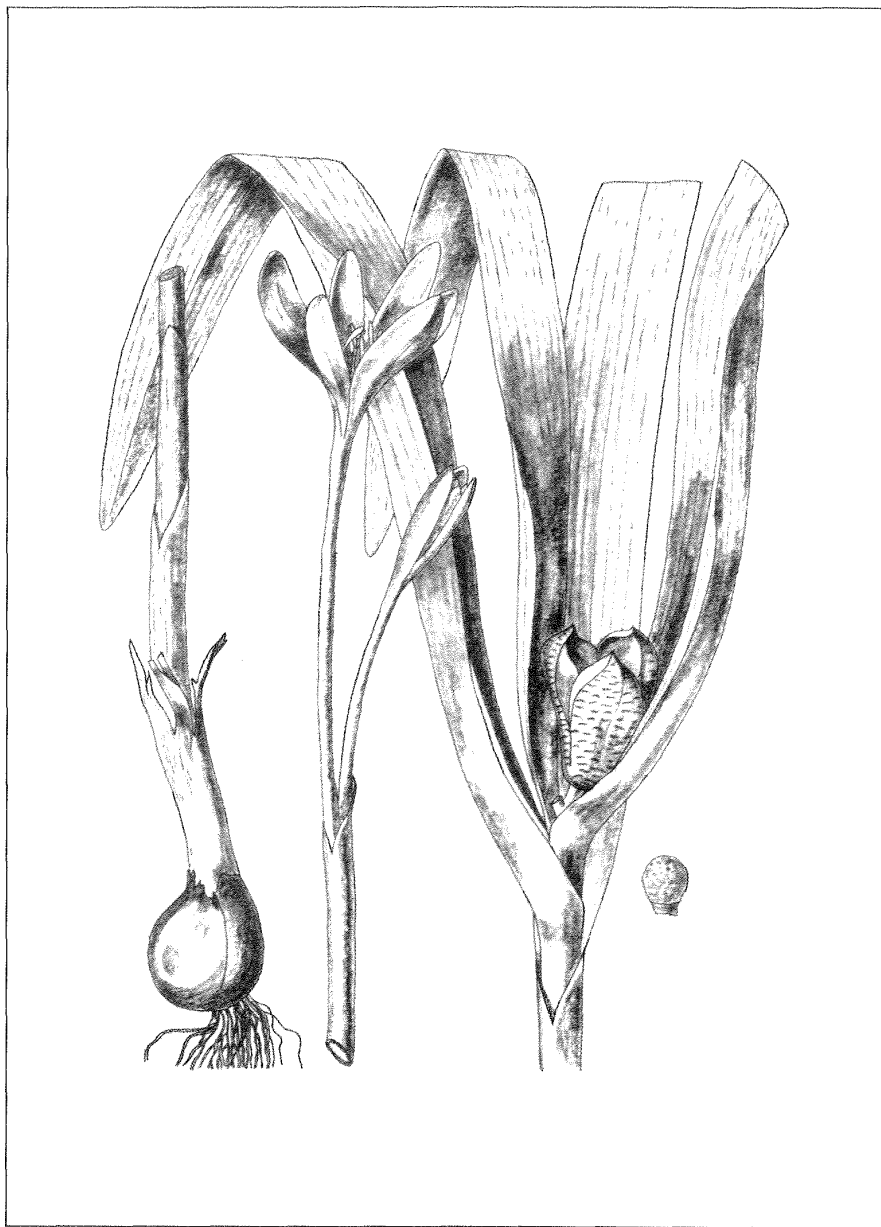
☆ fenetilisoquinoleínas

● CÓLCHICO, *Colchicum autumnale* L., Liliaceae

Fuente industrial de colchicina –constituye un tratamiento curativo específico de la crisis aguda de gota–, las semillas de cólchico han sido objeto de una monografía en la Farmacopea francesa hasta 1965 (8ª edición).

El cólchico, conocido por los Griegos por su toxicidad, se utilizó en el imperio bizantino desde el siglo V para el tratamiento de la gota. Rechazado por «la Facultad» a principios del siglo XVI, reapareció a fines del XVIII bajo forma de tintura : «dos onzas de raíz en cuatro onzas de vino rectificado». Fue necesario esperar un siglo más para que los químicos consiguiesen cristalizar la colchicina (LABORDE y HOUDÉ, 1884), sesenta años más para establecer su fórmula (DEWAR, 1945) y una veintena de años más hasta que se publicó la realización de su síntesis (WOODWARD, 1963). La síntesis de la (–)-(aS, 7S)-colchicina continúa estimulando la imaginación y los esfuerzos de los químicos: la colchicina natural presenta de hecho una asimetría molecular ligada a la no coplaneidad entre los ciclos bencénico y tropolónico. Estos dos ciclos forman entre ellos un ángulo de torsión de aproximadamente 53° con una helicoicidad en sentido contrario a las agujas del reloj. La torsión de la molécula es indispensable para que pueda establecerse un enlace con la tubulina: el enantiómero (aR) no se une. Este enlace, que impide la formación de microtúbulos, condiciona la actividad antimitótica del alcaloide.

La planta. Planta herbácea de prados húmedos de Europa, el cólchico es originario de las orillas orientales del mar Negro (Colchide actualmente forma parte de Georgia). Denominado así mismo azafrán de los prados, se caracteriza por un ciclo



Colchicum autumnale L.

vegetativo especial. En octubre, el bulbo tunicado emite un grupo de 2-6 flores trímeras con perianto de color rosa violáceo, que se abre en seis lóbulos extendidos que terminan en un tubo estrecho muy largo (10-15 cm). El ovario permanece a nivel del bulbo bajo tierra; después del reposo vegetativo invernal, aparecen hojas oblongas, lineales y, a la vez, el ovario fecundado (*i.e.* fruto) sale de la tierra y continúa su maduración: se trata de una pequeña cápsula septicida trilocular que recuerda vagamente a una nuez (de ahí que exista posibilidad de intoxicaciones en niños). La especie es perenne gracias a un bulbo de reemplazo que, cada año, se desarrolla a expensas del antiguo.

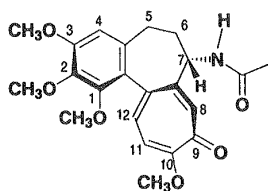
La droga. La semilla de colchico es pequeña: su diámetro no sobrepasa los tres milímetros. Es globulosa y especialmente dura. Su tegumento, marrón rojizo y finamente punteado, se desarrolla anormalmente sobre un lado de la semilla formando un estrofiolo que contiene almidón.

Fuentes de colchicina. La droga proviene en su mayor parte de recolección (centro y este de Europa). Según la ONIPPAM (Office National Interprofessionnel des Plantes Aromatiques et Médicinales) las necesidades francesas de semillas de colchico serían de aproximadamente 50 toneladas (1990). Los ensayos de mejora y multiplicación *in vitro*, no han permitido establecer cultivos rentables. Para las necesidades de extracción, pueden utilizarse también los bulbos, recogidos al principio del verano, después de marchitarse las hojas.

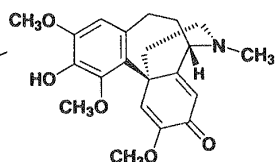
La colchicina puede también extraerse (como lo hacen numerosas industrias europeas) a partir de una Liliaceae de origen indio, *Gloriosa superba* L., cuyas semillas contienen como término medio un 0,9% de colchicina.

Composición química. El contenido en alcaloides totales es muy variable, entre 0,3 y 1,2%. Se han aislado de la droga alrededor de veinte compuestos de naturaleza alcaloídica. La mayoría existen únicamente en pequeña cantidad. Casi todos son amidas débilmente básicas o desprovistas de basicidad, que difícilmente forman sales. Algunas de ellas existen al estado de heterósidos (colchicósido: 0,4%). Estructuralmente poseen en común un núcleo tropolónico, es decir una estructura tricíclica que posee dos ciclos heptagonales; siendo extracíclico su átomo de nitrógeno.

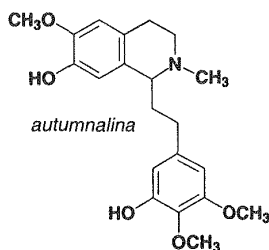
El principal compuesto es la colchicina (0,6% de media). Su estructura le confiere características especiales de solubilidad: soluble en etanol, cloroformo y agua (fría



colchicina



androcimbina



autumnalina

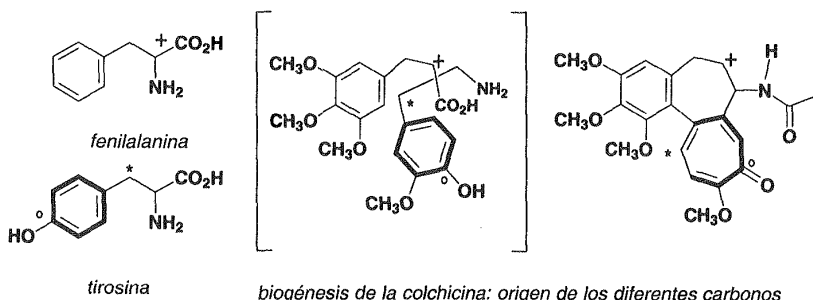
sobre todo). Fotosensible, se fotoisomeriza en lumicolchicinas (farmacológicamente inactivas) por acción de los rayos ultravioleta.

La extracción puede por tanto realizarse con agua. A título de ejemplo, puede citarse el método (histórico) de Houdé: la colchicina se extrae con una disolución hidroalcohólica; la reextracción con cloroformo, después de eliminar el alcohol, permite la separación del colchicósido (que queda en el agua) y de los alcaloides no heterosídicos (que pasan al cloroformo). La colchicina puede cristalizar a partir de la fase clorofórmica, después de someterla a lavado con una disolución alcalina.

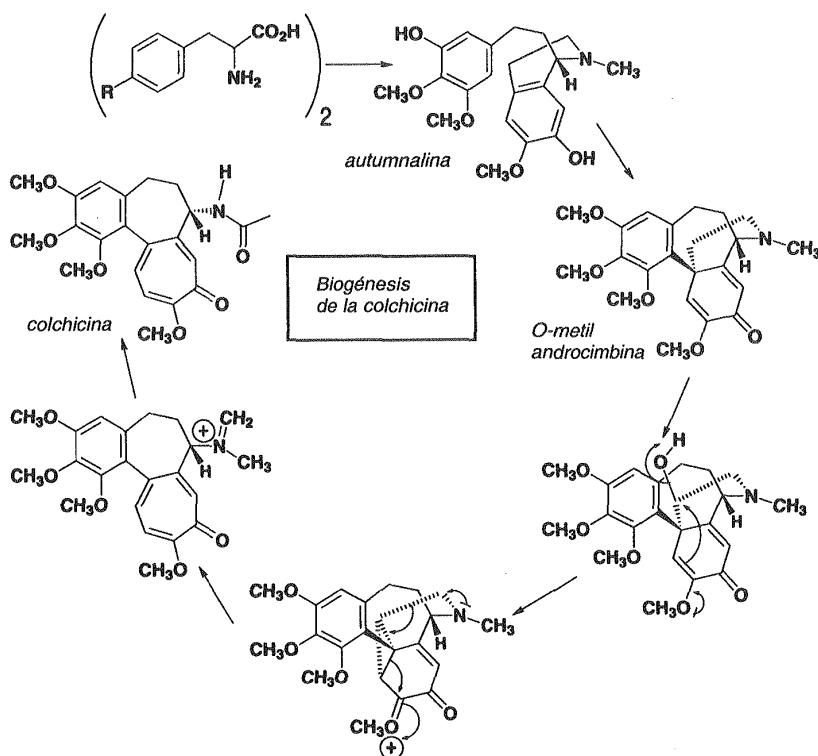
El resto de los alcaloides poseen una estructura muy similar: cornigerina, demecolcina, colchicilina, colchifolina y derivados demetilados, etc.

Origen biosintético. La biosíntesis de estos alcaloides no está claramente establecida. Ciertamente se incorpora fenilalanina: ésta es el origen *-vía* un ácido cinámico- del núcleo A y de los carbonos C-5, C-6 y C-7, pero también se incorpora la tirosina, se ha demostrado por un marcaje específico que es la precursora del núcleo tropolónico. Los carbonos C-3 y C-4' de la tirosina se convierten respectivamente en los carbonos C-12 y C-9 de la colchicina (*cf.* esquema), esto implica una expansión del ciclo con inclusión del carbono benéfico de la tirosina en el ciclo heptagonal así formado.

El aislamiento de una dienona heptacíclica —la androcimbina— a partir de una planta botánicamente cercana al cólchico (*Androcymbium* sp.), ha permitido reconstituir el esquema probable de la biosíntesis. La realidad del proceso viene avalada por la incorporación de *O*-metil-androcimbina marcada. Se debe hacer notar así mismo que el supuesto precursor de la androcimbina, es decir la autumnalina, ha sido aislado de un *Colchicum* y que se incorpora así mismo. La pérdida del carbono C-2 de la tirosina a lo largo del reagrupamiento da cuenta de la fragmentación postulada (que sin duda es consecutiva a una hidroxilación).



Acción farmacológica. El cólchico es muy tóxico: «ingerido, [el bulbo] mata por sofocación como los hongos» hacía constar Dioscórides en el siglo I d.C. La ingestión de la planta entera o de parte de la misma provoca dificultad en la deglución, sialorrea, dolores abdominales con diarrea, calambres musculares, hipotensión y trastornos res-



piratorios. En caso de intoxicación grave la muerte sobreviene por parada respiratoria o colapso cardiovascular, varios días después de la intoxicación.

1. Propiedades antimitóticas. La colchicina bloquea la mitosis en el estadio de la metafase impidiendo la formación del huso mitótico. Esta acción va unida a la capacidad del alcaloide de fijarse a la tubulina e inhibir por tanto la formación de microtúbulos, indispensables para la formación del huso. En las células vegetales la inhibición de la separación de los dos lotes de cromosomas hijos —que quedan unidos por su centrómero común— conduce a la formación de tetraploides: las investigaciones agronómicas han recurrido a veces a la colchicina para la creación de líneas poliploides. La toxicidad celular de la colchicina, demasiado importante, no permite su utilización como medicamento antitumoral.

2. Propiedades antiinflamatorias. La colchicina es un antiinflamatorio específico de las artritis microcristalinas inducidas por cristales de urato sódico: se muestra particularmente eficaz en el tratamiento de la crisis aguda de gota. Parece que esta

actividad es debida principalmente a su acción sobre los neutrófilos polinucleares cuya responsabilidad es primordial en los accesos gotosos*: disminuye su movilidad, quimiotactismo y adhesividad. Disminuye así mismo la fagocitosis y la degranulación lisosomal responsable de la liberación de un contenido fuertemente flogógeno que induce la inflamación. La colchicina no posee actividad sobre el metabolismo del ácido úrico: el tratamiento de fondo de la hiperuricemia debe recurrir a uricosúricos (benzobromarona, sulfipirazona) o a inhibidores de la síntesis del ácido úrico (alopurinol) o incluso a la urato oxidasa.

3. Toxicidad de la colchicina. La dosis tóxica en el hombre se sitúa aproximadamente en 10 mg; la ingestión de dosis superiores a 40 mg siempre resulta mortal en el curso de los tres días que siguen a la ingestión del alcaloide. La intoxicación, generalmente voluntaria**, es siempre muy grave cuando la dosis es superior a 0,5 mg/kg (entre un 15-30% de mortalidad según los distintos autores). Después de un periodo de latencia de 3-5 horas el intoxicado sufre dolores abdominales y una gastroenteritis a veces hemorrágica con abundante diarrea que conduce a deshidratación, hipokaliemia y acidosis metabólica. Los trastornos hematológicos por daño medular y el shock son posteriores; el cuadro se completa por aparición de septicemia e insuficiencia renal. La muerte sobreviene generalmente después de algunos días. En ausencia de antídoto***, el tratamiento solo puede ser sintomático: restablecer el equilibrio electrolítico y atenuar los dolores abdominales.

Empleos. El cólchico (semillas y bulbos) se utiliza para la extracción de la colchicina. Ésta (lista I) se emplea generalmente sola. Puede asociarse así mismo a principios activos capaces de limitar la aparición y la importancia de los fenómenos diarreicos provocados por el alcaloide (polvo de opio, yoduro de tiemonio y fenobarbital).

La colchicina, prescrita por vía oral, está indicada en el acceso agudo de gota: es eficaz en más del 95% de los casos si se toma desde la aparición de los primeros síntomas. La regla de prescripción habitual es la siguiente: 3 mg el primer día (en tres tomas), 2 mg en dos tomas el segundo y el tercer día, y 1 mg los días siguientes. Otras indicaciones de la colchicina: profilaxis de los accesos agudos en gotosos crónicos especialmente después de instaurarse un tratamiento hipouricemiante; otros accesos agudos microcristalinos (condrocalcinosis y reumatismos por hidroxipatita); enfermedad periódica; enfermedad de Behçet (1 mg/día en estas indicaciones). Se están

* La precipitación de urato en las articulaciones provoca un aflujo de polinucleares y el desencadenamiento de un proceso inflamatorio.

** Se conocen —en Sri Lanka— casos de suicidio con *Gloriosa superba*. (Fernando, R. y Fernando, D.N. (1990). Poisoning with Plants and Mushrooms in Sri Lanka: a Retrospective Hospital Based Study, *Vet. Hum. Toxicol.*, **32**, 579-581.

*** Una mujer ha podido sobrevivir después de haber ingerido 60 mg de colchicina gracias a anticuerpos anticolchicina de origen caprino.

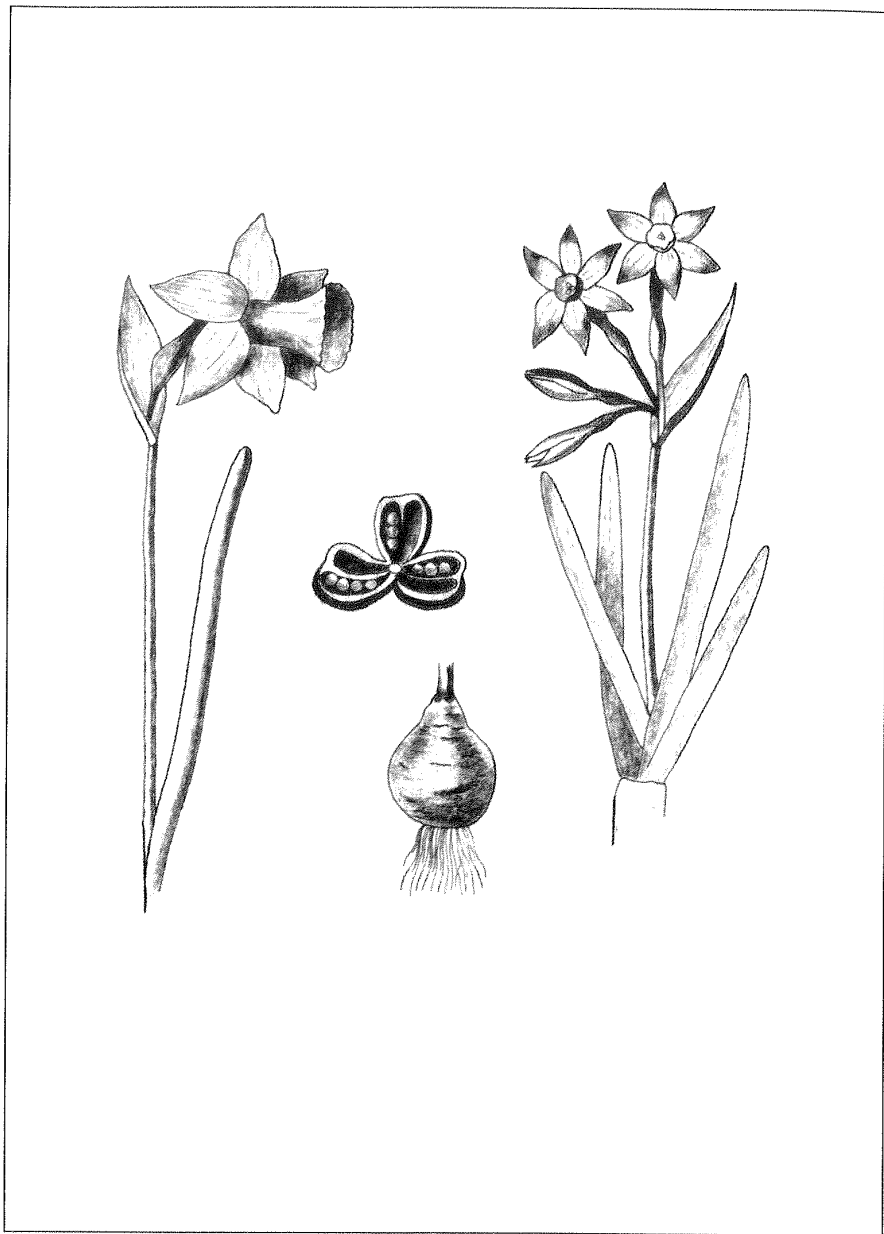
realizando en la actualidad ensayos para evaluar el interés de la colchicina en el tratamiento de la mucoviscidosis.

Está contraindicado en casos de insuficiencia renal, de insuficiencia hepática severa y de embarazo, la colchicina induce efectos secundarios sobre todo digestivos: náuseas, vómitos y sobre todo diarrea que es el primer síntoma de sobredosificación y obliga a reducir la posología e incluso a suspender el tratamiento. Los trastornos hematológicos son excepcionales, pero como consecuencia de un tratamiento prolongado, es conveniente vigilar el recuento globular y la fórmula sanguínea.

Derivado relacionado con la colchicina: tiocolchicósido. Esta molécula, preparada por hemisíntesis, es el análogo azufrado de un alcaloide natural heterosídico, el colchicósido. Farmacológicamente, este compuesto es un miorrelajante. No curarizante, actúa por un mecanismo central sobre la hipertonía espástica del músculo estriado y no altera la motricidad voluntaria. Es un agonista de receptores gamma-aminobutíricos. El tiocolchicósido (lista I) se propone (*per os*) como complemento en el tratamiento de contracturas musculares dolorosas en reumatología. La forma inyectable, de la que también se puede disponer, está indicada como tratamiento de apoyo de contracturas dolorosas (musculares) y en patología raquídea aguda.

BIBLIOGRAFÍA

- Boyé, O. et Brossi, A. (1992). Tropolonic *Colchicum* Alkaloids and allo Congeners, in «The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology», (Brossi, A. et Cordell, G.A., eds.), vol. **41**, p. 125-176, Academic Press, San Diego.
- Nasreen, A., Gundlach, H. et Zenk, M.H. (1997). Incorporation of Phenethylisoquinolines into Colchicine in Isolated Seeds of *Colchicum autumnale*, *Phytochemistry*, **46**, 107-115.



Narcissus sp.

Alcaloides isoquinoleínicos

☆ alcaloides de las Amaryllidaceae

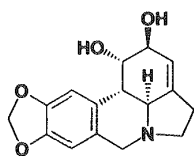
Ni estos alcaloides, ni las distintas especies que los contienen, se utilizan en terapéutica. Conviene sin embargo citarlos aquí ya que confieren a estas especies, a menudo empleadas con fines ornamentales –por su precoz floración tanto en parques y jardines como plantas de interior– una toxicidad que puede llevar aparejada incomodidades e incidentes de pequeña gravedad.

Más de un centenar de alcaloides se han aislado de esta familia: las principales variaciones estructurales quedan reflejadas a continuación (página siguiente).

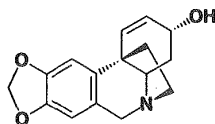
Origen biosintético

La biosíntesis de estos compuestos es bastante compleja, pero en líneas generales, se debe a un acoplamiento oxidativo intramolecular que se realiza sobre un precursor de tipo $C_6C_2-N-C_1C_6$. Según que este acoplamiento sea *para-orto'*, *orto-para'* o *para-para'*, se justifica la existencia de los diferentes tipos estructurales que se conocen: tipo galantamina (*p-o'*), tipo licorina (*o-p'*), tipo haemantamina, crinina... (*p-p'*). Pueden intervenir así mismo reagrupamientos secundarios (ej.: tacetina).

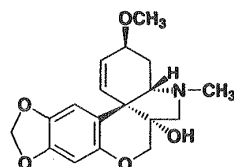
La unidad en C_6C_2 proviene directamente de una molécula de tirosina mientras que la unidad en C_6C_1 debe su origen a una molécula de fenilalanina. Esta última se transforma en ácido cinámico que posteriormente se hidroxila (ácido cafeico); después de la eliminación de dos carbonos, el 3,4 dihidroxibenzaldehído formado se condensa con la tiramina para formar la norbelladina y posteriormente la metilnorbelladina, sobre la que intervienen posteriormente los acoplamientos oxidativos mencionados.



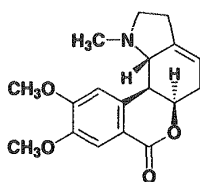
licorina



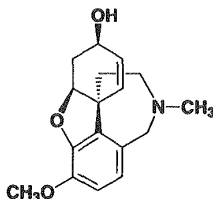
crinina



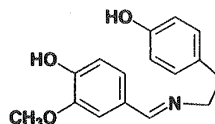
tacetina



homolicorina



galantamina



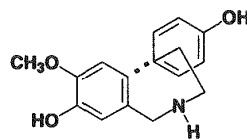
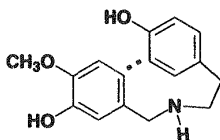
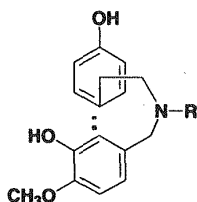
isocraugsodina

En todas las especies involucradas (*Amaryllis*, narciso de las nieves [*Galanthus*], junquillo, narciso [*Narcissus*], etc.), los alcaloides se concentran sobre todo en los bulbos.

Las intoxicaciones graves son excepcionales y se deben en su mayoría a confusiones entre bulbos de Liliaceae comestibles (cebolla, chalota) y los de las Amaryllidaceae comunes en jardines (ej.: narciso, *N. pseudonarcissus* L. y otras especies). La ingestión de estos bulbos, como la de las hojas que se pueden confundir con las del peral, induce con bastante rapidez náuseas, vómitos y posteriormente una profusa diarrea. La evolución es normalmente rápida y favorable. Los narcisos pueden también originar reacciones cutáneas (dermatitis).

El principio tóxico más frecuente es la licorina, inhibidor de las colinesterasas, que, a pequeña dosis, induce sialorrea, vómitos, diarreas y, a dosis superiores, parálisis y colapso. La licorina, la narciclasina y otras son citotóxicas.

Entre las potencialidades terapéuticas de estos alcaloides se pueden señalar las propiedades citotóxicas de la licorina, haemantamina, pretacetina o de la narciclasina. Su pequeña actividad *in vivo* puede, en algunos casos, aumentar por cuaternarización: el



O-metil-norbelladina y derivados: diferentes posibilidades de acoplamiento

acetato de licobetaína (producido por oxidación de la licorina) ha sido objeto de estudios clínicos preliminares en China, obteniéndose un nivel significativo de respuesta, sobre todo en casos de cáncer de ovario.

● GALANTAMINA

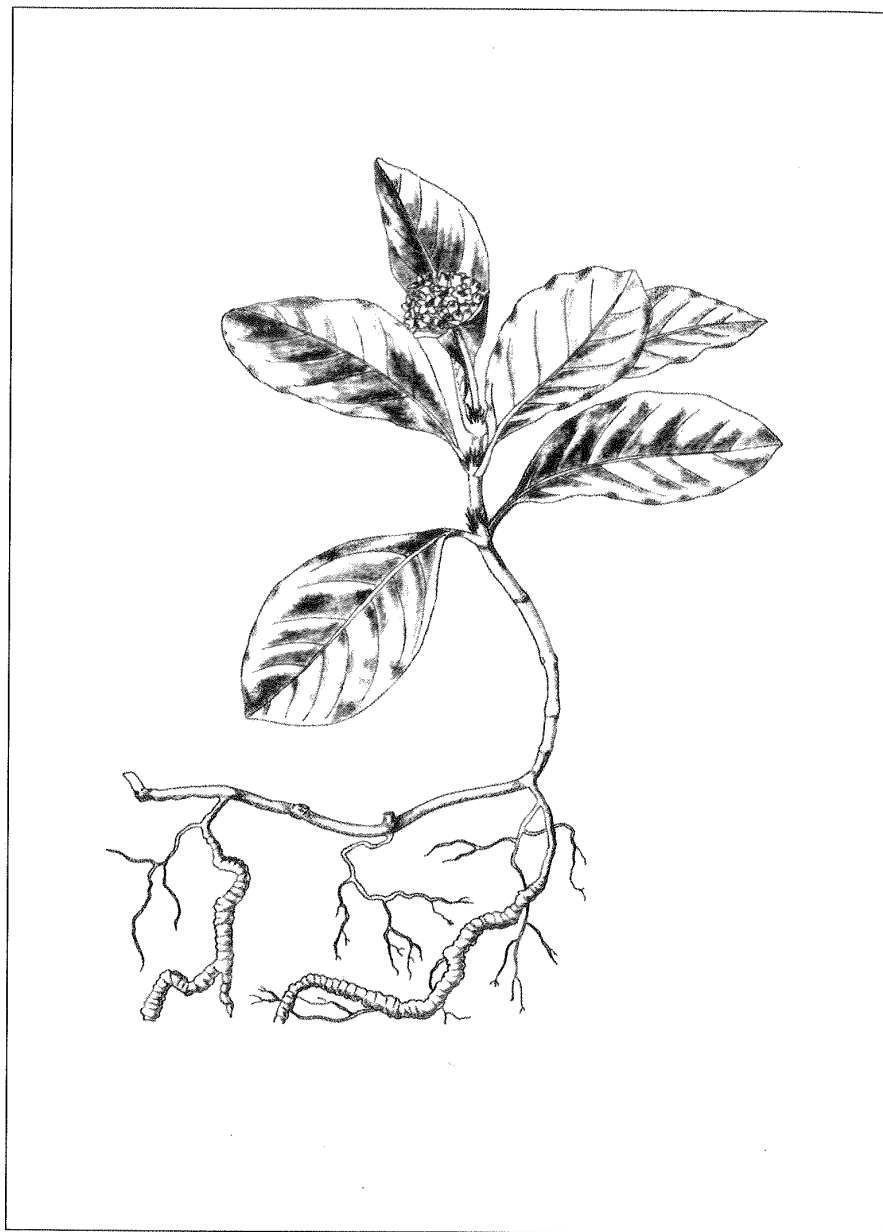
Aislada a comienzos de los años cincuenta a partir de diversos narcisos de las nieves (*Galanthus*) y presente en diversos géneros de la familia (*Narcissus*, *Lycoris*), este alcaloide se puede extraer de *Leucojum aestivum* donde puede alcanzar hasta un 2% de la masa desecada. Así mismo se puede preparar por síntesis.

La galantamina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Inyectada a animales (o a hombres) curarizados por alcuronium o galamina, aumenta el bloqueo neuromuscular. Es menos activa que la neostigmina o que la piridostigmina e induce algunos efectos secundarios muscarínicos (sialorrea, náuseas, bradicardia). Atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que posee actividad central y, en animal, mejora los resultados de los test de comportamiento y de memoria. La galantamina, al inhibir la acetilcolinesterasa de las sinapsis corticales, refuerza la transmisión colinérgica central cuyo déficit está asociado con la enfermedad de Alzheimer. Algunos ensayos realizados en hombre (abiertos y vs. placebo) tienden a demostrar que la galantamina produce una mejora significativa de los datos cognitivos (o un enlentecimiento de su degradación) en sujetos probablemente aquejados de una forma ligera de esta afección. A partir de estos ensayos se desprende que la molécula se tolera bastante bien y sobre todo que no es hepatotóxica.

El bromhidrato de galantamina ha sido muy utilizado en anestesiología en los países del este europeo. Se puede emplear en el tratamiento de intoxicaciones con anticolinérgicos centrales por lo que está comercializado en Italia. Desde hace poco tiempo su utilización está autorizada en Austria para el tratamiento de formas entre ligeras y moderadas de la enfermedad de Alzheimer.

BIBLIOGRAFÍA

- Bores, G.M., Huger, F.P., Petko, W., Mutlib, A.E., Camacho, F., Rush, D.K., Selk, D.E., Wolf, V., Kosley, R.W., Davis, L. et Vargas, H.M. (1996). Pharmacological Evaluation of Novel Alzheimer's Disease Therapeutics : Acetylcholinesterase Inhibitors Related to Galanthamine, *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, **277**, 728-738.
- Harvey, A.L. (1995). The Pharmacology of Galanthamine and its Analogues, *Pharmac. Ther.*, **68**, 113-128.
- Lewis, J.R. (1998). Amaryllidaceae and Scleletium Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **15**, 107-110.
- Mucke, H.A.M. (1997). Preclinical Studies with Galanthamine, *Drugs of Today*, **33**, 259-264.
- Rainer, M. (1997). Clinical Studies with Galanthamine, *Drugs of Today*, **33**, 273-279.



***Cephaelis* sp.**

Alcaloides isoquinoleínicos

☆ isoquinoleín-monoterpénicos

● IPECACUANA, *Cephaelis* spp., Rubiaceae

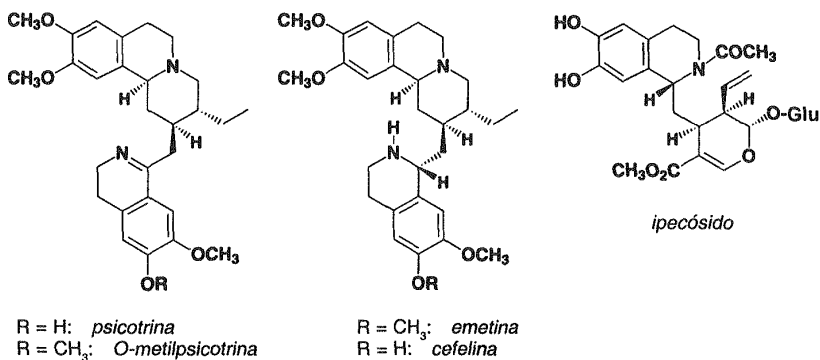
La última edición de la Farmacopea europea da la siguiente definición de la droga: «la raíz de ipecacuana está constituida por los órganos subterráneos, fragmentados y desecados de *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich. conocida con el nombre de Ipecacuana de Matto Grosso, o de *Cephaelis acuminata* Karsten, conocida con el nombre de Ipecacuana de Costa Rica o por una mezcla de ambas especies*».

El término ipecacuana –más frecuente y simplemente llamado ipeca– es de origen indio. Se aplica a las *Cephaelis* officinales pero también, impropriamente, a diversas raíces con propiedades eméticas pertenecientes a la familia de las Rubiaceae (*Psychotria emetica* L. f., *Richardia scabra* L. o falsa ipeca) o a otras familias: Asclepiadaceae (*Asclepias curassavica* L. o ipeca bastarda), Araceae (*Cryptocoryne spiralis* [Retz.] Wydler o ipeca de la India), Rosaceae (*Gillenia stipulata* [Willd.] Baillon o ipeca americana), Violaceae (*Hybanthus calceolaria* [L.] Okeen o ipeca blanca), Meliaceae (*Naregamia*) etc. Estas diversas drogas constituían antiguamente falsificaciones de la droga oficial.

* Se conservan aquí, las denominaciones de la Farmacopea, con el fin de dar una homogeneidad. Señalemos sin embargo que, para D.J. MABBERLEY, la ipecacuana es una *Psychotria*, *P. ipecacuanha* (Brot.) Stokes (= *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) Tussac). (In: The Plant Book – A Portable Dictionary of the Vascular Plants, [2ª ed., 1997], University Press, Cambridge).

La droga, empleada por los indios por sus propiedades eméticas y antidisentéricas, fue introducida en Europa a finales del siglo XVI. Se encuentra inscrita en la Farmacopea desde su primera edición de 1818.

Las plantas. Subarbustos vivaces de pequeño tamaño (20-40 cm), las ipecacuanas poseen hojas opuestas decusadas con estípulas interpeciolares laciniadas, flores blancas agrupadas en una cima compacta (etimológicamente: reunidas en cabeza). La ipecacuana anillada menor (ipecá del Matto Grosso, de Río, de Brasil) es espontánea de las zonas forestales húmedas del sur de Brasil (y de Bolivia): después de ser arrancada, la planta es privada de la mayoría de sus raíces y se vuelve a plantar para asegurar posteriores recolecciones*. Se desecan las raíces (sol, fuego) y se trocean antes de ser exportadas. Se han ensayado cultivos tanto en Brasil como en otras zonas tropicales (Malasia, Birmania, India), obteniéndose un éxito solo relativo (condiciones edafológicas estrictas, espera de 3-4 años antes de la recolección). La ipecacuana anillada mayor (ipecá de Costa Rica, de Cartagena, de Colombia) proviene esencialmente de América Central: Costa Rica, Nicaragua.



Las drogas. La raíz de *C. ipecacuanha* se presenta en fragmentos tortuosos que raramente sobrepasan los 15 cm, marrón rojizos, de espesor inferior a 6 mm, con abultamientos externos próximos y estrangulamientos redondeados que la rodean completamente. La raíz de *C. acuminata*, mucho más gruesa, —alcanza a veces los 9 mm de espesor— se encuentra cubierta por estrangulamientos transversales separados entre 1 y 3 mm y que no ocupan más que alrededor de la mitad de la circunferencia.

El examen microscópico muestra, en el felodermo y en los radios medulares, células parenquimatosas sencillas o compuestas llenas de granos de almidón simples que alcanzan 15 μm (*C. ipecacuanha*) o 22 μm (*C. acuminata*); se puede también observar

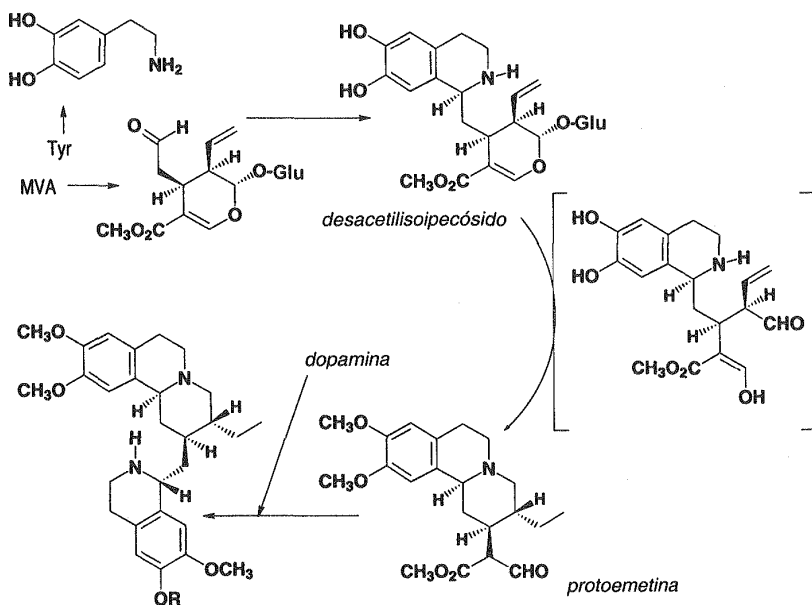
* Según Evans, W.C. (1996). Trease and Evans, Pharmacognosy, pág. 376, Saunders, Londres.

la presencia de células cristalíferas que contienen cada una de ellas un haz de rafidios de oxalato cálcico de 30-80 μm de longitud. El almidón y los rafidios caracterizan al polvo de ipecacuana que contiene además fragmentos de traqueidas y de vasos con puntuaciones areoladas.

Composición química. Los principios activos, localizados en la zona cortical de la raíz y del rizoma, son alcaloides isoquinoleínicos cuyo contenido oscila entre 2 y 2,5% en la ipeca de Matto Grosso, y entre 2 y 3,5% en la ipeca de Costa Rica. La emetina, es el alcaloide claramente mayoritario de la ipeca de Matto Grosso (60-75% de los AT) representando únicamente el 30-50% de los AT de la ipeca de Costa Rica. Los demás alcaloides poseen una estructura semejante: cefelina (monofenólica), psicotrina y *O*-metilpsicotrina, insaturadas en 1', 2'. La droga contiene así mismo gran cantidad de almidón (30-40%), una glicoproteína alergizante y heterósidos isoquinoleínmonoterpénicos, como el ipecósido: la estructura de este compuesto permite vislumbrar el origen biosintético de los alcaloides.

Origen biosintético de los alcaloides de las ipecacuanas

Estos alcaloides –isoquinoleínmonoterpénicos– son raros: se encuentran en las *Cephaelis* y en otras Rubiaceae (ej.: *Pogonopus*), también en las Alangiaceae y en las Icacinaceae. Su modo de formación los relaciona mucho con los alcaloides indolmonoterpénicos característicos de las Apocinaceae y de las Loganiaceae, así como a



los de numerosas Rubiaceae (*Corynanthe*, *Pausinystalia*, etc.). La etapa inicial del proceso es la condensación de una molécula de dopamina con un secoiridoide, el secologanósido, para formar el desacetilpecósido. El isómero 3 β está acetilado (ipecósido). La hidrólisis del isómero 3 α (desacetilpecósido) conduce a una genina inestable: el ciclo dihidropiránico se abre, el aldehído reacciona con la amina secundaria para formar el ciclo C. Posteriormente la molécula pierde su carbometoxilo y se condensa con una segunda molécula de dopamina.

Ensayos. Los ensayos se realizan sobre todo por CCF de un extracto clorofórmico obtenido en medio amoniacal. El cromatograma se examina a la luz ultravioleta después de su pulverización con una disolución clorofórmica de yodo y calentamiento a 60°C: la apreciación de la intensidad de la banda de fluorescencia azul claro debida a la cefelina permite distinguir las dos especies de *Cephaelis*.

La valoración es clásica: extracción de los alcaloides (éter etílico) después de alcalinización (NH₄OH), evaporación del disolvente, redisolución con etanol, calentamiento a 100°C del residuo, evaporación, disolución del residuo en un exceso de ácido clorhídrico titulado y valoración del exceso con una disolución de hidróxido sódico titulado. La droga debe contener como mínimo 2% de alcaloides expresados en emetina.

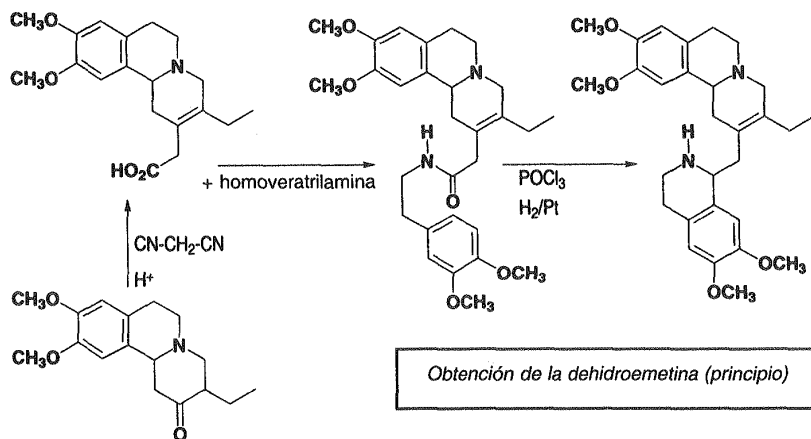
Adicionalmente se puede caracterizar la emetina por una reacción coloreada: en presencia de clorato potásico o de peróxido de hidrógeno, se forma un iminio hexacíclico de color rojo.

Acción farmacológica. Las preparaciones de ipecacuana son, a dosis bajas y por vía oral, eméticas. La acción emética se debe en primera instancia a una estimulación directa periférica (estimulación de terminaciones sensoriales del glosofaríngeo y del vago) pero después, en segundo lugar, a la estimulación que ejerce el alcaloide a nivel de los centros bulbares implicados en el vómito. La cefelina es el principal responsable de la actividad emética, mientras que la emetina es sobre todo expectorante.

La emetina es un amebicida que destruye las formas tisulares de la ameba, *Entamoeba histolytica*, responsable de la disentería amebiana; no es activa sobre los quistes más que a concentraciones tóxicas para el hombre. La emetina inhibe la síntesis proteica de las células animales y vegetales y de las protozoarias. Altera –incluso puede inhibir– la síntesis de ADN. Posee actividad viricida pero no antibacteriana.

La emetina es tóxica para el hombre induciendo: cardiotoxicidad (arritmias), hipotensión, debilidad muscular y trastornos gastrointestinales. La eliminación urinaria de la molécula es especialmente lenta (60 días).

Empleos. La emetina no se utiliza ya en terapéutica. Se obtenía por extracción, aumentando el rendimiento por metilación de la cefelina. En la actualidad se ha reemplazado por un derivado sintético, la dehidroemetina, cuya toxicidad subaguda y crónica es menor ya que se acumula en menor proporción. Este derivado ya no se comercializa en Francia, pero sigue disponible en diversos países europeos. En la actualidad se prefiere utilizar metronidazol, secnidazol y productos parecidos. La dehidroemetina (diclorhidrato, lista II) se encuentra indicada en casos de amebiasis intestinales agudas, formas graves de amebiasis cólica, amebiasis hepática, distomatosis hepatobiliares



y bilharziosis cuando existen contraindicaciones o fracasos con otros esquistosomicidas. La posología habitual es de 1 mg/kg/día durante 10 días, vía s.c. En tratamientos espaciados de 15 días. Los principales efectos secundarios son trastornos gastrointestinales (náuseas, diarreas), manifestaciones cardiovasculares (hipotensión, taquicardia, alteraciones en el trazado del ECG) y trastornos neuromusculares.

La droga continúa utilizándose en la actualidad, para la obtención del polvo de ipecacuana (Farmacopea, valorado en $2 \pm 0,1\%$ de AT, lista II) y sobre todo para la obtención de jarabes: jarabe de ipeca, jarabe balsámico, jarabe de ipecacuana compuesto*, más conocido con el nombre de jarabe de Desessartz. Este último es el constituyente principal de otro jarabe que continúa empleándose: el jarabe de bromoformo compuesto**. Estos jarabes a menudo, como ocurre con el del bálsamo de Tolú, se incorporan a otros jarabes compuestos (especialidades).

El jarabe de ipecacuana (lista II, exonerado a 40 g) se utiliza como emético en el tratamiento de intoxicaciones (salvo si el paciente se encuentra inconsciente o comatoso, o cuando la intoxicación es debida a ácidos o a bases, a convulsivantes, a hidrocarburos volátiles). Se puede utilizar el jarabe nada más descubierta la intoxicación (el vómito solamente se justifica en la hora siguiente a la ingestión). Dosis: 15 ml en adultos con agua tibia; segunda posible dosis después de 15 minutos; 15 ml en niños

* Raíces de ipecacuana (30 g), foliolas de sen (100 g), serpol (30 g), flores de amapola (125 g), sulfato magnésico (100 g), vino blanco (750 g), agua de azahar (750 g), agua potable (3.000 g), azúcar (c.s.); lista II, exonerado a 650 g.

** Disolución oficial de bromoformo (1 g), codeína (5 cg), alcohol de 90° (3,45 g), tintura de raíz de acónito (0,5 g), agua de laurel cerezo (5 g), jarabe de bálsamo de Tolú (30 g), jarabe de ipecacuana compuesto (60 g); lista II, exonerado a 500 g.

de 1 a 12 años. Normalmente es bien tolerado, pero puede inducir la aparición de efectos secundarios por lo que se prefiere generalmente la administración subcutánea de apomorfina cuyo efecto es casi instantáneo.

El análisis crítico de los trabajos publicados ha llevado muy recientemente a los toxicólogos europeos y norteamericanos a no recomendar la utilización rutinaria de jarabe de ipecacuana: no existe prueba clínica de una influencia beneficiosa de la ipecacuana sobre la evolución de la intoxicación. Su administración puede retrasar la del carbón activo o la de antídotos por vía oral (o disminuir su actividad).

BIBLIOGRAFÍA

- Fujii, T. et Ohba, M. (1998). The Ipecac Alkaloids and Related Bases, in « The Alkaloids Chemistry and Biology » (Cordell, G.A., éd.), vol. 51, p. 271-321, Academic Press, San Diego.
- Krenzelok, E.P., McGuigan, M. et Lheur, P. (1997). Position Statement : Ipecac syrup. American Academy of Clinical Toxicology. European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists, *J. Toxicol. - Clin. Toxicol.*, 35, 699-709.
- Skorupa, L.A. et Assis, M.C. (1998). Collecting and Conserving Ipecac (*Psychotria ipeca cuanha*, Rubiaceae) Germplasm in Brazil, *Econ. Bot.*, 52, 209-210.

ALCALOIDES

derivados del triptófano

INTRODUCCIÓN

El grupo de los alcaloides derivados del metabolismo del triptófano es muy numeroso —sin duda el más amplio de todos—, ha sido estudiado con detenimiento como consecuencia del aislamiento, en 1953, de la reserpina, constituyente antihipertensivo y tranquilizante de las raíces de una Apocynaceae, *Rauwolfia serpentina*. Algunos años más tarde, el interés terapéutico de estas estructuras indólicas se ha visto confirmado por la comprobación de propiedades antitumorales en los alcaloides binarios de la vinca de Madagascar, *Catharanthus roseus*. Al interés farmacológico y terapéutico de este grupo de alcaloides se añade un interés químico evidente: la variedad estructural que ofrece, los interrogantes biosintéticos que provoca y los retos sintéticos que suscita son temas de lo más estimulante; la avalancha de publicaciones disponibles refleja el interés despertado.

El triptófano es el precursor de estos alcaloides pero, si se exceptúan las aminas (asimiladas por costumbre a los alcaloides aunque no respondan a la definición estricta que se da habitualmente a éstos), no es el único: acetato, mevalonato, secologanósido y otras moléculas pueden combinarse con la triptamina, de lo que resulta la variedad estructural mencionada anteriormente.

Se pueden distinguir por tanto, incluyendo las triptaminas, cuatro grupos de alcaloides:

1. Aminas simples y carbolinas

Las únicas que se abordarán en este capítulo son las derivadas de la triptamina con propiedades alucinógenas (gramina [= 3-dimetilaminometilindol] no presenta de he-

cho ningún interés farmacológico); las β -carbolinas y tetrahydro- β -carbolinas coexisten a menudo con las triptaminas poseyendo, en su mayoría, idénticas propiedades: serán estudiadas simultáneamente.

2. Indolinas procedentes de la ciclación de la triptamina

Se trata sobre todo de los alcaloides del haba del Calabar, aunque los oligómeros de las Calycanthaceae y de las Rubiaceae (*Psychotria*) también poseen algún interés.

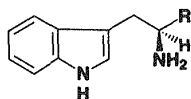
3. Derivados de la ergolina

Son muy específicos de algunos raros vegetales superiores (Convolvulaceae) y de hongos Ascomycetos. Aunque en su mayoría sean de origen fúngico, se tratarán en esta obra, debido a su impacto terapéutico.

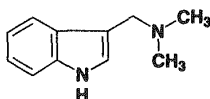
4. Alcaloides indolmonoterpénicos

Son con mucho los más numerosos. Incorporan una unidad monoterpénica en C_{10} (o en C_9), y su distribución se encuentra restringida a un pequeño número de familias de Angiospermas, siendo las principales las Apocynaceae, Rubiaceae y Loganiaceae. En base a su biosíntesis, se incluirán en este grupo de alcaloides *indólicos* los *quinoleínicos* de las *Cinchona* (quinas): derivan en efecto del mismo precursor, la estrictosidina.

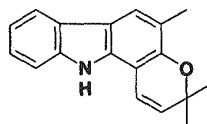
La ausencia de aplicaciones (incluso de propiedades interesantes) hace que no se traten aquí los carbazoles de las Rutaceae ni las catin-6-onas de las Rutaceae y de las Simaroubaceae. Como en el caso de los metabolitos de la fenilalanina y de la tirosina, se excluirán igualmente las micotoxinas formadas a partir del triptófano, con excepción de las ergolinas (esporidesmina, paspalicina, etc.).



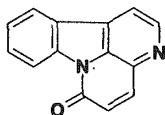
R = H: triptamina
R = CO_2H : triptófano



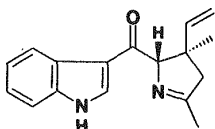
gramina



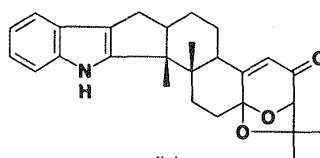
girinimbina



catin-6-ona



borrellina



paspalicina

Triptaminas, β -carbolinas

«drogas con alcaloides indólicos alucinógenos»

1. Generalidades	959
2. Agaricaceae	960
3. Myristicaceae	961
4. Mimosaceae	962
5. Malpighiaceae	962
6. Zygophyllaceae	963
7. Convolvulaceae	963

1. GENERALIDADES

Los alucinógenos, sustancias capaces de producir «importantes modificaciones transitorias de la percepción, del pensamiento y del humor» se encuentran clasificados entre los psicodislépticos, término menos restrictivo que se aplica a los alucinógenos pero también al opio, al alcohol, a los disolventes, incluso al componente psicoactivo responsable de la acción de los alcaloides de las Solanaceae.

A excepción del cáñamo indiano, cuyas propiedades son sensiblemente diferentes, los vegetales alucinógenos deben sus propiedades a sustancias nitrogenadas. En la mayoría de los casos las estructuras responsables son indólicas*^(pág. 960), indolalquilaminas o bien alcaloides verdaderos: triptaminas, carbolinas, ergolinas. Más raramente se trata de arilalquilaminas (ej.: mescalina, cf. peyote, pág. 877) de las cuales algunos autores indican que se trata de indoles «virtuales». En ambos casos puede observarse su estrecha analogía estructural con los neuromediadores (serotonina, adrenalina, noradrenalina).

cho ningún interés farmacológico); las β -carbolinas y tetrahydro- β -carbolinas coexisten a menudo con las triptaminas poseyendo, en su mayoría, idénticas propiedades: serán estudiadas simultáneamente.

2. Indolinas procedentes de la ciclación de la triptamina

Se trata sobre todo de los alcaloides del haba del Calabar, aunque los oligómeros de las Calycanthaceae y de las Rubiaceae (*Psychotria*) también poseen algún interés.

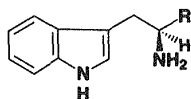
3. Derivados de la ergolina

Son muy específicos de algunos raros vegetales superiores (Convolvulaceae) y de hongos Ascomycetos. Aunque en su mayoría sean de origen fúngico, se tratarán en esta obra, debido a su impacto terapéutico.

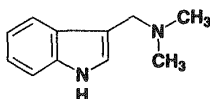
4. Alcaloides indolmonoterpénicos

Son con mucho los más numerosos. Incorporan una unidad monoterpénica en C_{10} (o en C_9), y su distribución se encuentra restringida a un pequeño número de familias de Angiospermas, siendo las principales las Apocynaceae, Rubiaceae y Loganiaceae. En base a su biosíntesis, se incluirán en este grupo de alcaloides *indólicos* los *quinoleínicos* de las *Cinchona* (quinas): derivan en efecto del mismo precursor, la estrictosidina.

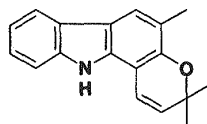
La ausencia de aplicaciones (incluso de propiedades interesantes) hace que no se traten aquí los carbazoles de las Rutaceae ni las catin-6-onas de las Rutaceae y de las Simaroubaceae. Como en el caso de los metabolitos de la fenilalanina y de la tirosina, se excluirán igualmente las micotoxinas formadas a partir del triptófano, con excepción de las ergolinas (esporidesmina, paspalicina, etc.).



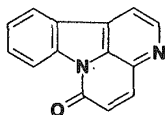
R = H: triptamina
R = CO_2H : triptófano



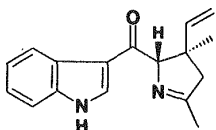
gramina



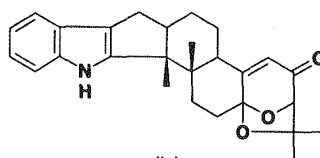
girinimbina



catin-6-ona



borrellina



paspalicina

Triptaminas, β -carbolinas

«drogas con alcaloides indólicos alucinógenos»

1. Generalidades	959
2. Agaricaceae	960
3. Myristicaceae	961
4. Mimosaceae	962
5. Malpighiaceae	962
6. Zygophyllaceae	963
7. Convolvulaceae	963

1. GENERALIDADES

Los alucinógenos, sustancias capaces de producir «importantes modificaciones transitorias de la percepción, del pensamiento y del humor» se encuentran clasificados entre los psicodislépticos, término menos restrictivo que se aplica a los alucinógenos pero también al opio, al alcohol, a los disolventes, incluso al componente psicoactivo responsable de la acción de los alcaloides de las Solanaceae.

A excepción del cáñamo indiano, cuyas propiedades son sensiblemente diferentes, los vegetales alucinógenos deben sus propiedades a sustancias nitrogenadas. En la mayoría de los casos las estructuras responsables son indólicas*^(pág. 960), indolalquilaminas o bien alcaloides verdaderos: triptaminas, carbolinas, ergolinas. Más raramente se trata de arilalquilaminas (ej.: mescalina, cf. peyote, pág. 877) de las cuales algunos autores indican que se trata de indoles «virtuales». En ambos casos puede observarse su estrecha analogía estructural con los neuromediadores (serotonina, adrenalina, noradrenalina).

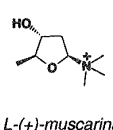
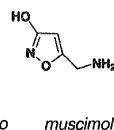
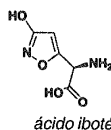
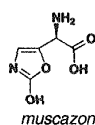
Principales drogas alucinógenas

Las plantas alucinógenas son conocidas desde los tiempos más remotos y su utilización, enraizada en la vida social de todas las civilizaciones primitivas, ha sido fuente de prácticas místico-religiosas y soporte de ritos de iniciación. En las etnias que consideran que la enfermedad es un resultado de fuerzas espirituales, constituyen un remedio, al menos en el caso de enfermedades «mentales»: poniéndose en contacto con el espíritu que «posee» al enfermo, el brujo (chamán, etc.) intenta sacarlo fuera de su víctima y fijarlo sobre un objeto o animal; esto no se encuentra lejos del exorcismo... Por otra parte estas drogas han constituido un mediador entre el hombre y los dioses, un revelador de la existencia de un «mundo de los espíritus y del interior de los seres» por encima de la percepción y de las apariencias cotidianas**. A veces es una vuelta al origen de todas las cosas: como escribe R.E. SCHULTES «el usuario ve los dioses de la tribu y revive la creación del universo, del hombre y de los animales [...]. Lo que se ve bajo la influencia [de la droga] es la auténtica realidad». En ciertos casos, las plantas alucinógenas han sido aliadas del poder político: ¿no se dice que el oráculo de Delfos era inspirado por humos vegetales embriagadores?

2. AGARICACEAE alucinógenas de América Central

El *teonanacatl* de los aztecas de la América precolombina, utilizado todavía en algunos lugares de México, no es una droga bien definida sino un conjunto de hongos que pertenecen a los géneros *Conocybe*, *Panaeolus*, *Psilocybe* y *Stropharia*. Los que se emplean con más frecuencia son el *S. cubensis* Earle y *Psilocybe aztecorum* Heim. El culto de estos hongos es sin duda antiguo: ¿cómo si no interpretar la existencia de estatuillas con figura humana o animal en forma de hongo encontradas en Guatemala y fechadas 1000 años a.C.?

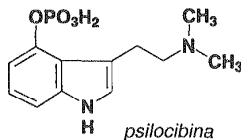
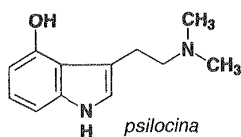
* Hay que señalar que la amanita muscaria (*Amanita muscaria* [L. ex Fr.] Hooker) tradicionalmente utilizada en Siberia por los chamanes «para ponerse en contacto con los espíritus» provoca sus efectos (alucinaciones auditivas y visuales, excitación transitoria seguida de un estado de estupor) debido a la presencia de sustancias que no poseen estructura indólica. La toxicidad de este hongo –que fue el dios Soma de la antigua India– se debe no sólo a la muscarina y a sus diastereoisómeros cuyos efectos van unidos a su afinidad por los receptores colinérgicos, sino sobre todo a compuestos de estructura relacionada: muscimol, ácido iboténico y muscazونا que son agonistas del GABA (lo que se explica por su analogía estructural con este aminoácido). Sobre *A. muscaria* consultar: Wasson, R.G. (1995). *Ethnomycology: Discoveries About Amanita muscaria Point to Fresh Perspectives*, in «Ethnobotany. Evolution of a Discipline», (Schultes, R.E. y von Reis, S., eds.) pág. 385-390, Chapman & Hall, Londres.



** La medicina moderna ha intentado, antes de abandonar esta pista, emplear el «sueño despierto» inducido por los alucinógenos en la exploración del psiquismo (oniro-análisis, psicosis artificiales).

Este culto fue combatido por los españoles que veían en estos hongos «peligrosos y embriagantes como el vino» un freno a la difusión del cristianismo. A pesar de esto el culto persistió en la clandestinidad, lo que ha hecho difícil la identificación de las especies implicadas.

En la actualidad se sabe que los principios activos de estas Agaricaceae son derivados de la triptamina: psilocina y psilocibina.



La psilocibina —4-hidroxi *N,N*-dimetil triptamina fosforilada— es activa por vía oral a dosis de 100 a 150 $\mu\text{g/kg}$. Provoca pocos efectos físicos (midriasis, relajación muscular) pero induce importantes efectos psíquicos: después de una fase de agitación, vértigos y ansiedad, aparecen las alucinaciones. Son alucinaciones visuales con deformación de contornos, acentuación de colores y distorsión de la percepción del tiempo y del espacio. La intensidad de los efectos se encuentra en función de la personalidad del sujeto y de su entorno.

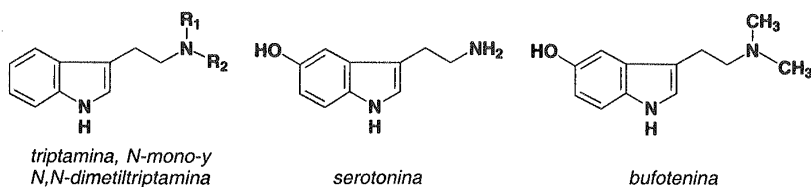
Diversos géneros de hongos que contienen aminas de este tipo se encuentran en regiones templadas (*Psilocybe*, *Panaeolus*, *Copelandia*, *Gymnophilus*, *Inocybe*, *Pluteus*): parece que su utilización con fines alucinógenos no se ha extendido mucho. Se han señalado algunos casos de intoxicación en diversos países europeos (Austria, Dinamarca, Finlandia, Francia, Polonia, Reino Unido, etc.). *Psilocybe semilanceata* (Fr.) Kumm. es una de las especies citadas más a menudo: cruda, cocida, o como infusión se consume ocasionalmente por sus propiedades alucinógenas. Entre veinte y treinta carpóforos son necesarios para producir alucinaciones, distorsión temporal prolongada (4-8 horas) y, a veces, sinestesia. En el intoxicado se puede a veces observar agitación, psicosis y reacciones de pánico. Para provocar una dulce euforia, bastan de dos a cuatro carpóforos.

Se han descrito los mismos empleos en zonas tropicales. Así ocurre en Asia donde algunos restaurantes tailandeses los utilizan para fabricar «tortillas mágicas» famosas por atraer a los clientes. También se encuentran hongos psicoactivos en Hawái, Australia, Nueva Zelanda, etc.

3. MYRISTICACEAE de América del Sur

Se trata de árboles con flores amarillas pertenecientes al género *Virola*, como por ejemplo *V. elongata* (Benth.) Warb. (= *V. theiodora* Warb.), *V. calophylloidea* Markgraf, o *V. calophylla* (Spruce) Warb; cuya corteza del tronco es utilizada por las tribus del curso superior del Orinoco. La forma de preparación puede variar sensiblemente; a menudo el poivo se prepara a partir de la corteza impregnada por la resina roja que fluye

después del descortezado: las capas internas y la resina se raspan, se secan al fuego y se reducen a polvo; a veces la corteza se hierva y la resina recogida se concentra. Conocida con distintos nombres (*yakee*, *paricá* [Colombia], *epéna*, *nyakwana* [Brasil, Venezuela]) la droga se reservaba, según las tribus, a los hechiceros o bien era consumida por todos los hombres adultos. La droga contiene, a veces en cantidad considerable –hasta un 11% en algunas muestras– derivados de la triptamina: *N,N*-dimetiltriptamina y su derivado 5-metoxilado, junto con trazas de carbolinas. El mecanismo de acción de la droga por vía oral se desconoce: ¿existen otros constituyentes activos? ¿se trata de una inhibición de la degradación de aminas? El efecto de la droga es muy marcado: intensa agitación y excitabilidad seguidas por depresión e incluso pérdida de conciencia.



4. MIMOSACEAE de América del Sur

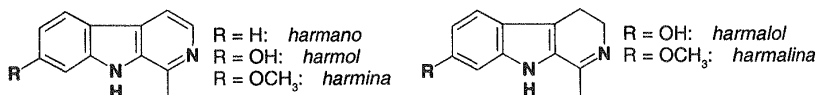
También es en la cuenca del Orinoco donde se puede encontrar esta droga, el *yopo* o *niopo*, constituido por las semillas de *Anadenanthera peregrina* (L.) Speg. (*Piptadenia peregrina* [L.] Benth.). La *N,N*-dimetiltriptamina, su homólogo monometilado en el nitrógeno y su derivado 5-hidroxilado (bufotenina) y 5-metoxilado constituyen los principios activos de las «habas». Las semillas se torrefactan, se machacan y se inhalan con ayuda de tubos de bambú o de huesos huecos de pájaros. Como sucede con la *epéna*, se observa en el sujeto incoordinación motriz y, a menudo, percibe los objetos «engrosados» (macropsia). Otra especie, *A. colubrina* (Vell.) Benth., se ha utilizado de igual manera en el sur de la Amazonia y todavía se utiliza en el norte de Argentina.

5. MALPIGHIACEAE de América del Sur

Esta familia de plantas leñosas tropicales aporta dos especies alucinógenas conocidas con los nombres locales de *ayahuasca* (Ecuador, Perú) y de *caapi* (Brasil). La corteza de estas lianas de pequeñas flores rosas se utiliza en el noroeste de la Amazonia: troceada en virutas que se ponen a macerar en agua fría, en algunas regiones se mascan también directamente.

Botánicamente, el *ayahuasca* puede estar constituido por varias especies. La base de la mezcla es la *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb) C.V. Morton cuya corteza puede, llegado el caso, utilizarse de forma aislada. El contenido en alcaloides totales de la droga es de 0,5% como media y los alcaloides identificados son derivados de la β -carbolina: harmina, tetrahidroharmina, harmalina, harmol, etc. La corteza se mezcla, a veces, con

otras Malpighiaceae (*Diplopterys cabrerana* [Cuatrec.] Gates), o incluso con plantas pertenecientes a otras familias: Rubiaceae (*Psychotria viridis* Ruiz & Pavón), Solanaceae (*Brunfelsia grandiflora* D. Don). El brebaje que se utiliza contiene normalmente 500-800 mg de carbolinas y 40-80 mg de *N,N*-dimetiltriptamina (que provienen de las *Diplopterys* y de las *Psychotria*). Para algunos autores, la actividad IMAO de las carbolinas explica que las triptaminas sean activas por vía oral. Reputada por sus propiedades «telepáticas», esta droga se utilizaba en el curso de ceremonias religiosas para acceder al conocimiento de la «verdadera realidad». Su utilización ha perdurado en algunos lugares, incluso en medio urbano, tanto como panacea como para permitir a los curanderos determinar las causas de la enfermedad, tratar afecciones psicósomáticas o acceder al conocimiento de las plantas que se deben utilizar en el tratamiento del paciente. Se constata así mismo una utilización en el marco de sincretismos religiosos.



6. ZYGOPHYLLACEAE: alharma, *Peganum harmala* L.

Esta planta herbácea con hojas muy divididas crece desde el norte del continente africano hasta el norte de la India y en Manchuria. Sus semillas contienen entre 3-4% de alcaloides idénticos a los de la *ayahuasca*: harmina, harmol, harmalina y derivados cercanos. La droga es un reputado estimulante del sistema nervioso central y, en algunas regiones del oeste de Asia, se sabe que las semillas arrojadas al fuego desprenden vapores embriagadores.

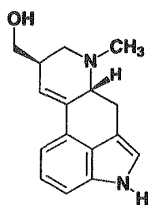
7. CONVULVACEAE

Aunque los principios activos de diversas Convolvulaceae no sean triptaminas, se las puede citar en este capítulo debido a que poseen propiedades alucinógenas semejantes a las de las drogas contempladas precedentemente.

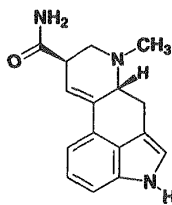
Las especies implicadas —las trepadoras sagradas de México— poseen una importancia histórica comparable a la de los hongos sagrados. Descritas inicialmente bajo sus nombres aztecas de *ololiuqui* y de *tlitlitzin*, las plantas empleadas en el curso de prácticas religiosas, médicas y mágicas, han sido identificadas como *Turbina corymbosa* (L.) Raf. (*ololiuqui*, *coaxihuitl*) y como *Ipomoea tricolor* Cav. (= *I. violacea* auct.), (*tlitlitzin*). Todavía se recurre a ellas en algunas regiones de México para predecir el futuro, diagnosticar y curar enfermedades.

Las sustancias activas de las semillas de estas trepadoras provienen, como las precedentes, del metabolismo del triptófano, vía triptamina: ergina, lisergol y diversas clavininas (elimoclavina, chanoclavina, etc.) que son alcaloides descritos así mismo en algunos Ascomicetos cuyas propiedades alucinógenas se conocen desde hace tiempo (*cf.* corne-

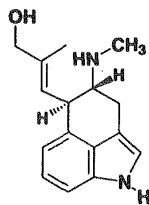
zuelo de centeno, pág. 973). En general, sus contenidos en alcaloides totales son bajos (*T. corymbosa*: 0,012%, *I. violacea*: 0,06%). Las propiedades farmacológicas de estos compuestos son bien conocidas y han sido especialmente estudiadas en el caso de un derivado sintético, la dietilamida del ácido lisérgico o LSD 25 (ver capítulo siguiente).



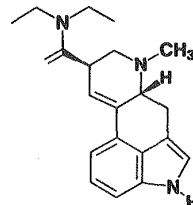
lisergol



lisergamida = ergina



chanoclavina I



LSD

BIBLIOGRAFÍA

- Borowiak, K.S., Ciechanowski, K. et Waloszczyk, P. (1998). Psilocybin Mushroom (*Psilocybe semilanceata*) Intoxication with Myocardial Infarction, *J. Toxicol. - Clin. Toxicol.*, **36**, 47-49.
- Desmarchelier, C., Gumi, A., Ciccia, G. et Giulietti, A.M. (1996). Ritual and Medicinal Plants of the Ese'ejas of the Amazonian Rainforest (Madre de Dios, Perú), *J. Ethnopharmacol.*, **52**, 45-51.
- De Smet, P.A.G.M. (1995). Considerations in the Multidisciplinary Approach to the Study of Ritual Hallucinogenic Plants, in « Ethnobotany - Evolution of a Discipline », (Schultes, R.E. et von Reis, S., eds.), p. 369-382, Chapman et Hall, Londres.

Ver también, en la misma obra

1. Lindgren, J.E., Amazonian Psychoactive Indoles : A Review, p. 343-348 ;
 2. McKenna, D.J., Luna, L.E. et Towers, G.N., Biodynamic Constituents in *Ayahuasca* Admixture Plants : An Uninvestigated Folk Pharmacopeia, p. 349-361.
- Furbee, R.B., Curry, S.C., Kunkle, D.B. (1991). Ingestion of *Argyria nervosa* (Hawaiian Baby Woodrose) Seeds, *Vet. Hum. Toxicol.*, **33**, 370.
- Grob, C.S., McKenna, D.J., Callaway, J.C., Brito, G.S., Neves, E.S., Oberlaender, G., Saide, O.L., Labigalini, E., Tacla, C., Miranda, C.T., Strassman, R.J. et Boone, K.B. (1996). Human Psychopharmacology of Hoasca, a Plant Hallucinogen Used in Ritual Context in Brazil, *J. Nerv. Ment. Dis.*, **184**, 86-94.
- Merlin, M.D. et Allen, J.W. (1993). Species Identification and Chemical Analysis of Psychoactive Fungi in the Hawaiian Islands, *J. Ethnopharmacol.*, **40**, 21-40.
- Strassman, R.J., Qualls, C.R., Uhlenhuth, E.H. et Kellner, R. (1994). Dose-Response Study of *N,N*-Dimethyltryptamine in Humans, *Arch. Gen. Psychiatry*, **51**, 98-108.
- Wills, S. (1993). Drugs and Substance Misuse. (4) Plants, *Pharm. J.*, **251**, 227-229.

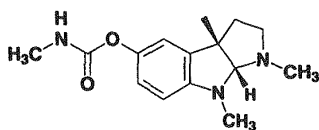
Alcaloides del haba del Calabar

- **HABA DEL CALABAR (Nuez de Eseré),**
Physostigma venenosum Balf., Fabaceae

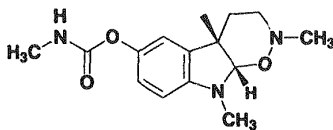
La semilla de esta liana africana fue oficial. Constituye una fuente de un inhibidor de colinesterasas, la fisostigmina (denominada igualmente eserina). Se ha establecido recientemente que este alcaloide puede también obtenerse por fermentación: es elaborado, con un rendimiento que puede alcanzar 0,88 g/l, por un *Streptomyces* (*S. griseofuscus* NRRL 5324).

La planta, la droga. Esta liana trepadora cuyas hojas trifoliadas recuerdan a las de las judías trepadoras, es espontánea en los bordes de cursos de agua del golfo de Guinea (Nigeria, Camerún, Gabón). La semilla, de unos 2-3 cm de longitud y 12-15 mm de anchura, posee un tegumento marrón brillante. Inodora, insípida y muy dura, tiene su cara convexa marcada por un surco claro de 2-3 mm de anchura.

Composición química. Las semillas contienen alcaloides (0,2-0,3%) representados principalmente por la (-)-fisostigmina (o eserina), acompañada por norfisostigmina,

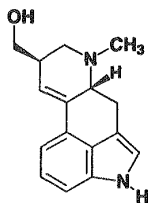


fisostigmina (eserina)

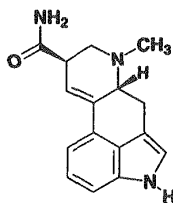


eseridina

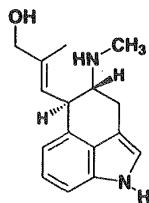
zuelo de centeno, pág. 973). En general, sus contenidos en alcaloides totales son bajos (*T. corymbosa*: 0,012%, *I. violacea*: 0,06%). Las propiedades farmacológicas de estos compuestos son bien conocidas y han sido especialmente estudiadas en el caso de un derivado sintético, la dietilamida del ácido lisérgico o LSD 25 (ver capítulo siguiente).



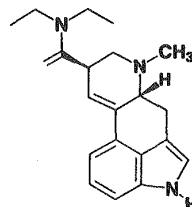
lisergol



lisergamida = ergina



chanoclavina I



LSD

BIBLIOGRAFÍA

- Borowiak, K.S., Ciechanowski, K. et Waloszczyk, P. (1998). Psilocybin Mushroom (*Psilocybe semilanceata*) Intoxication with Myocardial Infarction, *J. Toxicol. - Clin. Toxicol.*, **36**, 47-49.
- Desmarchelier, C., Gumi, A., Ciccia, G. et Giulietti, A.M. (1996). Ritual and Medicinal Plants of the Ese'ejas of the Amazonian Rainforest (Madre de Dios, Perú), *J. Ethnopharmacol.*, **52**, 45-51.
- De Smet, P.A.G.M. (1995). Considerations in the Multidisciplinary Approach to the Study of Ritual Hallucinogenic Plants, in « Ethnobotany - Evolution of a Discipline », (Schultes, R.E. et von Reis, S., eds.), p. 369-382, Chapman et Hall, Londres.

Ver también, en la misma obra

1. Lindgren, J.E., Amazonian Psychoactive Indoles : A Review, p. 343-348 ;
 2. McKenna, D.J., Luna, L.E. et Towers, G.N., Biodynamic Constituents in *Ayahuasca* Admixture Plants : An Uninvestigated Folk Pharmacopeia, p. 349-361.
- Furbee, R.B., Curry, S.C., Kunkle, D.B. (1991). Ingestion of *Argyria nervosa* (Hawaiian Baby Woodrose) Seeds, *Vet. Hum. Toxicol.*, **33**, 370.
- Grob, C.S., McKenna, D.J., Callaway, J.C., Brito, G.S., Neves, E.S., Oberlaender, G., Saide, O.L., Labigalini, E., Tacla, C., Miranda, C.T., Strassman, R.J. et Boone, K.B. (1996). Human Psychopharmacology of Hoasca, a Plant Hallucinogen Used in Ritual Context in Brazil, *J. Nerv. Ment. Dis.*, **184**, 86-94.
- Merlin, M.D. et Allen, J.W. (1993). Species Identification and Chemical Analysis of Psychoactive Fungi in the Hawaiian Islands, *J. Ethnopharmacol.*, **40**, 21-40.
- Strassman, R.J., Qualls, C.R., Uhlenhuth, E.H. et Kellner, R. (1994). Dose-Response Study of *N,N*-Dimethyltryptamine in Humans, *Arch. Gen. Psychiatry*, **51**, 98-108.
- Wills, S. (1993). Drugs and Substance Misuse. (4) Plants, *Pharm. J.*, **251**, 227-229.

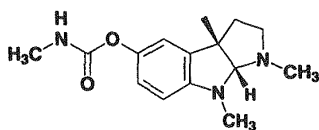
Alcaloides del haba del Calabar

- **HABA DEL CALABAR (Nuez de Eseré),**
Physostigma venenosum Balf., Fabaceae

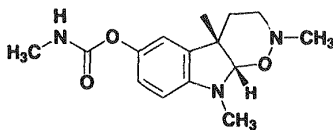
La semilla de esta liana africana fue oficial. Constituye una fuente de un inhibidor de colinesterasas, la fisostigmina (denominada igualmente eserina). Se ha establecido recientemente que este alcaloide puede también obtenerse por fermentación: es elaborado, con un rendimiento que puede alcanzar 0,88 g/l, por un *Streptomyces* (*S. griseofuscus* NRRL 5324).

La planta, la droga. Esta liana trepadora cuyas hojas trifoliadas recuerdan a las de las judías trepadoras, es espontánea en los bordes de cursos de agua del golfo de Guinea (Nigeria, Camerún, Gabón). La semilla, de unos 2-3 cm de longitud y 12-15 mm de anchura, posee un tegumento marrón brillante. Inodora, insípida y muy dura, tiene su cara convexa marcada por un surco claro de 2-3 mm de anchura.

Composición química. Las semillas contienen alcaloides (0,2-0,3%) representados principalmente por la (-)-fisostigmina (o eserina), acompañada por norfisostigmina,



fisostigmina (eserina)



eseridina



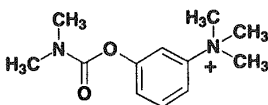
Physostigma venenosum Balf.

eseramina, fisovenina, óxido de eserina y por sustancias no identificadas. La fisostigmina, inestable, se oxida rápidamente con el aire y la luz. En disolución, su grupo uretano se hidroliza rápidamente: se transforma en eserolina. En medio amoniacal se forma una fenoxazona de color azul.

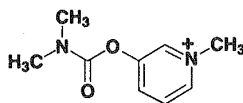
Propiedades y empleos. Tradicionalmente, las habas del Calabar se empleaban (en las regiones donde son espontáneas) como veneno de prueba. Pulverizadas, se administraban a individuos sospechosos de haber cometido un delito: únicamente los inocentes debían sobrevivir, siendo considerada la muerte como prueba de culpabilidad. En efecto, salvo la presencia de vómitos precoces, los sujetos –inocentes o culpables– morían por parálisis respiratoria.

La fisostigmina es un inhibidor reversible de las colinesterasas: su afinidad hacia éstas es 10.000 veces superior a la de la acetilcolina. Se comporta por tanto como un parasimpaticomimético provocando miosis, sialorrea, rinorrea, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, náuseas, vómitos, espasmos abdominales y efectos centrales. Normaliza la contracción de los músculos estriados por facilitar la transmisión del impulso nervioso a nivel de la placa motora (produciendo por tanto las fasciculaciones y contracturas musculares que se observan con dosis tóxicas –de ahí la utilización de derivados sintéticos en el tratamiento de la miastenia–).

La fisostigmina se puede utilizar como antídoto en intoxicaciones con parasimpaticolíticos (ej.: por Solanaceae como estramonio o belladona). Numerosos autores resaltan sin embargo que este tratamiento debe llevarse con precaución debido al riesgo de sobredosificación que induce la aparición de importantes efectos indeseables.



neostigmina



piridostigmina

Otros derivados. En terapéutica, la fisostigmina ha sido desplazada por anticolinesterásicos sintéticos, neostigmina y piridostigmina que conservan en su estructura el agrupamiento metiluretano característico de los alcaloides naturales. Las indicaciones terapéuticas de estas moléculas son miastenia, atonía intestinal o vesical postoperatoria, estreñimiento pertinaz y decurarización postoperatoria debida a paquicurares. Se encuentran contraindicados en asma, enfermedad de Parkinson, y en obstrucciones de vías digestivas y urinarias.

El salicilato del óxido de eserina (DCI: eseridina) se utiliza, en gránulos o en gotas, en el tratamiento sintomático de trastornos dispépticos (por reforzar el tono vagal y por tanto la motricidad y las secreciones).

Posibilidades de la fisostigmina. Como otros inhibidores de las colinesterasas, se ha ensayado la fisostigmina en el tratamiento de déficit cognitivos característicos de demencias seniles tipo Alzheimer. Los resultados obtenidos son contradictorios. Los ensayos clínicos más recientes revelan una débil pero significativa mejoría en la situación de una parte de los pacientes tratados. La corta semivida y la débil biodisponibilidad de la fisostigmina han conducido a la preparación de análogos sintéticos que han sido –o lo son en la actualidad– objeto de estudios farmacológicos, preclínicos y clínicos. Es especialmente el caso de derivados como la eptastigmina* (en la que el grupo carbamoil-metilo está reemplazado por un grupo carbamoil-heptilo) que posee una semivida más larga y un mayor margen terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Canal, N. et Imbimbo, B.P. (1996). Relationship between Pharmacodynamic Activity and Cognitive Effects of Eptastigmine in Patients with Alzheimer's Disease, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**, 218-228.
- Gold, B.S. (1996). Neostigmine for the Treatment of Neurotoxicity Following Envenomation by the Asiatic Cobra, *Ann. Emerg. Med.*, **28**, 87-89.
- Perola, E., Cellai, L., Lamba, D., Filocatno, L. et Brufani, M. (1997). Long Chain Analogs of Physostigmine as Potential Drugs for Alzheimer's Disease : New Insights into the Mechanism of Action in the Inhibition of Acetylcholinesterase, *Biochim. Biophys. Acta*, **1343**, 41-50.
- Thal, L.J., Schwartz, G., Sano, M., Weimer, M., Knopman, D., Harrell, L., Bodenheimer, S., Rossor, M., Philpot, M., Schor, J. et Goldberg, A. (1996). A Multicenter Double-blind Study of Controlled-release Physostigmine for the Treatment of Symptoms Secondary to Alzheimer's Disease. Physostigmine Study Group, *Neurology*, **47**, 1389-1395.
- Walter, K. et et Aschoff, J.C. (1996). Physostigmin - Von der Gottesurteilsbohne zum modernen Antidot und Therapeutikum, *Med. Monatsschr. Pharm.*, **19**, 252-260.
- Zhang, J., Marcin, C., Shifflet, M.A., Salmon, P., Brix, T., Greasham, B., Buckland, B. et Chartrain, M. (1996). Developrment of a Defined Medium Fermentation Process for Physostigmine Production by *Streptomyces griseofuscus*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **44**, 568-575.

* Un derivado sintético, el tartrato de (S)-N-etil-N-metil-3-[(dimetilamino)etil]-fenilcarbamato (rivastigmina, DCI), acaba de ser comercializado en Francia (1998) con la siguiente indicación: tratamiento sintomático de formas ligeras a moderadamente severas de la enfermedad de Alzheimer.

Ergolinas

1. Generalidades	969
2. Distribución de los alcaloides derivados de la ergolina	970
3. Origen biosintético	971
4. Cornezuelo de centeno	973
A. El hongo, la droga	975
B. Producción de los alcaloides	975
obtención de cornezuelos de cultivo	976
fermentación industrial	976
C. Composición química	977
D. Ensayos	980
E. Acción farmacológica	980
F. Empleos de los alcaloides del cornezuelo	983
5. Bibliografía	986

1. GENERALIDADES

Todos los alcaloides de este grupo son derivados de un núcleo tetracíclico octahidroindolquinoleínico, la ergolina.

Aunque corrientemente se diferencian clavinas, derivados lisérgicos sencillos y ergopeptinas, es también posible –y menos ambiguo– clasificar los diferentes alcaloides conocidos en función de su núcleo básico.

Así se pueden distinguir:

1. Las ergolinas. Pueden estar sustituidas en C-8, frecuentemente por un metilo (ej.: festuclavina) o por un hidroximetilo (ej.: dihidrolisergol) o, raramente, en C-8 y C-9;

Posibilidades de la fisostigmina. Como otros inhibidores de las colinesterasas, se ha ensayado la fisostigmina en el tratamiento de déficit cognitivos característicos de demencias seniles tipo Alzheimer. Los resultados obtenidos son contradictorios. Los ensayos clínicos más recientes revelan una débil pero significativa mejoría en la situación de una parte de los pacientes tratados. La corta semivida y la débil biodisponibilidad de la fisostigmina han conducido a la preparación de análogos sintéticos que han sido –o lo son en la actualidad– objeto de estudios farmacológicos, preclínicos y clínicos. Es especialmente el caso de derivados como la eptastigmina* (en la que el grupo carbamoil-metilo está reemplazado por un grupo carbamoil-heptilo) que posee una semivida más larga y un mayor margen terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Canal, N. et Imbimbo, B.P. (1996). Relationship between Pharmacodynamic Activity and Cognitive Effects of Eptastigmine in Patients with Alzheimer's Disease, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**, 218-228.
- Gold, B.S. (1996). Neostigmine for the Treatment of Neurotoxicity Following Envenomation by the Asiatic Cobra, *Ann. Emerg. Med.*, **28**, 87-89.
- Perola, E., Cellai, L., Lamba, D., Filocatno, L. et Brufani, M. (1997). Long Chain Analogs of Physostigmine as Potential Drugs for Alzheimer's Disease : New Insights into the Mechanism of Action in the Inhibition of Acetylcholinesterase, *Biochim. Biophys. Acta*, **1343**, 41-50.
- Thal, L.J., Schwartz, G., Sano, M., Weimer, M., Knopman, D., Harrell, L., Bodenheimer, S., Rossor, M., Philpot, M., Schor, J. et Goldberg, A. (1996). A Multicenter Double-blind Study of Controlled-release Physostigmine for the Treatment of Symptoms Secondary to Alzheimer's Disease. Physostigmine Study Group, *Neurology*, **47**, 1389-1395.
- Walter, K. et et Aschoff, J.C. (1996). Physostigmin - Von der Gottesurteilsbohne zum modernen Antidot und Therapeutikum, *Med. Monatsschr. Pharm.*, **19**, 252-260.
- Zhang, J., Marcin, C., Shifflet, M.A., Salmon, P., Brix, T., Greasham, B., Buckland, B. et Chartrain, M. (1996). Developrment of a Defined Medium Fermentation Process for Physostigmine Production by *Streptomyces griseofuscus*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **44**, 568-575.

* Un derivado sintético, el tartrato de (S)-N-etil-N-metil-3-[(dimetilamino)etil]-fenilcarbamato (rivastigmina, DCI), acaba de ser comercializado en Francia (1998) con la siguiente indicación: tratamiento sintomático de formas ligeras a moderadamente severas de la enfermedad de Alzheimer.

Ergolinas

1. Generalidades	969
2. Distribución de los alcaloides derivados de la ergolina	970
3. Origen biosintético	971
4. Cornezuelo de centeno	973
A. El hongo, la droga	975
B. Producción de los alcaloides	975
obtención de cornezuelos de cultivo	976
fermentación industrial	976
C. Composición química	977
D. Ensayos	980
E. Acción farmacológica	980
F. Empleos de los alcaloides del cornezuelo	983
5. Bibliografía	986

1. GENERALIDADES

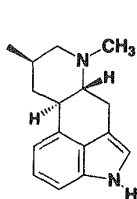
Todos los alcaloides de este grupo son derivados de un núcleo tetracíclico octahidroindolquinoleínico, la ergolina.

Aunque corrientemente se diferencian clavinas, derivados lisérgicos sencillos y ergopeptinas, es también posible –y menos ambiguo– clasificar los diferentes alcaloides conocidos en función de su núcleo básico.

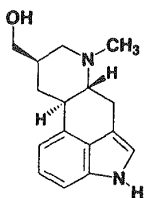
Así se pueden distinguir:

1. Las ergolinas. Pueden estar sustituidas en C-8, frecuentemente por un metilo (ej.: festuclavina) o por un hidroximetilo (ej.: dihidrolisergol) o, raramente, en C-8 y C-9;

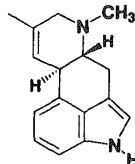
2. Los 8-ergolenos. El sustituyente en C-8 puede ser un metilo (ej.: agroclavina), un hidroximetilo (ej.: elimoclavina) o un carboxilo (ej.: ácido paspálico);
3. Los 9-ergolenos. En este grupo se encuentran situados los principales alcaloides del cornezuelo de centeno, ya tengan una estructura de aminoácido (ej.: ergometrina), de péptido con estructura ciclol (ergopeptinas) o de péptido sin estructura ciclol (ergopeptamas);
4. Las 6,7-secoergolinas, su ciclo D está abierto (ej.: chanoclavina I);
5. Las estructuras relacionadas, a veces denominadas proergolinas. Aquí se sitúa el precursor biosintético de estas moléculas, es decir el dimetilalilriptófano y productos como los ácidos clavicipíticos.



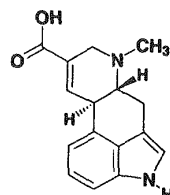
festuclavina



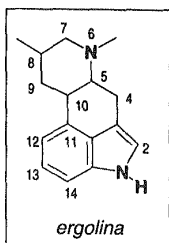
dihidrolisergol



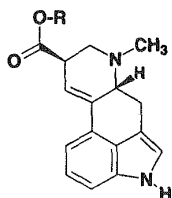
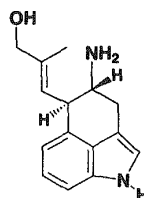
agroclavina



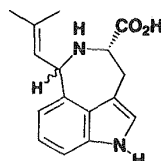
ácido paspálico



ergolina

ácido lisérgico
y ergopeptinas

norchanoclavina I

ácidos
clavicipíticos I y II

2. DISTRIBUCIÓN DE LOS ALCALOIDES DERIVADOS DE LA ERGOLINA

Estos alcaloides fueron caracterizados inicialmente en el cornezuelo de centeno, *Claviceps purpurea*. El género *Claviceps* comprende unas cincuenta especies y algunas de ellas son susceptibles de parasitar Poaceae, productoras o no de cereales, sobre todo las Paniceae. Ej.: *C. purpurea* sobre *Secale cereale*, *C. paspali* sobre *Paspalum* sp., *C. fusiformis* sobre *Pennisetum*, etc. Aunque *C. purpurea* elabora sobre todo ergopeptinas y *C. paspali* derivados lisérgicos sencillos, la mayor parte de los otros *Claviceps* sintetizan clavinas.

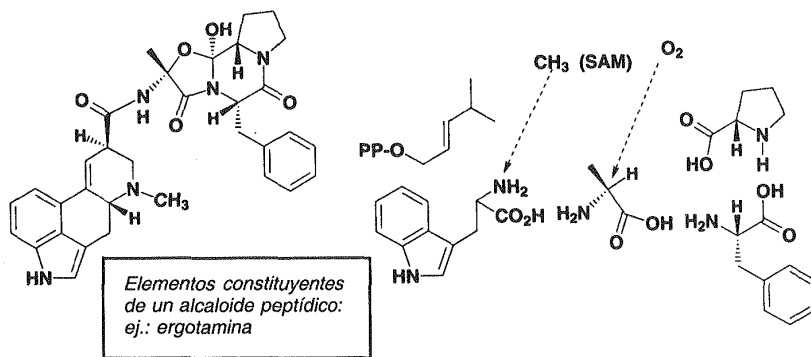
Estas clavinas son sintetizadas igualmente por otros hongos (*Aspergillus*, *Balansia*, *Penicillium*, *Rhizopus*) que solo ocasionalmente elaboran estructuras más complejas (dihidroergosina de *Sphacelia sorghi*, ergobalansina de *Balansia* spp.).

Curiosamente, algunos vegetales superiores poseen la capacidad de producir clavinas, amidas simples (ergina, hidroxietilamida) e incluso ergosina: este es el caso de diversas especies de la familia Convolvulaceae pertenecientes a los géneros *Argyreia*, *Ipomoea*, *Turbina* y *Strictocardia*.

3. ORIGEN BIOSINTÉTICO

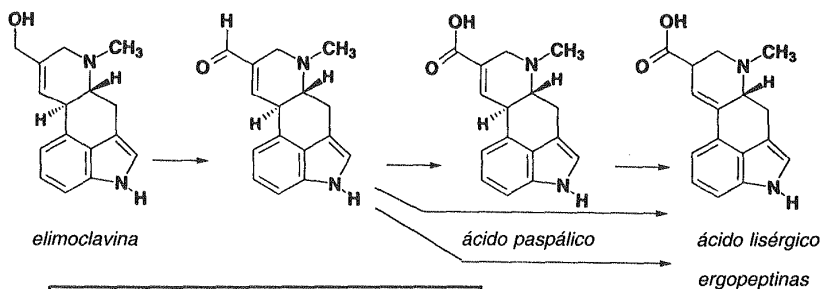
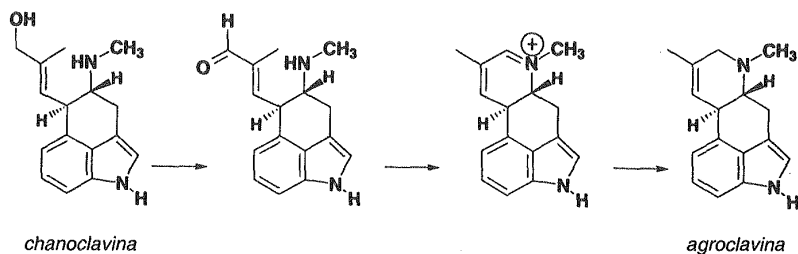
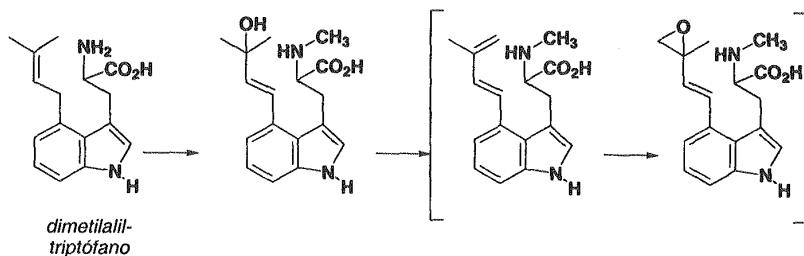
La posibilidad de realizar cultivos saprofiticos del cornezuelo de centeno ha facilitado en gran medida el estudio de la biogénesis de estas moléculas y, aunque faltan algunos puntos por precisar, en la actualidad se encuentran descritas con exactitud las grandes etapas que conducen a la elaboración de los alcaloides en este hongo.

Los experimentos de marcado demuestran que los precursores del encadenamiento ergolíxico son el triptófano, el ácido mevalónico y la metionina: el primero aporta el núcleo indólico, los carbonos C-4 y C-5 y el nitrógeno N-6; el segundo, vía el pirofosfato de dimetilalilo, es el origen de los carbonos C-7, C-8, C-9 y C-10 y del sustituyente en C-8; en cuanto a la metionina, esta molécula asegura (vía la *S*-adenosilmetionina) la metilación del nitrógeno N-6.

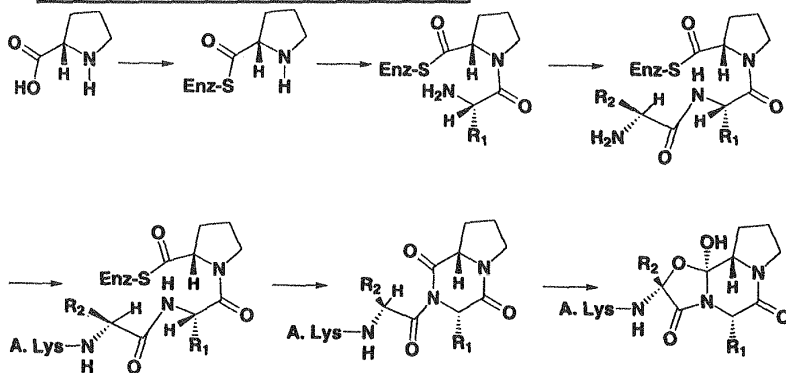


Aunque algunos puntos de orden mecanístico siguen sin resolverse, se conoce bastante bien la secuencia que conduce, en *Claviceps purpurea*, a los alcaloides.

Se han propuesto varios mecanismos para racionalizar la primera etapa en la elaboración de la ergolina, es decir la formación del dimetilaliltriptófano (DMAT), i.e. la alquilación del triptófano por el pirofosfato de dimetilalilo, catalizada por una enzima específica, la DMAT sintetasa, directamente en C-4 (que no es la posición más propicia a la sustitución). La etapa siguiente conduce a la chanoclavina: el DMAT se metila en el nitrógeno y se descarboxila, el metilo (*Z*) se oxida a hidroximetilo (sin duda vía un epóxido) y el doble enlace se isomeriza. A lo largo de la siguiente etapa, es decir la formación de



Biosíntesis de los alcaloides del cornezuolo de centeno: principales etapas



la agroclavina por cierre del ciclo D, el doble enlace se isomeriza por segunda vez: el metilo Z se convierte en E, el hidroximetilo se oxida a aldehído que reacciona con la amina secundaria. Posteriormente, una monooxigenasa induce la hidroxilación del metilo en C-8 (elimoclavina). Una hipótesis, apoyada en la utilización de ^{18}O , sugiere que los alcaloides peptídicos se forman a partir del aldehído que proviene de la oxidación del hidroximetilo de la elimoclavina, sin pasar por un intermediario ácido (lisérgico o paspálico). En lo que respecta a la elaboración del tripéptido que caracteriza a los alcaloides del cornezuelo, el aislamiento de ergopeptamas (sin ciclol) demuestra que la hidroxilación en C-2', necesaria para la formación del ciclol, es tardía (O_2).

4. CORNEZUELO DE CENTENO, *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne

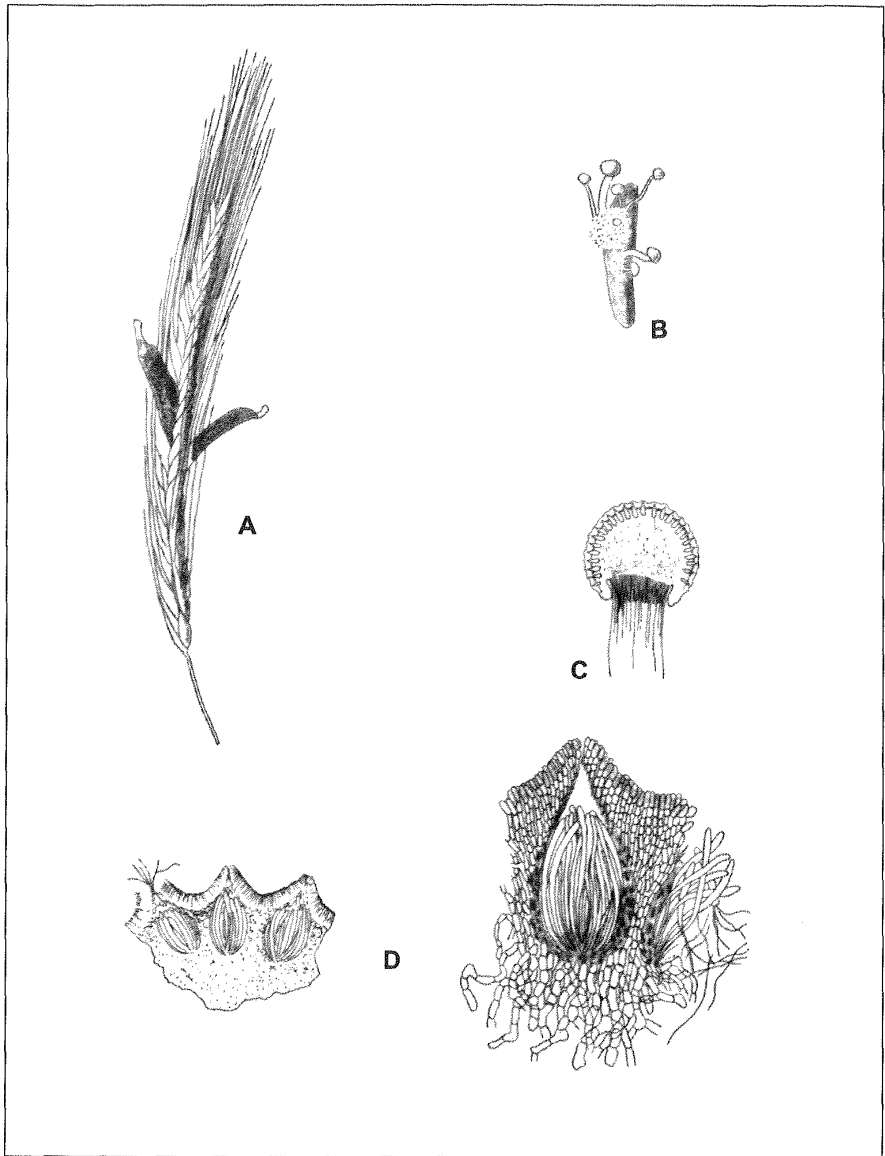
Alrededor del año mil aparecieron las primeras descripciones precisas del fuego sagrado, es decir de las epidemias de ergotismo que, durante varios siglos, asolaron la Europa occidental*. El ergotismo, consecuencia de la ingestión por el hombre de cereales contaminados por el hongo, se presentaba normalmente bajo dos formas: en la forma gangrenosa el ataque comenzaba por una inflamación dolorosa de las extremidades e iba seguido por un entumecimiento, ennegrecimiento y desecación de los tejidos, que podía ocasionar la pérdida espontánea de los miembros a nivel de una articulación; en la forma convulsiva o «mal de los ardientes» la agitación mental, el delirio y las perturbaciones sensoriales dominaban la sintomatología.

La frecuencia del ergotismo disminuyó rápidamente con el progreso de la agricultura y la diversificación de la alimentación; sin embargo han existido epidemias de ergotismo en el norte y este de Europa hasta el siglo XIX y, en la ex-URSS, en 1926. Más recientemente (1977-1978), se han referido en Etiopía, 47 muertes relacionadas con el consumo de cereales contaminados.**

La responsabilidad del pan fabricado a partir de semillas de centeno contaminadas no se vislumbró hasta finales del siglo XVII: no fue demostrada, en animales, hasta un

* ¿Ha influido la actividad de los alcaloides del cornezuelo en la evolución de la demografía europea? Un estudio muy documentado postula la existencia de una relación entre el consumo de harinas contaminadas con cornezuelo y la disminución de la fertilidad de las poblaciones. Cf. Matossian, M.K. (1989). Poisons of the Past. Molds, Epidemic and History, Yale University Press, New Haven. Ver también, en la misma obra, la alusión a la posible incidencia (¿?) del consumo de centeno infectado sobre la aparición de corrientes de pánico que se levantaron en diversas provincias francesas en el verano de 1789.

** Demeke, T., Kidane, Y. Y. Wuhib, E. (1979). Ergotism – A Report on an Epidemic, 1977-78, *Ethiop. Med. J.*, 17, 107-113. Es preciso señalar también que el ganado continúa periódicamente siendo víctima de los cornezuelos (*C. purpurea*) que se desarrollan sobre diversas Poaceae. El ergotismo puede ser convulsivo (sobre todo en los ovinos) o, como ocurre casi siempre en los bovinos, gangrenoso. En yeguas se observan abortos. Desde hace poco se ha reseñado (en Francia) el desarrollo de *C. paspali* sobre una Poaceae introducida, la «grama de las Landas», (*Paspalum distichum*). Cf., sobre intoxicaciones más recientes: (1) –Coppock, R.W., Mostrom, M.S., Simon, J., McKenna, D.J., Jacobsen, B. y Szlachta, H.L. (1989). Cutaneous Ergotism in a Herb of Dairy Calves, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 194, 549-551.



***Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne**

A: espiga contaminada, **B:** esclerocio con estromas (**C**)
D: detalle: peritecios y ascas

siglo más tarde. La naturaleza fúngica del cornezuelo fue reconocida en 1711, pero no se desveló el misterio de su ciclo evolutivo hasta 1853. En el siglo XX será cuando se consiga el aislamiento de los alcaloides (ergotamina, STOLL, 1918), poner en evidencia sus propiedades farmacológicas y, más tarde, producir un gran número de alcaloides por vía de fermentación. Las propiedades oxitóxicas del cornezuelo se conocen desde antiguo (LONICER, 1582) y se empleó por este motivo durante mucho tiempo (*pulvis parturiens*) antes de ser, en el siglo XIX, reservado para el control de hemorragias *post partum* (¡lo que ha permitido disminuir el número de niños nacidos muertos!).

A. El hongo, la droga

A primera vista, el hongo se puede encontrar bajo dos formas: la vegetativa que es un estroma conidiógeno llamado esfacelio y la forma de resistencia que es el esclerocio. El esfacelio se encuentra formado por un micelio cuyas hifas han invadido el ovario de la flor del centeno. En la extremidad de algunas de estas hifas es donde se diferencian las conidiosporas, órganos de reproducción asexual. Este conjunto está bañado por un mielato azucarado y viscoso, la «melaza» del centeno. El esclerocio es una masa alargada, arqueada, púrpura negruzca, destinada a pasar el invierno sobre el suelo. Estas dos formas alternan según un ciclo complejo:

- el ciclo sexuado comienza en primavera con la formación sobre el esclerocio, de masas estromáticas pediceladas que contienen cada una numerosos ascotecios, es decir folículos abiertos por un ostiolo que contienen las ascas. Las ascosporas filamentosas ($60-70 \times 2 \mu\text{m}$) liberadas y llevadas por el viento llegan a infectar las flores del centeno. El micelio se desarrolla después en un estroma conidiógeno, filáides atípicas que producen las conidiosporas;
- las conidiosporas, vehiculizadas por los insectos, aseguran una reproducción asexual del gametofito haploide del micelio.

La droga –que fue objeto de monografía en la 8.^a edición de la Farmacopea francesa– mide entre 1 y 4 cm de longitud por 3-8 mm de diámetro; es afilada en sus extremidades. La superficie es negruzca, ligeramente hendida. Su corte es neto, blanquecino. El olor aminado, se acentúa con el envejecimiento.

B. Producción de los alcaloides

Durante mucho tiempo, las necesidades de la industria farmacéutica se han cubierto exclusivamente por la extracción a partir de esclerocios obtenidos por infestación artificial del centeno. Más tarde, una parte de la demanda internacional de alcaloides activos ha podido satisfacerse gracias al cultivo saprofítico de cepas seleccionadas de diversas especies de *Claviceps*, empleándose los alcaloides extraídos de los medios de cultivo bien directamente o después de sufrir transformaciones químicas (hemisíntesis). ¿Cuál es la fuente de elección? Las informaciones son escasas y a veces contradictorias: según MAGNIER^{*(pág. 976)} «la producción de alcaloides *in vitro* [...] ha desaparecido totalmente en la actualidad»... pero el autor no precisa si esta afirmación es aplicable a

la industria mundial o únicamente a la industria francesa. Por su parte REHACEK y SAJDL (1990) señalan**: «... *the parasitic culture of ergot in the western hemisphere (predominantly Switzerland) has almost stopped*». Se examinará por tanto el principio de los dos procedimientos.

Obtención de cornezuelos de cultivo

Estos cornezuelos se obtienen por infestación artificial de cereales con la ayuda de cepas de hongos seleccionadas por su virulencia y por su productividad en alcaloides. Inicialmente se practicaba sobre el centeno pero en la actualidad la infestación se puede realizar sobre un híbrido de trigo y centeno, el tritical (\times *Triticosecale* sp.): hexaploide que posee la sensibilidad del centeno hacia el *Claviceps* y la productividad del trigo.

El método tradicional transcurre en varias etapas. En primer lugar se procede al cultivo en medio líquido de la cepa seleccionada y se efectúa en un medio apropiado para inducir la formación de conidiosporas. En el momento de la infestación se prepara un inóculo dejando las esporas suspendidas en agua (3.000-5.000 esporas por mm³). A continuación se inoculan las espigas, con ayuda del inóculo, de forma precoz (al inicio de la floración a más tardar). La inyección se realiza por sistemas análogos a los de las jeringas hipodérmicas unidas a un reservorio que contiene la suspensión de los conidios; un sistema mecánico apropiado pone en contacto las espigas con las agujas. Seis o siete semanas después de la inoculación, puede comenzar la recolección. El rendimiento en esclerocios, muy variable, puede alcanzar hasta 300 kg/ha.

Se han puesto a punto métodos más complejos: el progreso de la técnica, el aumento en la virulencia, el abandono de la técnica tradicional de inoculación y los cambios de soporte permiten multiplicar por 8 ó 10* los rendimientos (y hasta 4 toneladas en algunos ensayos).

Fermentación industrial***

- Hace unos cien años que se sabe como desarrollar *Claviceps* en medio sintético pero numerosas dificultades, sobre todo la degeneración de las cepas de *C. purpurea*, han impedido la puesta a punto de un proceso comercial rentable hasta los años 1960-70. Los diferentes *Claviceps* se cultivan a pH próximos a 5,5 que se consiguen ajustar con las sales amónicas de los ácidos del ciclo de Krebs (succinato, citrato). Frecuentemente, la producción de alcaloides viene condicionada por la concentración del medio en fosfatos

* Magnier, G. (1992). Ces plantes dont on ne parle pas –Comment acquérir et préserver une position de leader mondial dans la culture des plantes médicinales, in «3^e Rencontres techniques et économiques plantes aromatiques et médicinales», (Verlet, N., éd.), pág. 206-215, Nyons.

** Rehacek, Z. et Sajdl, P. (1990), *op. cit.*, pág. 56; los cuales se contradicen algunas páginas más adelante (pág. 97): «... *ergopeptines are still mostly produced by agricultural exploitation*» (?).

*** Para obtener una visión global de este tipo de procedimiento, sobre la marcha de las fermentaciones, etc., se puede consultar, entre otros: Scriban, R. (éd.) (1993). *Biotechnologie*, 4^e ed., Tec. et Doc-Lavoisier, París.

y, en numerosas cepas, por concentraciones precisas de elementos minerales (hierro, cinc, cobre, boro) que influyen directamente en la productividad. La oxigenación de los cultivos debe de ser intensa. La diferenciación celular y la producción de alcaloides se controlan por el aporte de nutrientes: un medio rico provoca la formación de abundantes hifas micelares, sin producción de alcaloides. La producción de éstos se desencadena empobreciendo el medio en ciertos nutrientes. En numerosas cepas el contenido en fosfatos es el que condiciona el paso de la trofofase (proliferación micelar) a la idiofase (diferenciación bioquímica). El triptófano, añadido al inicio de la fermentación, se comporta como un inductor enzimático, y por ello, aumenta la cantidad de alcaloides formados.

- Alcaloides producidos. Se pueden emplear dos procedimientos. El primero consiste en producir ergolenos simples, ácido paspálico o la hidroxietilamida del ácido lisérgico, estos dos compuestos son biosintetizados por el *Claviceps paspali* Stevens y Hall con rendimientos muy superiores a 2 g/l. Otros *Claviceps* pueden producir clavinas con rendimientos mucho más elevados.

Una vez extraídos de los medios de cultivo, los derivados de tipo ergoleno se transforman –el primero por isomerización y el segundo por hidrólisis– en ácido lisérgico que constituye la materia prima para la síntesis de alcaloides no peptídicos utilizados en terapéutica (ergometrina, etc.). Algunas clavinas pueden constituir así mismo materias primas en la síntesis de productos más complejos.

El segundo procedimiento, más reciente, conduce a la producción directa de ergopeptinas, especialmente de ergocriptina, a partir de cepas de *C. purpurea* y posiblemente a partir de otras especies. La fermentación es larga y las ergopeptinas se obtienen con rendimientos del orden de g/l. El cultivo puede orientarse añadiendo al medio los aminoácidos precursores del péptido tricíclico deseado.

La especificidad del sistema de síntesis no es muy marcada por lo que es posible introducir en el medio aminoácidos abiógenos y obtener de esta forma compuestos alcaloides no naturales, nuevos, con vistas a su posterior estudio farmacológico.

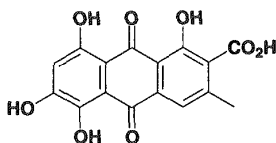
En todos los casos, hay que extraer los productos teniendo en cuenta que una parte de los mismos continúa a nivel intracelular (resinas intercambiadoras de iones).

C. Composición química

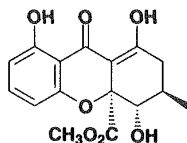
El cornezuelo de centeno es una droga de composición compleja. Además de glúcidos y de numerosos aminoácidos, la droga contiene una gran proporción de lípidos: 20-40% de su masa está constituido por un aceite que se enrancia con facilidad lo que hace que la conservación sea difícil. Se constata también la presencia de esteroides (ergosterol y compuestos relacionados), de aminorrelaciones de la descarboxilación de aminoácidos y de pigmentos. Unos, minoritarios, son de naturaleza antraquinónica (clavorrubina, endocrocina), los demás, netamente mayoritarios, son xantonas dimerizadas: las ergocromas.

El contenido en sustancias activas, es decir en alcaloides ergolínicos, es muy variable: puede alcanzar un 1% en cepas destinadas a la infestación artificial de cereales.

Alcaloides del *Claviceps purpurea*. Junto a trazas de clavinas se distinguen dos grupos principales de alcaloides:



clavorrubina

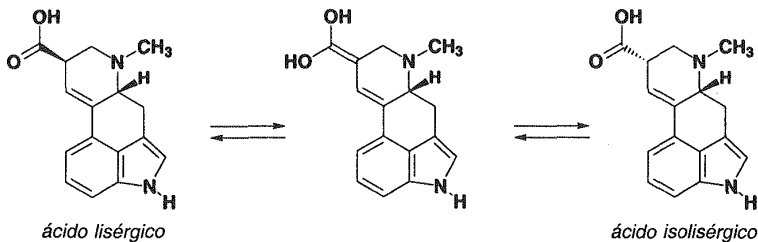
xantona monómera, constitutiva
de las ergocromas

1. **Amidas simples** del ácido lisérgico. Representan alrededor del 20% del total alcaloídico. El alcaloide mayoritario del grupo es la ergometrina (= ergobasina = ergonovina), amida del ácido lisérgico y del 2-amino-propanol; el cornezuelo contiene así mismo una pequeña cantidad de ergina (lisergamida) que procede posiblemente de la descomposición espontánea de la 2-hidroxiethylamida del ácido lisérgico;

2. **Ergopeptinas.** Insolubles en agua, ampliamente mayoritarias (80% de los alcaloides totales), su hidrólisis libera ácido lisérgico, prolina, amoniaco, un aminoácido que puede ser fenilalanina, leucina, isoleucina o valina, y un α -cetoácido (ácido pirúvico, ácido dimetilpirúvico, ácido α -cetobutírico). El elemento estructural característico de estas ergopeptinas es el cicl formado por reacción entre un hidroxilo situado en el carbono α de un aminoácido (el cual, por hidrólisis del péptido, da lugar al α -cetoácido) y el grupo carboxílico de la prolina. Para simplificar la nomenclatura de estas estructuras se conserva el término de ergopeptina para nombrar al esqueleto base y, en la práctica habitual, se utilizan las denominaciones vulgares que derivan de su empleo.

Los principales alcaloides de este grupo son la ergotamina y la «ergotoxina», mezcla de ergocornina, ergocriptina ($\alpha + \beta$) y ergocristina. Los demás alcaloides (ver cuadro página siguiente) son poco abundantes y no poseen interés terapéutico.

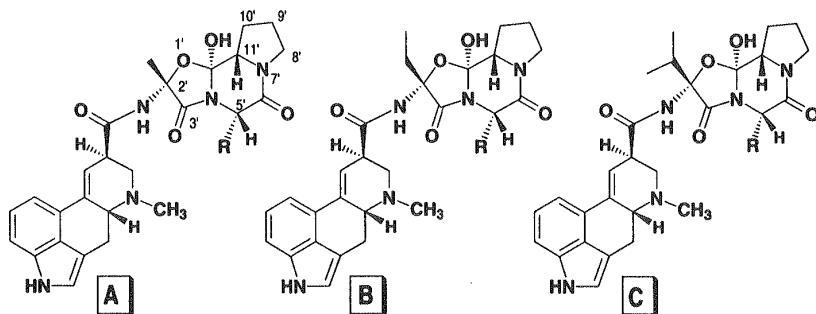
Observación: inestabilidad de los derivados lisérgicos. Los derivados del ácido lisérgico se epimerizan con facilidad en C-8 para formar derivados del ácido isolisérgico. Esta epimerización, favorecida por los disolventes polares, implica la intervención de un intermediario enólico. La nomenclatura de estas dos series consiste en modificar la terminación del nombre del alcaloide cuando éste se epimeriza: los derivados del ácido lisérgico poseen, clásicamente, un sufijo en *-ina*, sus epímeros en C-8, derivados del ácido isolisérgico poseen un sufijo en *-inina* (ej.: ergometrina, ergometrinina, ergosina, ergosinina, etc.). La consecuencia principal de la epimerización en C-8 es de orden



ácido lisérgico

ácido isolisérgico

Principales alcaloides del cornezuelo de centeno, *Claviceps purpurea*



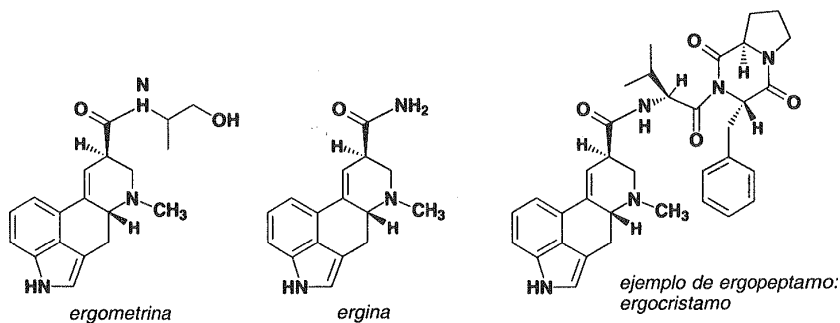
A: egotaminas

B: ergoxinas

C: ergotoxinas

R = CH ₂ Ph	<i>ergotamina</i>	<i>ergostina</i>	<i>ergocristina</i>
R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂	<i>α-ergosina</i>	<i>α-ergoptina</i>	<i>α-ergocriptina</i>
R = CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	<i>β-ergosina</i>	*	<i>β-ergocriptina</i>
R = CH(CH ₃) ₂	<i>ergovalina</i>	<i>ergonina</i>	<i>ergocornina</i>
R = CH ₂ CH ₃	<i>ergobina</i>	<i>ergobutina</i>	<i>ergobutirina</i>

* No se conocen en estado natural



farmacológico: los derivados del ácido isolisérgico carecen de actividad. Felizmente estos derivados son productos de alteración y están prácticamente ausentes en el residuo extractivo, si la extracción ha sido realizada en buenas condiciones.

Las disoluciones acuosas de los alcaloides derivados del ácido lisérgico son sensibles a las radiaciones UV: la adición de una molécula de agua al doble enlace en 8,9 conduce a lumiderivados estereoisómeros.

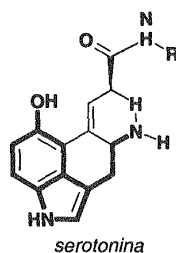
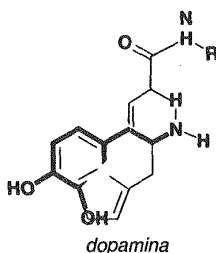
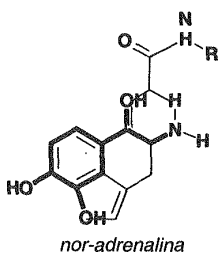
D. ENSAYOS

Los alcaloides del cornezuelo reaccionan con el *para*-dimetilaminobenzaldehído en medio ácido dando una coloración azul (reacción de van Urk). La coloración obtenida puede aprovecharse en la realización de una valoración colorimétrica: es una valoración de este tipo la preconizada por la 9ª edición de la Farmacopea francesa, tras la extracción de los alcaloides totales al estado de tartratos, a partir de la droga desengrasada.

El análisis de mezclas alcaloídicas complejas (alcaloides totales, medio de fermentación, formas farmacéuticas) puede realizarse eficazmente por CLAR (detección en ultravioleta). La detección de metabolitos del cornezuelo en productos agrícolas puede efectuarse por técnicas cromatográficas (CCF, CLAR) así como por espectrometría de masas y por técnicas inmunológicas.

E. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La actividad farmacológica de los alcaloides del cornezuelo de centeno, especialmente compleja, se debe a la analogía estructural que presentan con aminas biógenas: noradrenalina, dopamina, serotonina



Esta analogía estructural explica la afinidad de los alcaloides y de sus derivados por los correspondientes receptores y su capacidad para ejercer efectos agonistas o antagonistas. Explica así mismo que, aunque estos alcaloides desarrollen una actividad preferente a nivel de un tipo particular de receptor (α -adrenérgico, dopaminérgico o serotoninérgico), actúen también, al menos parcialmente, sobre los otros tipos de receptores: lo que explica la complejidad de su acción.

Ergometrina

Este alcaloide es un poderoso oxitócico: aumenta el tono basal, la frecuencia y las contracciones uterinas tanto más cuanto más avanzado sea el grado de gestación. Esta

Ergotamina

derivados hidrogenados de los alcaloides naturales

9,10-dihidroergotoxina. La compleja farmacología de esta molécula (estimulación de receptores centrales, vasodilatación periférica, actividad reguladora del metabolismo neuronal) permiten la explicación de sus efectos benéficos en lo que se ha convenido en denominar trastornos comportamentales de la vejez cerebral.



otros derivados hemisintéticos o sintéticos

metisergida. La metilación del nitrógeno indólico de la metilergometrina conduce a la metisergida, poderoso antagonista de receptores serotoninérgicos desprovisto

de efecto vasoconstrictor intrínseco. Todas sus actividades (inhibición de la permeabilización inducida por la serotonina, disminución de la liberación de histamina por los mastocitos, etc.) concurren para que constituya un tratamiento de fondo de la migraña.

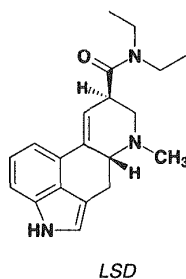
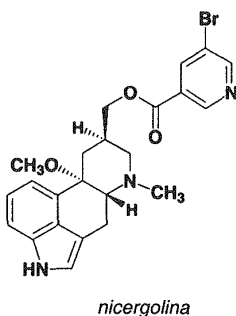
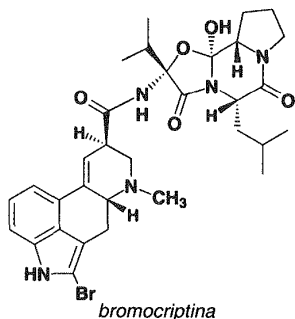
nicergolina. Este derivado sintético es un éster del 10 α -metoxilisergol (el núcleo ergolina se encuentra hidroximetilado en C-8). Se trata de un α_1 -adrenolítico casi puro, la nicergolina es un «vasodilatador cerebral»: aumenta el flujo cerebral arterial encefálico favoreciendo la utilización de glucosa y de oxígeno por la célula cerebral; es así mismo antiagregante plaquetario.

2-bromo- α -ergocriptina, (bromocriptina, DCI). La introducción de un átomo de bromo sobre el carbono en α del átomo de nitrógeno indólico, aumenta las propiedades agonistas dopaminérgicas postsinápticas: a nivel hipotálamo-hipofisario la molécula inhibe la secreción de prolactina y, a nivel de los núcleos grises, disminuye la depleción de dopamina consecuente a la degeneración de las vías nigro-estriadas que se observa durante de la enfermedad de Parkinson. Hay que señalar otros efectos dopaminérgicos: acción hipotensora, emética y, a dosis elevadas, inducción de trastornos psíquicos por estimulación de los receptores dopaminérgicos del sistema límbico.

lisurida. Este compuesto sintético es un derivado de tipo 8 α -aminoergolínico. Como la 2-bromo- α -ergocriptina, es un agonista dopaminérgico con actividad predominantemente central, que disminuye la secreción de prolactina y la depleción de dopamina a nivel del núcleo nigro-estriado. Posee cierta actividad sobre receptores serotoninérgicos.

dietilamida del ácido lisérgico, LSD. Este derivado hemisintético, no utilizado en terapéutica, es un poderoso psicodisléptico: interfiere en la transmisión normal de las vías serotoninérgicas. Sus efectos psíquicos, muy marcados, se traducen por alteración de las percepciones (formas, colores, sonidos), deformación de la percepción del tiempo, despersonalización, incremento de la capacidad de sugestión, recuperación de recuerdos olvidados, etc.

Fisiológicamente produce midriasis, taquicardia, temblores, así como desincronización del electroencefalograma. El medio y el estado del sujeto (experiencias anteriores, ataques) son determinantes en la aparición de reacciones indeseables consecuen-



tes al uso de este alucinógeno: vulnerabilidad al pánico, ansiedad, miedo a la muerte y a la locura, modificaciones en la personalidad, persistencia de un cuadro psicótico, recurrencia espontánea (a veces durante un largo periodo de tiempo) de la experiencia psicodélica sin ingestión del producto. El LSD induce tolerancia pero no dependencia física (sin síndrome de abstinencia).

F. EMPLEOS DE LOS ALCALOIDES DEL CORNEZUELO

(naturales, modificados, hemisintéticos, análogos sintéticos)

metilergometrina (DCI). El maleato de metilergometrina (lista I) se encuentra indicado (disoluciones inyectables) en casos de urgencias obstétricas: en las hemorragias del parto y del posparto, después de cesárea, de abortos e interrupciones de embarazos por aspiración o legado, en casos de atonía uterina después de la expulsión del feto. La vía de utilización es en este caso la i.m. (0,2 mg). La molécula está contraindicada a lo largo del embarazo y durante el parto hasta la salida del hombro del niño o, en casos de presentación anormal hasta su total salida; en casos de hipertensión arterial severa; en casos de afecciones vasculares obliterantes; en caso de infecciones severas, etc. Salvo especial indicación y sólo durante un tiempo limitado (< 3 días) la molécula no puede ser utilizada en periodos de lactancia. La prescripción debe acompañarse del control de la tensión arterial, siendo raros los efectos secundarios (elevaciones de presión arterial).

En medio cardiológico especializado, el alcaloide se emplea con fines diagnósticos y/o de valoración de algunos tratamientos (test de la metilergometrina).

Cuando se emplea por vía oral (disoluciones bebibles, comprimidos), la ergometrina posee las siguientes indicaciones: 1º en las hemorragias del parto y del posparto (en los intervalos de los oxitócicos por vía parenteral); 2º en las metrorragias de orígenes diversos (después del parto, IVG, aborto espontáneo), 3º en tratamientos complementarios de metrorragias no debidas a embarazo después de haber investigado la causa (pero, en esta última indicación, algunos autores estiman que la relación beneficio/riesgo es desfavorable).

ergotamina. El tartrato de ergotamina (lista I) se utiliza, por vía oral o rectal, asociado a cafeína, lo que acelera y aumenta su absorción digestiva en un 45%. Este compuesto constituye un tratamiento específico de la crisis de migraña; en ningún caso se trata de un tratamiento de fondo en el campo de la migraña. Su mecanismo de acción (vasoconstricción) explica que su eficacia sea máxima al principio de la crisis, cuando comienzan a aparecer los síntomas anunciadores de la aparición de cefaleas*. En la mayoría de los casos, la administración de 2 mg es suficiente (adulto). En caso de persistencia o de reaparición de los síntomas puede tomarse una nueva dosis; de todas

* Se considera normalmente que el ataque migrañoso se presenta en dos fases: una primera fase vasoconstrictora por liberación de serotonina (escotoma centelleante, hormigueos, trastornos psíquicos, etc.) y una segunda fase –cefalálgica– vasodilatadora (disminución del nivel de serotonina, distensión pasiva de los vasos).

formas se recomienda no sobrepasar los 6 mg por día y, en casos de crisis repetidas, 10 mg por semana. La ingestión de ergotamina puede provocar náuseas y vómitos. La aparición de signos funcionales o físicos que anuncien un accidente isquémico –vasoconstricción en las extremidades, hormigueos– imponen la interrupción del tratamiento. Aunque el riesgo de ergotismo es débil, cierto número de patologías lo aumentan y constituyen por tanto contraindicaciones para su utilización: afecciones vasculares obliterantes, hipertensión arterial, insuficiencia coronaria; insuficiencias hepáticas o renales severas. El empleo simultáneo de ergotamina y antibióticos del tipo macrólido (excepto la espiramicina) está proscrito (riesgo de ergotismo con necrosis de la extremidades); la asociación con sumatriptan está del mismo modo formalmente contraindicada (riesgo de hipertensión arterial y de vasoconstricción arterial coronaria). Se aconseja no utilizar en casos de embarazo y lactancia. Su utilización se desaconseja en niños menores de diez años. La asociación a un tratamiento con β -bloqueantes aconseja una mayor vigilancia clínica.

dihidroergotamina. Las indicaciones de este alcaloide son las siguientes: tratamiento de las migrañas y cefaleas vasculares; mejora de los síntomas consecuentes a la insuficiencia veno-linfática. Se propone igualmente en el tratamiento de la hipotensión ortostática. Se utiliza *per os* (mesilato, comprimidos, cápsulas o disolución bebible, lista II, 3×3 mg/día; 2×5 mg/día). Es bien tolerada y no debe asociarse a macrólidos (excepto la espiramicina). Se debe evitar la administración en ayunas (riesgo de náuseas). Es prudente evitar su uso durante el embarazo y el periodo de lactancia.

Una forma inyectable y una disolución para pulverización nasal (con mejor biodisponibilidad que *per os*) se encuentran disponibles en la actualidad y se utilizan en el tratamiento con fines curativos de la crisis migrañosa con las mismas indicaciones, contraindicaciones y precauciones de uso que la ergotamina.

dihidroergotoxina–dihidroergocristina. El mesilato de dihidroergotoxina (lista II) se encuentra disponible bajo diferentes formas galénicas destinadas a la vía oral (disolución bebible, comprimidos o liofilizados orales para toma única, cápsulas de microgránulos de liberación retardada) y también para disolución inyectable.

Utilizada igualmente bajo forma de mesilato, la dihidroergocristina (lista II) se asocia usualmente a un adreno-simpaticolítico como la raubasina (= ajmalicina) o a una sustancia que favorezca su absorción intestinal (caféina, lomifilina).

Estos dos alcaloides poseen indicaciones parecidas: se proponen, por vía oral (2-5 mg/día), como tratamiento corrector de síntomas del déficit intelectual patológico del anciano (trastornos de la atención, de la memoria,...); en el tratamiento de los accidentes vasculares cerebrales establecidos; en las sensaciones de aturdimiento del anciano; en retinopatías de origen vascular. Evitando tomarlo en ayunas, sus efectos secundarios son raros (síndrome nauseoso). La vía i.v. (perfusión) se reserva para mejorar las manifestaciones dolorosas de las arteriopatías en accesos isquémicos y en el tratamiento de accidentes vasculares cerebrales establecidos. Como se señala en la mención «propuesto en», la eficacia de este alcaloide y de sus asociaciones –y ANDEM precisa que igual que para el conjunto de los «vasodilatadores y anti-isquémicos»– no está probada en el tratamiento del accidente vascular cerebral isquémico, ni en preven-

ción ni en fase aguda. Su interés en el tratamiento de las manifestaciones crónicas reputadas isquémicas o mal definidas no está bien establecido, al igual ocurre con el conjunto de los productos de esta clase (a pesar de todo se pueden utilizar puntualmente después de haber evaluado el beneficio esperado y los posibles riesgos).

metisergida (DCI). El hidrogenomaleato de metisergida (lista II) se emplea por vía oral, únicamente en el adulto (1 mg/día y progresivamente hasta 4-6 mg/día) en las siguientes indicaciones: tratamiento de fondo de la migraña y de las algias vasculares de la cara. No es tratamiento en la crisis de migraña constituida. Se encuentra contraindicado en casos de hipertensión severa, insuficiencia coronaria, trastornos vasculares periféricos, insuficiencia hepática o renal grave, embarazo y lactancia. La administración continuada no debe sobrepasar los 6 meses y, el intervalo entre tratamientos debe ser de un mes. Se pueden observar, sobre todo al inicio del tratamiento, trastornos digestivos y nerviosos (náuseas, vértigos, insomnio o somnolencia). El tratamiento continuado puede inducir fibrosis retroperitoneales que originan una disuria o una oliguria que remite normalmente con el cese del tratamiento (estas manifestaciones son muy raras cuando los tratamientos son limitados y discontinuos).

nicergolina (DCI). Dadas sus propiedades α -bloqueantes, la nicergolina (lista II) está indicada en el tratamiento de apoyo de la claudicación intermitente de las arteriopatías crónicas ocluyentes de los miembros inferiores (en el estadio 2). Se propone por vía oral o por vía parenteral para mejorar algunos síntomas debidos al déficit intelectual patológico del anciano (trastornos de la atención y de la memoria), en las sensaciones de aturdimiento del anciano. Por vía parenteral, se propone en accidentes vasculares cerebrales agudos de origen isquémico, así como en las manifestaciones agudas de la arteritis de los miembros inferiores (ver observaciones anteriores).

2-bromoergocriptina = bromocriptina (DCI). Esta molécula, inscrita en la lista I, posee tres grupos de indicaciones principales:

1° • prolactinomas: tratamiento de fondo de los prolactinomas, preparación para la cirugía en caso de macroadenoma, en caso de fracaso precoz o tardío de la cirugía: reaparición de una hiperprolactinemia. La posología media es, de 5 mg/día, tras una progresión posológica inicial lenta. Después de 6 semanas y en ausencia de restauración de la función gonádica, puede duplicarse;

• consecuencias clínicas de la hiperprolactinemia: trastornos severos del ciclo menstrual, esterilidad, galactorrea y, en el hombre, ginecomastia e impotencia;

2° inhibición de la lactancia: prevención o inhibición de la lactancia fisiológica por razones médicas en el posparto inmediato (ablactación) y en el posparto tardío (destete). La posología media es de 5 mg/día, durante 14 días, tras una progresión posológica inicial lenta;

3° tratamiento de la enfermedad de Parkinson, primeramente solo (pacientes de más de 65 años) o asociado con levodopa (con el fin de disminuir la dosis de cada uno de los productos activos y retrasar la aparición de las fluctuaciones de la eficacia y de los movimientos anormales). La posología media eficaz se sitúa entre 10 y 40 mg/día.

Los efectos indeseables remiten generalmente con bastante rapidez (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática); a dosis altas y en casos de deterioro mental pre-existente pueden aparecer trastornos psíquicos (alucinaciones visuales, síndrome de confusión); ello induce a una disminución en la posología, o incluso a la interrupción del tratamiento. Se deben respetar diversas precauciones de empleo: investigación de adenoma hipofisario, interrupción del tratamiento en caso de embarazo –que debe ser objeto de estrecha vigilancia–, etc.

La aparición de accidentes graves (hipertensión, crisis convulsivas, accidentes vasculares cerebrales, infartos) ha hecho que algunos países (Estados Unidos, Canadá) retiren la indicación de inhibición de la lactancia para esta molécula.

lisurida. El maleato de lisurida (lista I) tiene como principal indicación el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ya sea en asociación precoz con la levodopaterapia lo que permite reducir las dosis de cada uno de los productos y retrasar la aparición de las fluctuaciones de actividad y de los movimientos anormales, o bien en asociación tardía cuando el efecto de la levodopa se agota o se vuelve inconstante. Las indicaciones ginecológicas de la lisurida son las mismas que las de la bromocriptina (consecuencias clínicas de la hiperprolactinemia). Los efectos secundarios son semejantes a los inducidos por la bromocriptina (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, confusión mental, alucinaciones, riesgo de accidentes vasculares, etc.). La posología se debe aumentar de forma muy progresiva y se imponen precauciones de empleo. Una de las especialidades disponibles puede reivindicar la indicación: inhibición de la subida de la leche.

lisergida o LSD 25. La producción, comercialización y empleo de esta molécula están prohibidas en Francia (orden del 10-09-92, *J.O. Rép. fr.*, 20-09-1992, pág.10039 sq.).

5. BIBLIOGRAFÍA

- ANDEM (1996). Vasodilatateurs, anti-ischémiques et vasculoprotecteurs, dans la symptomatologie d'une insuffisance circulatoire cérébrale, *Concours Med.*, **42**, (suppl. 5), 15-21.
- Eich, E. et Pertz, H. (1994). Ergot Alkaloids as Lead Structures for Differential Receptor Systems, *Pharmazie*, **49**, 867-877.
- Helton, D.R., Modlin, D.L. et Williams, P.D. (1992). Behavioral Characterization of the New Potent Nonselective Dopamine Agonist Pergolide, *Arzneim.-Forsch.*, **42**, 885-890.
- Ninomiya, I. et Kiguchi, T. (1990). Ergot Alkaloids, in «The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology», (Brossi, A., 6d.), vol. **38**, p. 1-156, Academic Press, San Diego.
- Rehacek, Z. et Sajdl, P. (1990). Ergot Alkaloids - Chemistry, Biological Effects, Biotechnology, Elsevier, Amsterdam.
- Seeger, R. et Neumann, H.-G. (1992). D-(+)-Lysergsäurediethylamid (LSD) und andere halluzinogen wirkende Lysergäurederivate, *Dtsch.-Apoth.-Ztg.*, **132**, 2244-2251.

Alcaloides indolmonoterpénicos

1. Introducción	988
2. Origen biosintético	991
A. De la triptamina a la estrictosidina, origen del precursor común	991
B. De la estrictosidina a los alcaloides, principales tipos estructurales	991
C. Biosíntesis de los alcaloides indólicos de tipo I	993
D. Biosíntesis de los alcaloides indólicos de tipo II y III	995
E. Casos particulares	996
alcaloides binarios de los <i>Catarranthus</i>	996
alcaloides quinolefínicos de las quininas	997
3. Distribución de los alcaloides indolmonoterpénicos	998
4. Drogas con alcaloides indólicos	1001
Loganiaceae: vomiquero (1001), jazmín de Carolina	1002
Rubiaceae: yohimbo	1003
Apocynaceae	1004
vinca tropical	1004
derivados hemisintéticos	1007
acceso a los alcaloides binarios: hemisíntesis	1009
vincapervinca	1010
rauwolfias	1012
otras Apocynaceae	1015
iboga (1015), voacanga, <i>Ochrosia</i>	1016
5. Drogas con alcaloides quinolefínicos	1017
quininas	1017
<i>Camptotheca</i>	1025
6. Bibliografía	1027

Los efectos indeseables remiten generalmente con bastante rapidez (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática); a dosis altas y en casos de deterioro mental pre-existente pueden aparecer trastornos psíquicos (alucinaciones visuales, síndrome de confusión); ello induce a una disminución en la posología, o incluso a la interrupción del tratamiento. Se deben respetar diversas precauciones de empleo: investigación de adenoma hipofisario, interrupción del tratamiento en caso de embarazo –que debe ser objeto de estrecha vigilancia–, etc.

La aparición de accidentes graves (hipertensión, crisis convulsivas, accidentes vasculares cerebrales, infartos) ha hecho que algunos países (Estados Unidos, Canadá) retiren la indicación de inhibición de la lactancia para esta molécula.

lisurida. El maleato de lisurida (lista I) tiene como principal indicación el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ya sea en asociación precoz con la levodopaterapia lo que permite reducir las dosis de cada uno de los productos y retrasar la aparición de las fluctuaciones de actividad y de los movimientos anormales, o bien en asociación tardía cuando el efecto de la levodopa se agota o se vuelve inconstante. Las indicaciones ginecológicas de la lisurida son las mismas que las de la bromocriptina (consecuencias clínicas de la hiperprolactinemia). Los efectos secundarios son semejantes a los inducidos por la bromocriptina (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, confusión mental, alucinaciones, riesgo de accidentes vasculares, etc.). La posología se debe aumentar de forma muy progresiva y se imponen precauciones de empleo. Una de las especialidades disponibles puede reivindicar la indicación: inhibición de la subida de la leche.

lisergida o LSD 25. La producción, comercialización y empleo de esta molécula están prohibidas en Francia (orden del 10-09-92, *J.O. Rép. fr.*, 20-09-1992, pág.10039 sq.).

5. BIBLIOGRAFÍA

- ANDEM (1996). Vasodilatateurs, anti-ischémiques et vasculoprotecteurs, dans la symptomatologie d'une insuffisance circulatoire cérébrale, *Concours Med.*, **42**, (suppl. 5), 15-21.
- Eich, E. et Pertz, H. (1994). Ergot Alkaloids as Lead Structures for Differential Receptor Systems, *Pharmazie*, **49**, 867-877.
- Helton, D.R., Modlin, D.L. et Williams, P.D. (1992). Behavioral Characterization of the New Potent Nonselective Dopamine Agonist Pergolide, *Arzneim.-Forsch.*, **42**, 885-890.
- Ninomiya, I. et Kiguchi, T. (1990). Ergot Alkaloids, in «The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology», (Brossi, A., 6d.), vol. **38**, p. 1-156, Academic Press, San Diego.
- Rehacek, Z. et Sajdl, P. (1990). Ergot Alkaloids - Chemistry, Biological Effects, Biotechnology, Elsevier, Amsterdam.
- Seeger, R. et Neumann, H.-G. (1992). D-(+)-Lysergsäurediethylamid (LSD) und andere halluzinogen wirkende Lysergäurederivate, *Dtsch.-Apoth.-Ztg.*, **132**, 2244-2251.

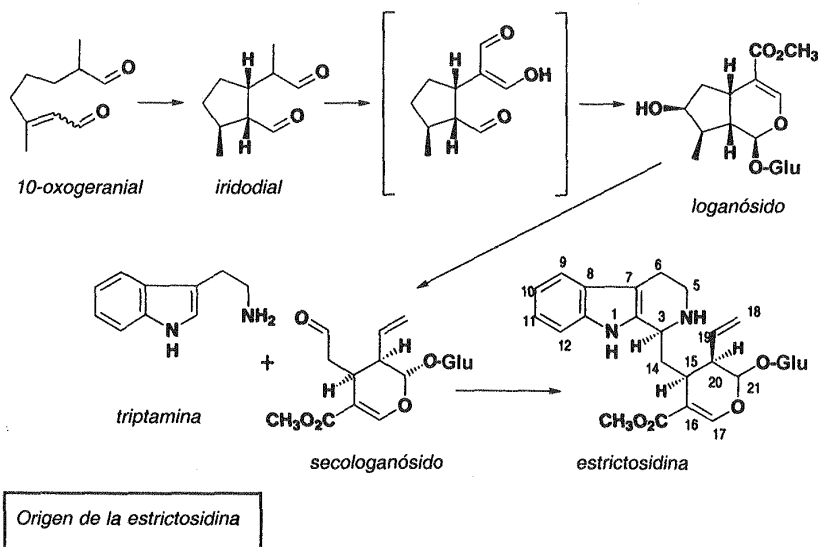
Alcaloides indolmonoterpénicos

1. Introducción	988
2. Origen biosintético	991
A. De la triptamina a la estrictosidina, origen del precursor común	991
B. De la estrictosidina a los alcaloides, principales tipos estructurales	991
C. Biosíntesis de los alcaloides indólicos de tipo I	993
D. Biosíntesis de los alcaloides indólicos de tipo II y III	995
E. Casos particulares	996
alcaloides binarios de los <i>Catarranthus</i>	996
alcaloides quinolefínicos de las quininas	997
3. Distribución de los alcaloides indolmonoterpénicos	998
4. Drogas con alcaloides indólicos	1001
Loganiaceae: vomiquero (1001), jazmín de Carolina	1002
Rubiaceae: yohimbo	1003
Apocynaceae	1004
vinca tropical	1004
derivados hemisintéticos	1007
acceso a los alcaloides binarios: hemisíntesis	1009
vincapervinca	1010
rauwolfias	1012
otras Apocynaceae	1015
iboga (1015), voacanga, <i>Ochrosia</i>	1016
5. Drogas con alcaloides quinolefínicos	1017
quininas	1017
<i>Camptotheca</i>	1025
6. Bibliografía	1027

1. INTRODUCCIÓN

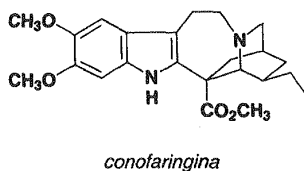
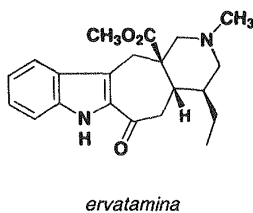
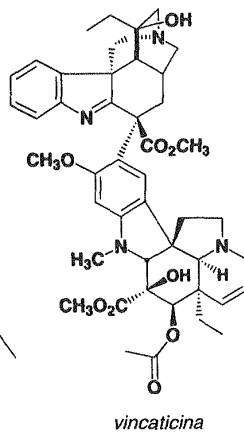
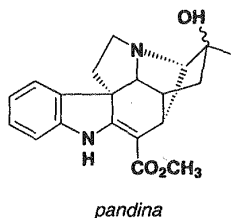
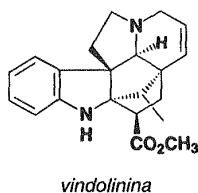
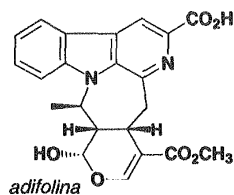
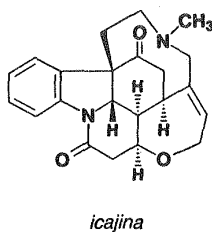
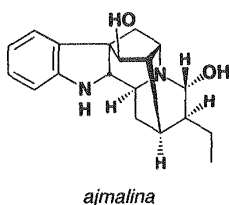
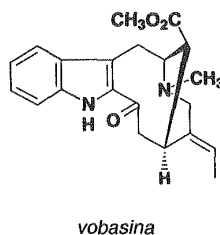
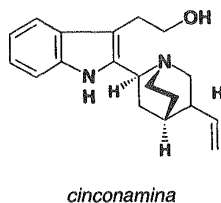
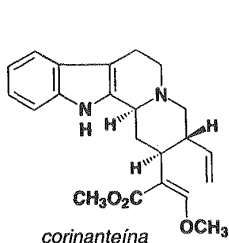
Como se ha mencionado en la introducción general de los alcaloides derivados del triptófano, la distribución de este amplísimo grupo de alcaloides está prácticamente limitada a tres familias del orden de las Gentianales: Apocynaceae, Loganiaceae y Rubiaceae, siendo las Apocynaceae las más importantes en cuanto al número de alcaloides aislados, al número de los que se encuentran comercializados en la actualidad y en cuanto a sus potencialidades farmacológicas, tanto utilizadas o no.

La característica más notable de los alcaloides de este grupo es sin duda su origen biosintético común: todos los compuestos conocidos provienen de un precursor único, la estrictosidina. Esta molécula heterosídica procede de la condensación de una molécula de triptamina y de un aldehído monoterpénico, el secologanósido, que proviene —lo que ya ha sido explicado en el capítulo «iridoides» (pág. 581 ss.)—, vía pirofosfatos de dimetilalilo y de isopentenilo, del geraniol y el iridodial, del ácido mevalónico.



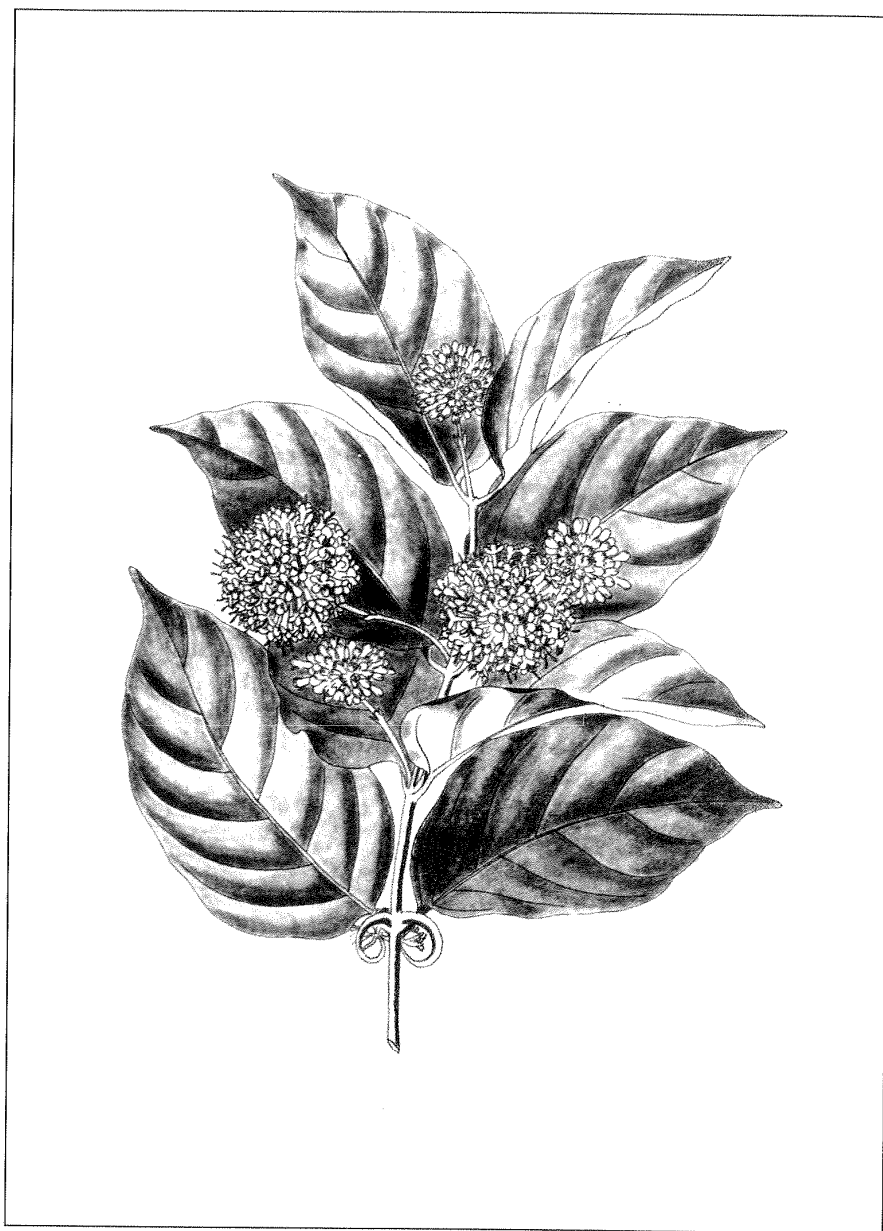
La diversidad estructural de este grupo que cuenta con más de 2.000 compuestos diferentes es demasiado amplia para ser tenida en cuenta en la presente obra: solo se reseñaran algunos ejemplos entre los más representativos.

Una primera fuente de variabilidad estructural va unida al fragmento triptamínico. Ejemplo: el triptófano que, en la mayoría de los casos, se incorpora bajo la forma de triptamina puede que no sufra descarboxilación —como ocurre en el caso de los alcaloides de las *Adina* y de otras Rubiaceae (ver en la página siguiente: adifolina)—. Otro ejem-



plo: la cadena etanamina de la triptamina puede perder un carbono, como ocurre en las elipticinas o en la uleína. En algunos casos, aunque raros, interviene un reagrupamiento que transforma el indol inicial en quinoleína (cf. quinas).

La otra fuente de variabilidad estructural —de hecho es la más importante— es debida al fragmento monoterpénico que es susceptible de múltiples reagrupamientos: los ejemplos de la tabla de la página 992 ilustran algunas de las posibilidades entre las más características (la parte monoterpénica de las moléculas que proviene del secologanósido figura en trazos gruesos).



Uncaria gambir (Hunter) Roxb.

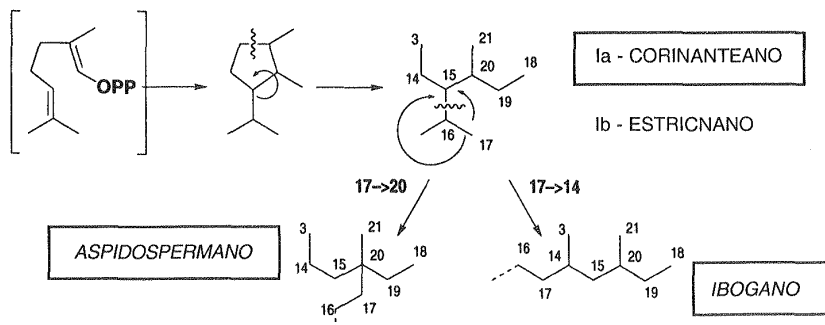
2. ORIGEN BIOSINTÉTICO

A. De la triptamina a la estrictosidina, origen del precursor común

La conversión del loganósido en alcaloides, es decir su condensación con la triptamina, precisa la ruptura del núcleo ciclopentánico, ruptura que conduce al secologanósido. El mecanismo de esta apertura continúa sin ser esclarecido, la intervención de derivados hidroxilados en C-7 y C-10 o en C-6 ha sido excluida mediante la utilización de precursores marcados. La condensación del secologanósido con la triptamina conduce teóricamente a dos heterósidos epímeros: el vincósido (3- β) y la estrictosidina (3- α). Realmente el enzima (estrictosidina sintetasa) cataliza la formación exclusiva de estrictosidina, precursor de todos los alcaloides indolmonoterpénicos.

B. De la estrictosidina a los alcaloides: principales tipos estructurales

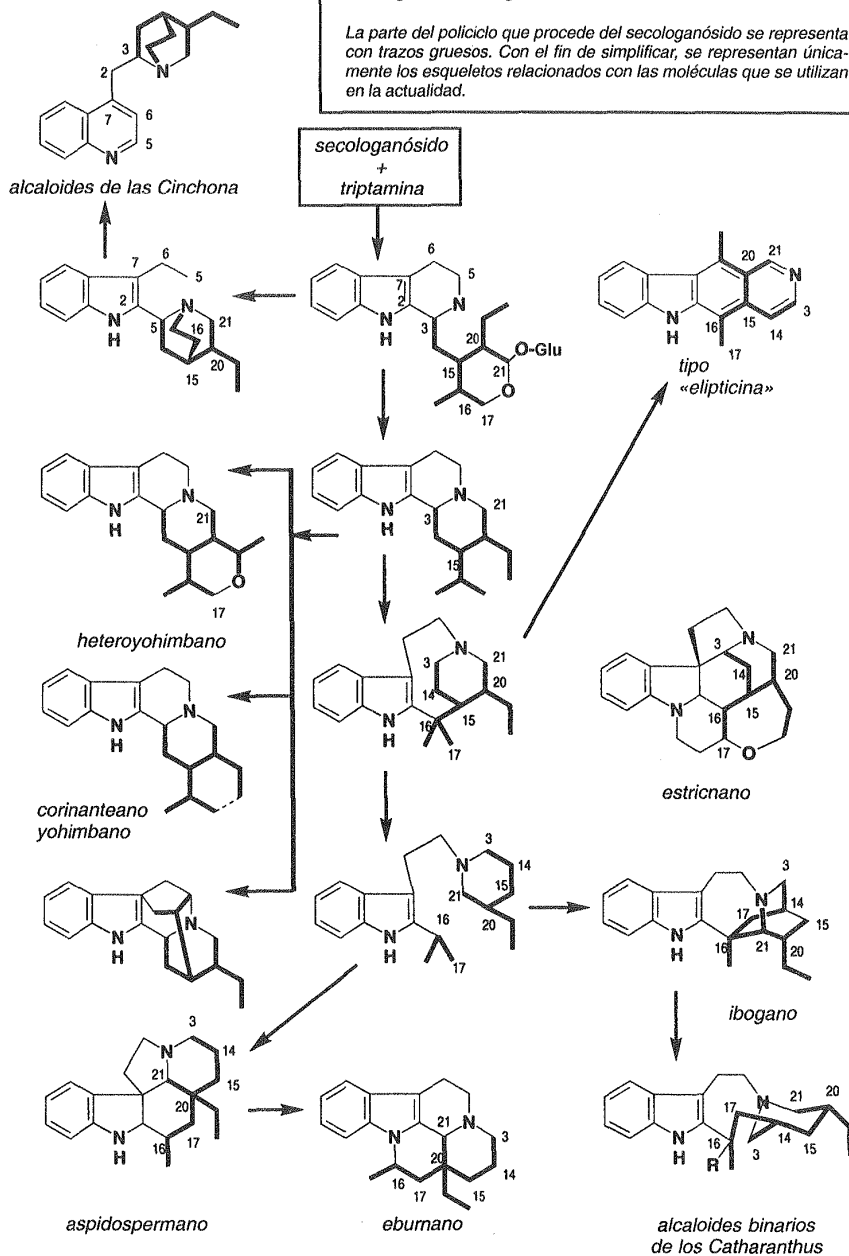
Es posible clasificar los alcaloides indólicos en distintas categorías y esto se hace en función de su biogénesis: alcaloides de tipo I: corinanteanos (Ia), estricnanos (Ib) y otros esqueletos en los que la unidad monoterpénica no se ha reagrupado; alcaloides de tipo II (aspidospermanos y esqueletos relacionados) y de tipo III (iboganos y esqueletos relacionados) que incorporan una unidad monoterpénica reagrupada. Se han propuesto sistemas de clasificación más complejos (y más precisos) y su estudio detallado pertenece a tratados especializados*. El esquema y el cuadro** (pág. 993) siguientes resumen las características fundamentales de estos grupos y de los principales esqueletos con los que están relacionados:



* La simplificación realizada aquí es voluntaria y se centra en los alcaloides que presentan interés terapéutico. Puede consultarse sobre todo una publicación antigua pero que continúa siendo interesante, a pesar de que posteriormente se han descrito numerosas estructuras: Kisakürek, M.V., Leeuwenberg, A.J.M. y Hesse, M. (1983). A Chemotaxonomic Investigation of the Plant Families of Apocynaceae, Loganiaceae, and Rubiaceae by their Indole Alkaloid Content, in «Alkaloids—Chemical and Biological Perspectives», (Pelletier, S.W., éd.), vol. 1, p. 211-376, John Wiley, New York. Pueden consultarse así mismo las obras citadas en la introducción general, sobre todo la de Geoffrey CORDELL.

Homogeneidad biogénica de los alcaloides indólicos

La parte del policiclo que procede del secologanósido se representa con trazos gruesos. Con el fin de simplificar, se representan únicamente los esqueletos relacionados con las moléculas que se utilizan en la actualidad.



- grupo I-A: cierre en C-21 \rightarrow Nb; seguidamente puede existir una ciclación C-17-C-18 (yohimbanos), C-17-O-C-19 (heteroyohimbanos), C-16-C-7, etc.;
- grupo I-B: la unidad monoterpénica permanece intacta, el enlace C-2-C-3 se rompe y se reemplaza por dos nuevos enlaces: C-2-C-16 y C-3-C-7 (estricnanos);
- grupos II y III: el enlace C-2-C-3 se rompe, así como el enlace C-15-C-16 de la unidad monoterpénica. La reciclación puede suceder por el establecimiento de un enlace C-17-C-20 (grupo II, aspidospermano, eburnanos, etc.) o por un enlace C-17-C-14 (grupo III, iboganos).

En términos de quimiotaxonomía*, es interesante señalar que un aumento en la complejidad estructural conlleva una mayor especificidad de distribución. Así, los alcaloides que poseen una unidad monoterpénica reagrupada son más evolucionados que los que no sufren esta modificación: sólo existen en las Apocynaceae mientras que las Loganiaceae (consideradas como el antepasado común de las Rubiaceae y de las Apocynaceae) contienen únicamente alcaloides de tipo I (corinanteano, vallesiacotamano, estricnano).

C. Biosíntesis de los alcaloides indólicos de tipo I

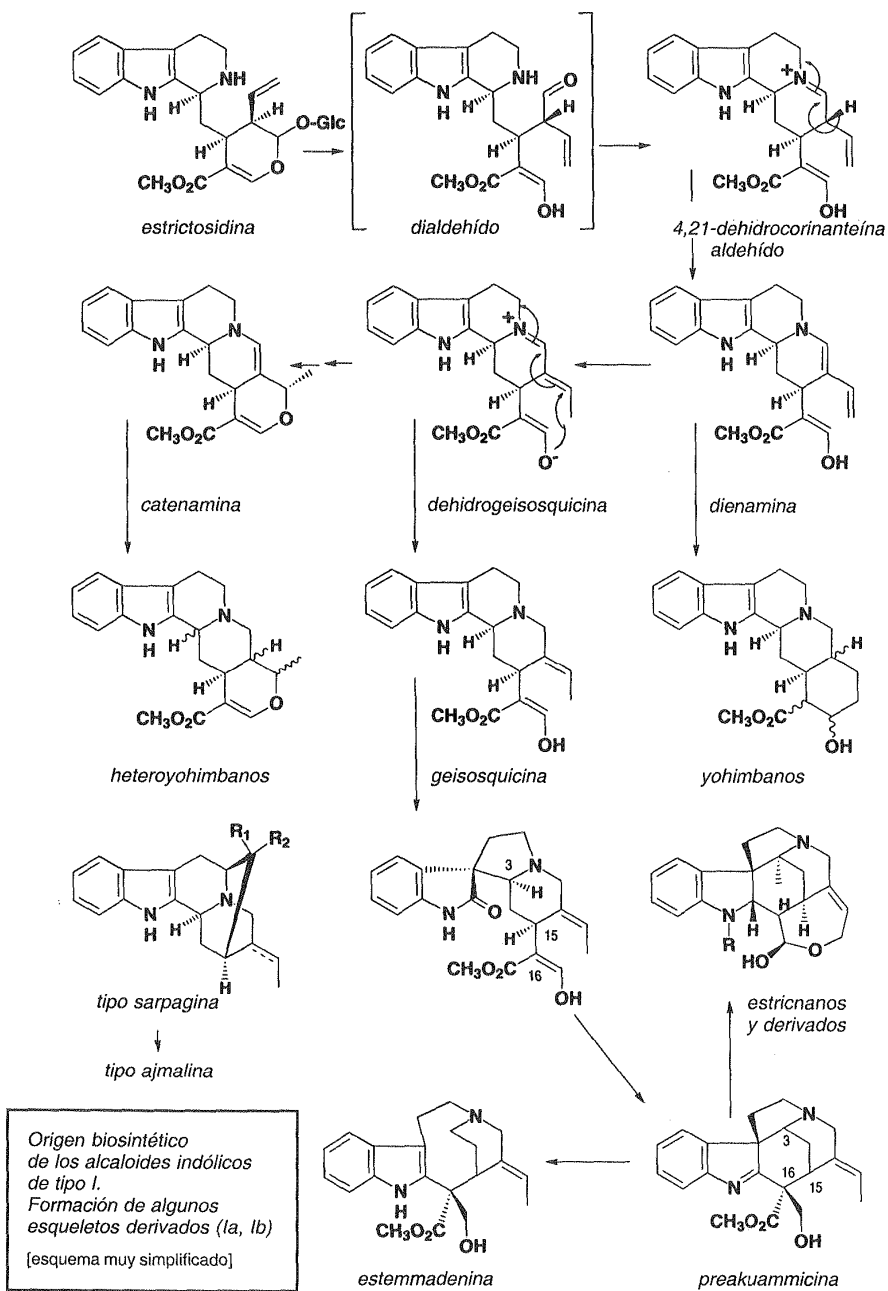
tipo Ia: corinanteanos y esqueletos relacionados

Formalmente, la formación del esqueleto corinanteano necesita, en primer lugar, la eliminación enzimática de la glucosa. La genina liberada, hemiacetálica, es realmente una especie dialdehídica muy reactiva: por una condensación intramolecular se forma una carbinolamina que se deshidrata en el aldehído 4,21-dehidrocorinanteico.

La catenamina, aislada de una especie de Rubiaceae, constituye un eficaz precursor de la ajmalicina: ésta se forma *vía* una dienamina y la 4,21-dehidrogeisosciquina. La formación de epímeros en C-19 y C-20 se explica por la existencia, en la catenamina, de un equilibrio entre las formas enamina e iminio.

El cuadro de la página siguiente resume el proceso que conduce a los alcaloides relacionados con el yohimbano y el heteroyohimbano. La gran reactividad de los compuestos intermediarios explica la existencia de numerosos esqueletos derivados del corinanteano (*cf.* vobasina, sarpagina, ajmalina, oxi-indoles, así como la ervatamina o la quinina) o bien de un estadio más primitivo (vincosano: adifolina). Ej.: el enlace C-5-C-16 característico de la vobasina o de la ajmalina implica el ataque del C-16 (activado por los carbonilos) sobre un iminio: la 4,5-dehidrogeisosciquina.

* La numeración utilizada es la llamada biogenética, propuesta en 1965 por LE MEN y TAYLOR; presenta la ventaja de poner de manifiesto la notable homogeneidad estructural enmascarada por una diversidad que es únicamente *aparente*.

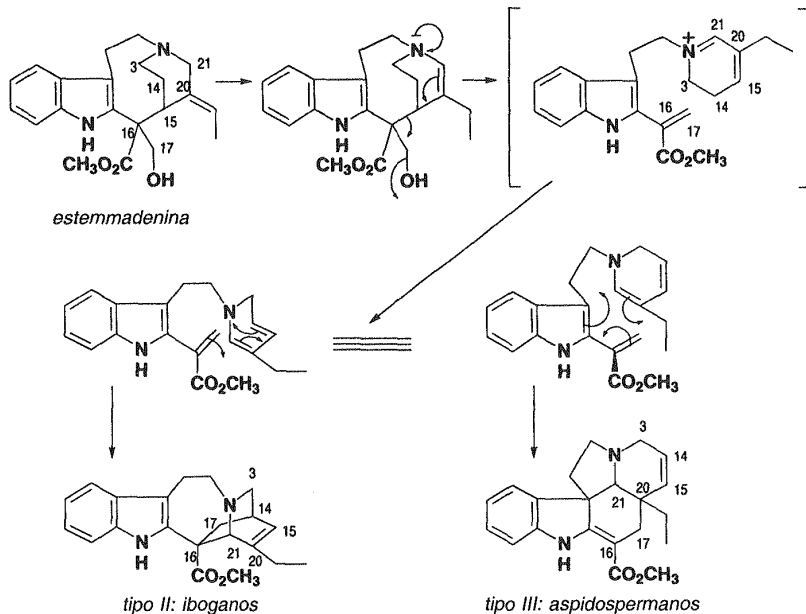


tipo Ib: estricnanos

En estas estructuras (ej.: estricnina) un enlace C-3-C-7 reemplaza el enlace C-3-C-2: se supone que una β -oxidación del indol en hidroxindolenina conduce a un oxindol a partir del cual es posible el establecimiento de un enlace C-2-C-16 (formación de la preakummicina). Seguidamente se producen transformaciones más evidentes: pérdida del carbometoxilo y formación de una metilen indolina (nor-C-fluorocurarina). Esta última conduce por una parte al aldehído de Wieland-Gumlich (= N_a -desacetil diabolina, cf. nuez vómica, pág. 1001) y por otra a su derivado dehidroxilado en C-18. En los dos casos se produce una reducción del doble enlace 2,16. Estos dos aldehídos se pueden dimerizar: este es el proceso que conduce a los amonios cuaternarios curarizantes (cf. curares, pág. 889). La propia estricnina procede de la alquilación por el acetoacetil CoA del aldehído de Wieland-Gumlich en su forma hemiacetalica, seguida de una ciclación sobre el nitrógeno indolidínico.

D. Biosíntesis de los alcaloides de tipo II y III

Se conocen únicamente de manera muy parcial las etapas y los mecanismos que conducen desde un intermediario de tipo corinanteano a los esqueletos aspidospermano e ibogano. Sin embargo es preciso indicar que la evolución que ha dado lugar a la



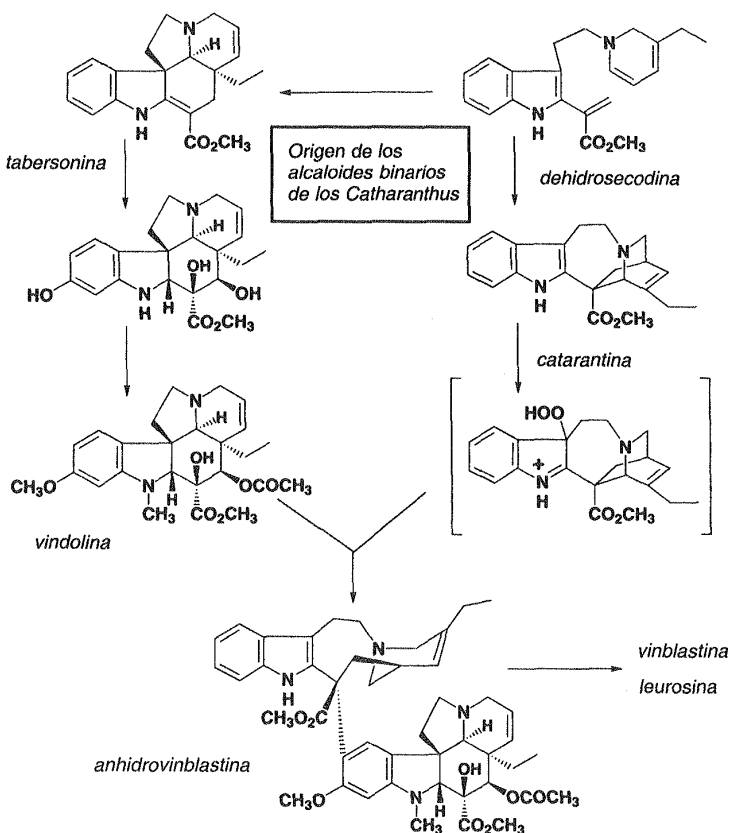
Paso a los tipos II y III: ciclaciones de la dehidrosecodina

preakuammicina y a la estemmadenina puede continuar: después de una migración del doble enlace en 19-20 a la posición 20-21, la ruptura C-15-C-16 origina la formación de un éster acrílico, la dehidrosecodina. La intervención de un intermediario como la dehidrosecodina en la formación de los aspidospermanos y en la de los iboganos no es más que una hipótesis: además es necesario subrayar que transformaciones de este tipo realizadas *in vitro* ponen de manifiesto su validez.

E. Casos particulares

● Alcaloides binarios de los *Catharanthus*

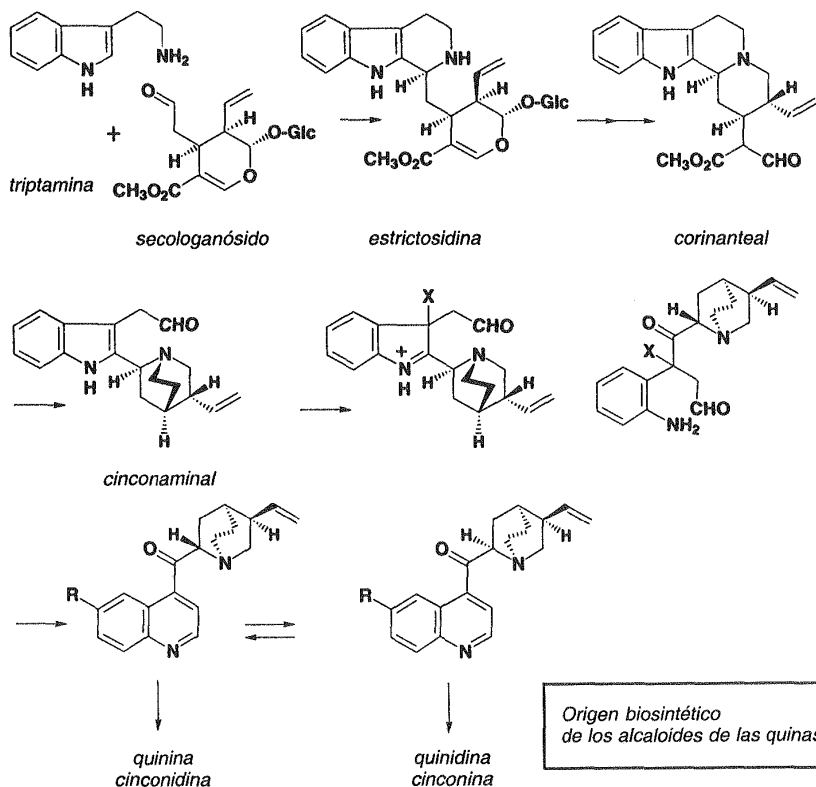
Se admite que el primer aspidospermano que se forma, la tabersonina, es el precursor de la vindolina según la siguiente secuencia: hidroxilación y *O*-metilación del núcleo aromático, *N*_a-metilación, 16,17-dihidroxilación y *O*-acetilación.



Se ha demostrado igualmente que las dos mitades de la molécula se incorporan intactas: la vindolina y la catarantina marcadas llevan a la formación de anhidrovinblastina y de leurosina marcadas y el intermediario podría ser la 7-peroxindolenina correspondiente a la catarantina. Se pueden considerar diversos mecanismos para explicar la formación de vinblastina a partir de su derivado anhidro: hidratación directa del doble enlace o bien reducción seguida de hidroxilación con o sin inversión de su configuración.

● Alkaloides quinoleínicos de las quinas

La existencia de alcaloides indólicos en las hojas de las *Cinchona* permiten predecir su biosíntesis a partir del triptófano: experiencias de marcaje muestran que este aminoácido, así como el geraniol, el loganósido o la estrictosidina, se incorporan de hecho. La incorporación de la estrictosidina y la retención del protón en C-3 muestran que el reagrupamiento es tardío; la utilización de nitrógeno ^{15}N indica que el nitrógeno de la quinoleína es el nitrógeno indólico N_a del triptófano y el empleo de ^{14}C demuestra



que el carbono de unión entre el núcleo quinoleínico y el núcleo quinuclidínico es el carbono C-2 del indol. Estos elementos (y otros) han permitido proponer el esquema anterior, la expansión del ciclo debe pasar probablemente por un intermediario indolenínico.

3. DISTRIBUCIÓN DE LOS ALCALOIDES INDOLMONOTERPÉNICOS

Loganiaceae

Aunque algunas *Gardneria* y *Mostuea* contienen alcaloides, únicamente un número reducido de especies pertenecientes a los géneros *Gelsemium* y *Strychnos* presentan interés (escaso) farmacéutico.

Más de 200 alcaloides se han aislado a partir de diversas especies de *Strychnos*, género representado mayoritariamente en regiones tropicales de África y América del Sur. Algunos de sus alcaloides presentan posibilidades farmacológicas interesantes, otros han permitido la puesta a punto de derivados hemisintéticos empleados en anestesiología: este es el caso de los bisindoles bisamonios cuaternarios de tipo alcuronio (cf. curares, pág. 889). Entre las especies –sobre todo originarias del sudeste asiático– que contienen estricnina, una sola, el vomiquero, proporciona una droga que es objeto de monografía en la última edición de la Farmacopea francesa. Otras, no utilizadas actualmente, se empleaban antiguamente como venenos de flechas (Indo-Malasia) o venenos de prueba (África).

Rubiaceae

Con los conocimientos actuales, se puede decir que menos de un 10% de los géneros que componen esta familia elaboran alcaloides a partir de una unidad monoterpénica. Se trata sobre todo de géneros pertenecientes a las tribus más primitivas de la subfamilia de las Rubioideae (Psychotrieae: *Cephaelis* [*Psychotria*]) y de las Cinchonoideae (Naucleae: *Adina*, *Nauclea*; Cinchoneae: *Cinchona*, *Corynanthe*, *Pausinystalia*, *Remijia*, *Mitragyna*, *Uncaria*, etc.).

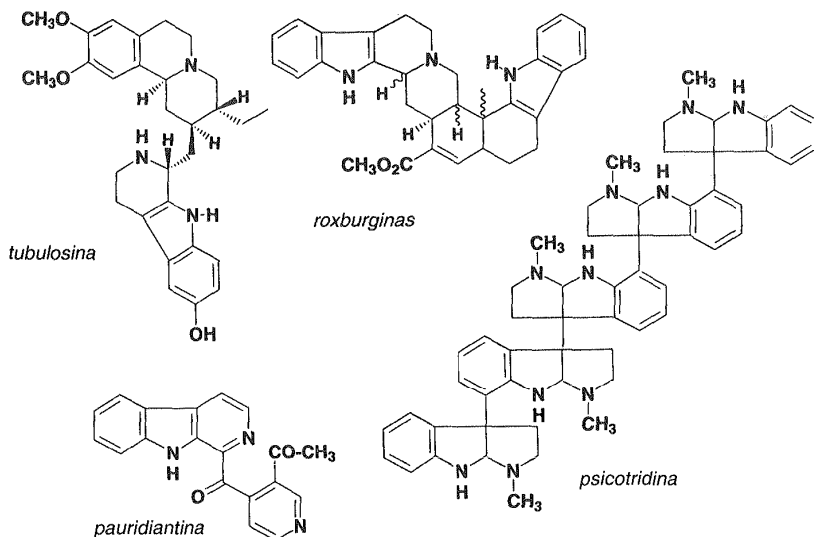
En esta familia, el secologanósido puede combinarse con:

- dos moléculas de dopamina (formación de la emetina –*isoquinoleínica*– en las *Psychotria*: ver el capítulo precedente);
- una molécula de dopamina y una de tirosina (ej.: tubulosina, de *Pogonopus* sp.);
- una molécula de triptófano (ej.: alcaloides de *Adina rubescens* Hemsl.);
- dos moléculas de triptamina (ej.: roxburginas de *Uncaria* sp.);
- una sola molécula de triptamina: es el caso más frecuente. Se forman entonces alcaloides de tipo Ia (yohimbanos, heteroyohimbanos) como en las Loganiaceae y en las Apocynaceae.

En algunas especies, la strictosidina puede evolucionar incorporando un átomo de nitrógeno, formando entonces las piridino-indol-quinolizidinonas y derivados piridínicos

del hermano (*Pauridiantha*). Un caso particular es el constituido por las *Cinchona* y las *Remijia* en las que el indol se encuentra transformado en quinoleína (*vide infra*).

Las Rubiaceae pueden igualmente* elaborar estructuras alcaloídicas indólicas cuya biosíntesis no implica al secologanósido, es el caso de las poliindoleninas de las Psychotriaceae (*Palicourea*, *Psychotria*), así como el de los harmanos (*Pavetta*, *Ophiorrhiza*) o de las isopenteniltriptaminas de las *Borreria*.



Apocynaceae

Todos los géneros de esta familia que contienen alcaloides indólicos pertenecen a diferentes tribus de la única subfamilia de las Plumerioideae: Carisseae (*Hunteria*, *Melodinus*, *Picalima*, etc.), Plumerieae (*Alstonia*, *Aspidosperma*, *Catharanthus*, *Vinca*, etc.), Tabernaemontaneae (*Crioceras*, *Tabernaemontana*, *Tabernanthe*, *Voacanga*), Rauwolfieae (*Kopsia*, *Ochrosia*, *Rauwolfia*, *Vallesia*, etc.). Aunque todos estos géneros elaboran alcaloides del tipo I (corinanteano) no todos son capaces de proceder al reagrupamiento de la parte no triptamínica que conduce al tipo II (aspidospermano) o al III (ibogano). Ejemplos: salvo algunas excepciones (*Catharanthus* entre otras) las únicas especies que elaboran el esqueleto ibogano pertenecen a la tribu de las Tabernaemontaneae;

* Como punto de partida de una investigación bibliográfica se puede consultar: Hemingway, S.R. et Phillipson, J.D. (1980). Alkaloids of the Rubiaceae, in «Indole and Biogenetically Related Alkaloids», (Phillipson, J.D. y Zenk, M.H., eds.), pág. 63-90, Academic Press, Londres, así como el capítulo 3 de la misma obra: Alkaloids of the Loganiaceae, por Bisset, N.G., pág. 27-61.



***Strychnos nux-vomica* L.**

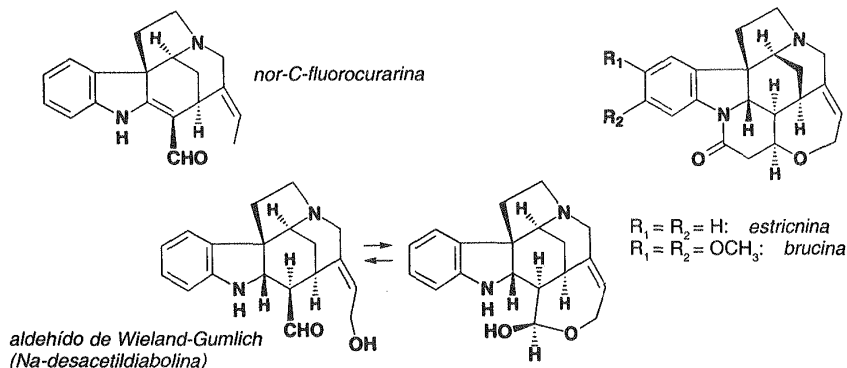
las Rauwolfieae elaboran principalmente corinanteanos y sus derivados; los aspidospermanos son frecuentes en la mayoría de las Plumerieae (raros en las *Alstonia*) y a menudo se encuentran en las Carisseae y en las Tabernaemontaneae, etc. (cf. Kisakurek *et al.*).

4. DROGAS CON ALCALOIDES INDÓLICOS

Loganiaceae

● VOMIQUERO, *Strychnos nux-vomica* L.

Para la 10.^a edición de la Farmacopea francesa, «la parte utilizada de la nuez vómica* está constituida por la semilla desecada de *S. nux vomica* L.». Es una fuente de estricnina, alcaloide muy tóxico (dosis mortal en adulto: 0,2 mg/kg) que ha sido utilizado como estimulante y que se emplea todavía para destruir animales dañinos.



El vomiquero es un árbol del sudeste asiático, con hojas perennes cuyo fruto, una baya corticada con epicarpio anaranjado, contiene de 2 a 5 semillas inmersas en una pulpa blanca. La semilla —la nuez vómica— es discoidea, ligeramente hinchada en sus bordes, semejante a un botón. Con un diámetro de 20-25 mm y un espesor medio de 5 mm, posee un color generalmente gris claro y un aspecto satinado debido a una capa sedosa de pelos apretados que parten de un punto central extendiéndose radialmente sobre cada una de las caras. Una de las caras se encuentra marcada por una cresta radial, el rafe.

* Aunque esta es la denominación tradicional, es sorprendente ya que en rigor se debería hablar de la semilla de vomiquero (¡la semilla no puede constituir una parte... de la semilla!).

La droga contiene del 1 al 3% de alcaloides totales representados mayoritariamente por la estricnina y su derivado dimetoxilado, la brucina. Los alcaloides minoritarios poseen estructuras próximas: colubrininas, icajina, vomicina, novacina, pseudo e isoestricnina, etc.

El ensayo comprende principalmente la caracterización de brucina y estricnina por CCF sobre un macerado en etanol al 70%. La valoración, espectrofotométrica, se realiza sobre un extracto alcaloídico: tiene en cuenta la diferencia de absorbancias medidas a 258 y 300 nm. El contenido en estricnina de la droga desecada debe ser como mínimo igual al 1,2%.

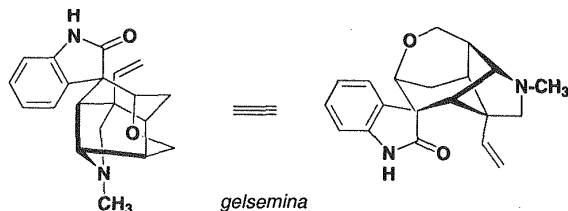
Introducida en Europa en el siglo XVI para eliminar animales dañinos, la estricnina es un estimulante medular y bulbar. La intoxicación por estricnina recuerda los síntomas del tétanos; viene marcada por ansiedad, aumento de la sensibilidad hacia el ruido y la luz, crisis convulsivas periódicas desencadenadas por ruidos o contactos débiles. La muerte sobreviene por asfixia debida a contracción del diafragma.

La estricnina se ha utilizado sobre todo como rodenticida y las preparaciones galénicas obtenidas a partir de la droga se han incluido en preparaciones «tónicas» y «reconstituyentes». Es un antagonista de barbitúricos que no se utiliza en la terapéutica actual. Únicamente se dispone de algunas raras especialidades a base de tintura de nuez vómica. En el pasado se ha utilizado así mismo una especie cercana, el haba de San Ignacio, *S. ignatii* Berg que, como la nuez vómica, sigue siendo utilizada en homeopatía.

● JAZMÍN DE CAROLINA, *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait. f.

Esta especie es un arbusto de hojas perennes y flores amarillas, espontánea en bosques húmedos del sureste de los Estados Unidos de América. La droga, muy poco utilizada en la actualidad, esta constituida por los órganos subterráneos, rizoma y raíces. Los alcaloides (0,5%) poseen una estructura compleja, oxiindólica: gelsemina, gelsemicina, gelsedina y sus derivados hidroxilados.

La gelsemina y las preparaciones a base de gelsemio han sido utilizadas como antineurálgicas, analgésicas y antiespasmódicas (neuralgias faciales y dentales). Como antiespasmódico, la tintura y el extracto de gelsemio todavía forman parte de la formulación de algunos jarabes propuestos en el tratamiento de la tos.

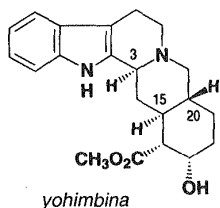


Rubiaceae

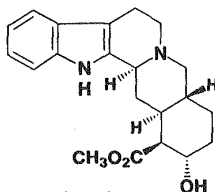
● YOHIMBO, *Pausinystalia yohimbe* (K. Schum.) Pierre

El yohimbo es un árbol de gran tamaño extendido en los bosques de Camerún, Gabón y del Congo, del que se utiliza la corteza del tronco: desprendida en grandes tiras, se seca y trocea al sol. La droga se presenta en fragmentos acintados, con una superficie externa marrón rojiza recubierta por placas grisáceas de liquen, con la cara interna satinada, finamente estriada y de color marrón leonado.

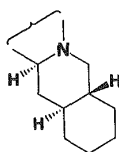
La mayoría de los alcaloides indólicos que contiene la corteza del tronco (1-6%) son yohimbanos. Junto a la yohimbina, mayoritaria (serie *normal* H-3 α , H-15 α , H-20 β) se observa la presencia de algunos de sus isómeros: pertenecientes a la misma serie (corinantina, epímero en C-16) o pertenecientes a otras series: *pseudo*-yohimbina (epímero en C-3), *allo*-yohimbina (epímero en C-20), etc. La droga contiene igualmente heteroyohimbanos como la ajmalicina y derivados tetracíclicos (corinanteína y estructuras relacionadas).



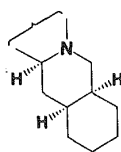
yohimbina



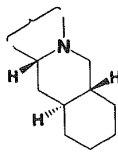
corinantina



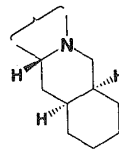
normal



allo



pseudo



epiallo

La yohimbina es un inhibidor selectivo de receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos, es un simpaticolítico. A dosis débiles, es hipertensor y a dosis más elevadas, hipotensor, vasodilatador de territorios vasculares periféricos: la vasodilatación inducida en los cuerpos cavernosos es la causante de la reputación afrodisíaca del yohimbo. Su acción sobre músculo liso se traduce por un aumento del tono y motilidad intestinal. La yohimbina es activa así mismo a nivel de receptores α_2 -adrenérgicos del adipocito: su bloqueo induce un aumento de la lipólisis.

Los estudios clínicos encaminados a demostrar el interés de la yohimbina en el tratamiento de la impotencia no son concluyentes y la metodología empleada en algunos de ellos ha sido criticada. Los ensayos sobre el empleo de la yohimbina en el tratamiento de la obesidad han conducido a resultados contradictorios, a menudo negativos.

El clorhidrato de yohimbina se ha comercializado desde principios de siglo. Utilizado durante un tiempo en el tratamiento del estreñimiento crónico, en la actualidad esta molécula se propone con las siguientes indicaciones: impotencia masculina sobre todo en diabéticos, hipotensión ortostática, sobre todo la inducida por antidepressivos tricíclicos. Contraindicada en casos de insuficiencia hepática y renal severas, puede originar, sobre todo a dosis elevadas, caída de la tensión, priapismo duradero, trastornos del sistema nervioso central (irritabilidad, insomnio, temblores, vértigos, migrañas), trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarreas).

Apocynaceae

● VINCA TROPICAL

= VINCA DE MADAGASCAR, *Catharanthus roseus* (L.) G. Don f.

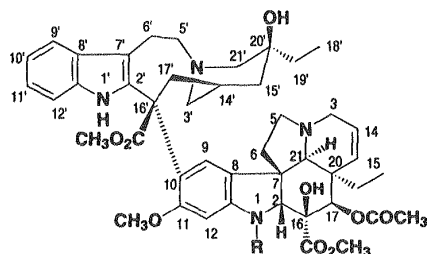
Las partes aéreas de esta especie pantropical se emplean desde hace unos treinta años con fines extractivos: contienen alcaloides prescritos en quimioterapia anticancerrosa, normalmente en el cuadro de un protocolo de poliquimioterapia. Se utilizan igualmente derivados hemisintéticos de estructura próxima a la de los alcaloides naturales.

La raíz desecada está inscrita en la 10ª edición de la Farmacopea francesa. Constituye una fuente industrial de ajmalicina (igual que las raíces de otras especies del género *Catharanthus*).

La planta. *C. roseus* (= *Vinca rosea* L.) es un subarbusto vivaz con tallos leñosos en su base, hojas opuestas con limbo oval y entero, generalmente con el ápice redondeado. Las flores, muy decorativas, recuerdan a las de la vincapervinca: construidas sobre el tipo 5, son rosas, púrpuras o blancas, a veces oceladas (etimológicamente *Catharanthus* es la flor [*anthos*] pura [*katharos*]). *C. roseus*, sin duda originaria de Madagascar, se encuentra repartida por todas las regiones intertropicales del globo; en nuestras regiones se planta con fines ornamentales pero el rigor del clima obliga a cultivarla como planta anual. Muchos países la cultivan para abastecer a la industria extractiva.

Composición química. Las partes aéreas contienen entre 0,2-1% de alcaloides. Éstos forman una mezcla compleja a partir de la cual han sido identificados alrededor de 90 constituyentes diferentes. Todos ellos poseen estructura indólica o dihidroindólica (vindolina [mayoritaria], catarantina, ajmalicina, akuamina, lochnerina, tetrahydroalstonina, etc.). Los compuestos farmacológicamente interesantes son alcaloides formados por el acoplamiento de dos alcaloides «monómeros», uno indólico y otro dihidroindólico. Esta estructura especial ha llevado a denominar estos alcaloides «dímeros» o alcaloides «bisindólicos». Químicamente no se trata de dímeros, por lo que es preferible hablar de alcaloides «binarios».

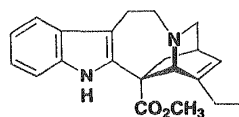
Unos veinte alcaloides binarios han sido aislados de los *Catharanthus* (*C. roseus* así como de *C. lanceus* [Boj.] ex DC., *C. ovalis* Marckgraf, *C. longifolius* Pichon). Algunos están dotados de propiedades citostáticas sobre todo:



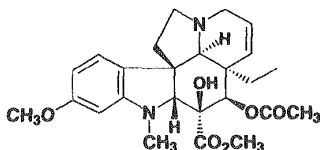
R = CH₃: *vinblastina*

R = CHO: *vincristina*

* numeración biogenética



catarantina



vindolina

- vincristina (DCI), (= leucocristina), su contenido no sobrepasa el 0,0003% (*i.e.* tres gramos a partir de una tonelada de droga desecada);
- vinblastina (DCI), (= vincaleucoblastina), un poco más abundante.

Estos dos alcaloides están constituidos formalmente por una molécula dihidroindólica de tipo «aspidospermano» (vindolina) y por una molécula indólica, la velbanamina*. Difieren en la naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno Na del núcleo dihidroindólico: formilo (vincristina) o metilo (vinblastina).

También otros alcaloides binarios poseen actividad (ej.: leurosidina [epi-20'-vinblastina], leurosina [15',20'-epoxi]); otros pueden ser extraídos y transformados, lo que aumenta los rendimientos (ej.: formilación de la demetilvinblastina en vincristina).

Ensayos (de la droga oficial). Las raíces se identifican por sus caracteres macro- y microscópicos y por la caracterización, después de su extracción (CHCl₃) en medio alcalino (NH₄OH), de los alcaloides indólicos (dimetilaminobenzaldehído).

Como ensayo propiamente dicho, la serpentina y la ajmalicina (= raubasina) se caracterizan por dos CCF: la primera se lleva a cabo sobre un extracto en alcohol de 60% (serpentina), la segunda sobre un extracto clorometilénico en medio alcalino (ajmalicina). La valoración tiene como finalidad determinar el contenido en ajmalicina total, es decir tanto la preexistente como la formada a partir de la serpentina (que es la base cuaternaria correspondiente a la ajmalicina). Esquemáticamente, comprende una extracción metanólica seguida de una reducción de la serpentina por el tetrahidrurobórato sódico. Después de dilución (H₂O) y extracción clorofórmica del medio de la reacción, la ajmalicina se valora por CCF: depósito cuantitativo de la disolución clorofórmica precedente, desarrollo, recogida mediante raspado de la mancha correspondiente a la ajmalicina, elución con metanol y medida de la absorbancia a 282 nm. Se realiza en relación a depó-

* En realidad proviene de la fragmentación de un «ibogano» verdadero, la catarantina (consultar el párrafo de hemisíntesis).

sitos de cantidades crecientes de patrón y en relación a un blanco tratados en idénticas condiciones. La raíz oficial debe contener como mínimo 0,4% de serpentina y ajmalicina.

Acción farmacológica. La vinblastina y la vincristina son antimitóticos. Se fijan sobre la tubulina, impidiendo la formación de los microtúbulos de los que se sabe su papel en la formación del huso mitótico: bloquean el proceso mitótico y provocan una acumulación de las células en metafase; el aparato microtubular interviene así mismo a otros niveles, especialmente en la neurotransmisión (microtúbulos axonales), de ahí la neurotoxicidad de este tipo de compuestos. Estos alcaloides, *in vitro*, son así mismo inhibidores de la biosíntesis de proteínas y de ácidos nucleicos. El tratamiento de poblaciones celulares con vincristina o vinblastina produce una acumulación de células en fase M y G2 y se puede constatar un efecto letal en la fase S.

Toxicidad. Como la mayoría de las moléculas que ejercen actividad antitumoral, los alcaloides binarios del *Catharanthus* poseen una elevada toxicidad.

La vinblastina es fuertemente leucopeniante, lo que limita la posología. Induce por otra parte trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento de tipo oclusivo, etc.). Igualmente pueden observarse trastornos neurológicos (cefaleas, neuritis, pérdida de reflejos osteotendinosos, depresión), trastornos respiratorios así como alopecia.

La vincristina ejerce sobre todo efectos neurotóxicos centrales (posibles crisis convulsivas) y periféricos (parestias, dolores neuríticos, mialgias) y efectos digestivos (estreñimiento que puede llegar raramente a íleon paralítico). Pueden observarse otros muchos efectos indeseables: alopecia (frecuente) y, menos frecuentemente disnea, broncoespasmo, cefaleas, ceguera transitoria, ulceración bucal, amenorrea, azoospermia, etc.

Estos dos alcaloides están contraindicados en el embarazo y lactancia. Ambas moléculas son muy irritantes: la extravasación accidental produce celulitis, flebitis, ocasionalmente necrosis; en contacto con los ojos puede originar una importante irritación.

Empleos. Las partes aéreas de la vinca de Madagascar se emplean únicamente para la extracción de alcaloides. Los alcaloides binarios se comercializan en forma de liofilizado o en disoluciones salinas destinadas únicamente a la vía intravenosa (vía i.v. directa o intratubular; riesgo de necrosis tisular en casos de extravasación).

- El **sulfato de vincristina** (lista I) está indicado en monoterapia en leucemias agudas. En quimioterapia de asociación, está especialmente indicado en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, en linfomas no hodgkinianos, en cánceres de mama y de cuello de útero, en cánceres de pulmón de células pequeñas, en rhabdomyosarcomas y en diversos sarcomas (dosis usual: 1,4 mg/m² de superficie corporal por inyección [adulto]; en poliquimioterapia, el ritmo de las inyecciones es aproximadamente mensual).

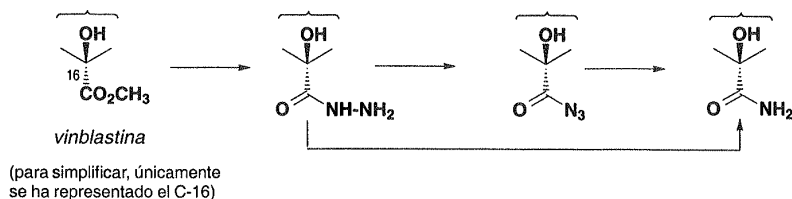
- El **sulfato de vinblastina** (lista I) está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y de linfomas no hodgkinianos, en cánceres de testículo de avanzado estadio, en epiteloma de mama y de ovario, en el sarcoma de Kaposi, en coriocarcinomas y en algunos casos de histiocitosis (dosis usual: 5-7 mg/m² de superficie corporal/semana, adulto).

El establecimiento de la posología, la administración de estos alcaloides, el comportamiento y vigilancia del tratamiento así como la prevención de efectos secundarios imponen la competencia de servicios especializados. En la mayoría de los casos la vincristina y la vinblastina se encuentran incluidas en protocolos complejos de poliquimioterapia (ej.: vinblastina, adriamicina, bleomicina, dacarbazina, vinblastina, cisplatino, bleomicina, etc.).

Derivados hemisintéticos de los alcaloides binarios

1 – VINDESINA (DCI)

De los numerosísimos análogos estructurales estudiados a lo largo de los treinta últimos años únicamente uno, la vindesina, ha sido comercializado. Este alcaloide se puede preparar a partir de la vinblastina (formación de la hidrazida de 16-desacetilvinblastina [hidrazina] y reducción de la acilhidrazida con níquel de Raney en metanol; una variante consiste en formar la acilazida [por actuación del ácido nitroso] y posteriormente la amida [tratamiento con NH_3 anhidro]).

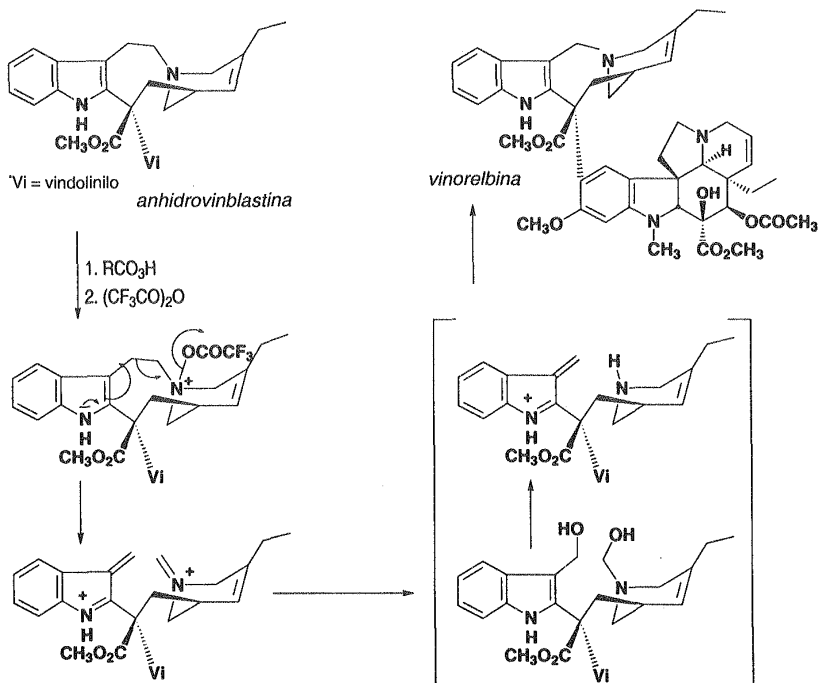


La vindesina es un potente antimitótico. Comercializada como sulfato (lista I), se encuentra indicada en el tratamiento de leucemias agudas linfoblásticas y en linfomas refractarios a otros agentes citostáticos. También se encuentran indicados en el tratamiento de algunos tumores sólidos de: mama, esófago, vías aerodigestivas superiores, cáncer broncopulmonar (dosis usual: 3 mg/m² de superficie corporal 7-10 días seguidos durante un mes, posteriormente 15 días seguidos en el caso de adultos en monoquimioterapia; se puede utilizar en posologías más bajas en protocolos de poliquimioterapia; exclusivamente por vía i.v.).

Al igual que la vinblastina y la vincristina, este derivado es tóxico, sus efectos indeseables se manifiestan especialmente por una granulopenia transitoria (que limita la posología), por efectos gastrointestinales idénticos a los inducidos por los alcaloides naturales (estreñimiento, náuseas, vómitos), por efectos neurológicos menos marcados que los inducidos por la vincristina (fleo paralítico, parestesia, neuritis periférica, etc.), por una alopecia reversible, pérdida de peso, dolores musculares, etc.

2 – VINOELBINA (DCI) = 5'-noranhidrovinblastina

Se trata de un derivado hemisintético caracterizado por la sustitución de la porción triptamínica de la «mitad superior» (indol-CH₂-CH₂-N-) por una de tipo «gramina»



(indol- $\text{CH}_2\text{-N-}$), es decir por la eliminación de un carbono. Este derivado se obtiene, *vía* un bisiminio, por una reacción de Polonovski sobre la anhydrovinblastina (ver esquema anterior) o bien por el intermediario de la bromoindolenina de esta última.

La vinorelbina, comercializada como ditartrato para disolución inyectable (lista I), actúa preferentemente sobre los microtúbulos mitóticos y poco sobre los microtúbulos axonales. Sus indicaciones actuales son el cáncer de mama metastásico y el de bronquios que no sea de células pequeñas, (dosis usual: 25/30 mg/m^2 , adulto, monoterapia; también se puede utilizar en protocolos de poliquimioterapia [sobre todo con cisplatino]). Aunque la toxicidad neurológica es limitada (estreñimiento por parestesia intestinal, pérdida de reflejos osteotendinosos) y la frecuencia de efectos severos sea menor que con otros productos como la vindesina, la toxicidad hematológica (granulopenia) es importante lo que limita la posología. Es más eficaz que la vindesina para el tratamiento del cáncer de bronquios que no sea de pequeñas células y que sea inoperable, mejora además significativamente la supervivencia media de los enfermos, sobre todo cuando se asocia al cisplatino (media: 40 semanas; media de otra quimioterapia: 28 semanas; media en caso de tratamiento sintomático: 16 semanas). Precauciones de empleo y otros efectos secundarios: ver vincristina y vinblastina.

Acceso a los alcaloides binarios: hemisíntesis

Además de la posibilidad, actualmente explotada, de transformar la vinblastina en vincristina por oxidación del N_a -metilo a N_a -formilo [oxidación crómica a temperatura muy baja], la posibilidad de acceso a derivados binarios por una síntesis biomimética ha sido objeto de numerosos trabajos: en la actualidad parece posible obtener vinblastina a partir de materias primas no raras y bastante poco costosas como la catarantina y la vindolina.

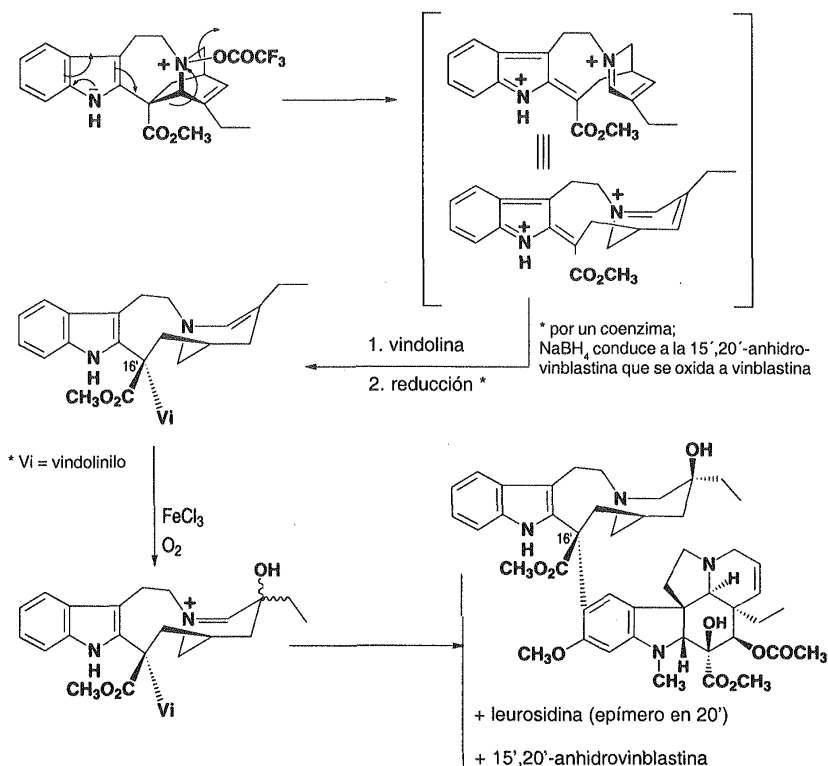
Teóricamente se espera poder obtener alcaloides binarios activando la posición 16 de un ibogano tetracíclico adecuado para posibilitar un ataque nucleofílico sobre el carbono C-10 de la vindolina. Este método no ha dado lugar a la obtención del isómero deseado: únicamente el isómero 16'S es farmacológicamente activo.

Biosintéticamente —como se ha visto anteriormente— los alcaloides binarios provienen del acoplamiento de un aspidospermano (la vindolina) con un ibogano (la catarantina): la reacción va acompañada por la ruptura del enlace C-16-C-21 del núcleo ibogano.

Sobre la base de este hecho se ha desarrollado un método de obtención más eficaz: una reacción de Polonovski modificada* aplicada al *O*-trifluoroacetato de N'_b -óxido de catarantina produce la ruptura del enlace C-16-C-21; en presencia de vindolina se produce un ataque al C-10 de esta molécula y, si las condiciones se establecen de forma adecuada (baja temperatura, condiciones anhidras), la reacción da lugar a la configuración en 16' deseada. Después de una reducción regioselectiva a muy baja temperatura del dihidropiridinio intermediario, la enamina resultante puede ser oxidada directamente en la posición deseada por simple aireación en presencia de percloruro de hierro y en medio diluido. La reducción de la mezcla de iminios da lugar a una mezcla de vinblastina (mayoritaria), leurosidina (epímero en C-20') y una pequeña cantidad de anhidrovinblastina. Este procedimiento se diferencia de las síntesis anteriormente publicadas porque no utiliza reactivos tóxicos para la oxidación de la anhidrovinblastina (derivados de osmio o de talio).

Uno de los principales intereses de este tipo de reacción es abrir una vía de acceso a estructuras binarias variadas que pueden presentar interés farmacológico. Se trata de una línea de investigación que, con los conocimientos aportados con los trabajos que se llevan a cabo sobre análogos de estos alcaloides (ej.: 20'-epi-20'-desoxivinblastina [vinepidina], vinzolidina) y los esfuerzos realizados para conseguir ligar los alcaloides binarios sobre anticuerpos monoclonales, permite esperar que se realicen avances importantes en el campo de los alcaloides de los *Catharanthus*.

* La reacción de Polonovski es una reacción entre un anhídrido de ácido y un N-óxido; induce la ruptura de un enlace C-H, o bien la ruptura de un enlace C-C; esta reacción está regida por factores estéricos y electrónicos. En el caso del N'_b -óxido de catarantina los enlaces C-16-C-21 y C-5-C-6 son antiparalelos al enlace $N \rightarrow O$ y pueden por tanto romperse. El ion imonio formado a lo largo de la reacción se encuentra conjugado en el caso de una ruptura C-16-C-21, por tanto es esta ruptura la que se favorece.

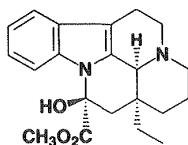


● VINCAPERVINCA, *Vinca minor* L.

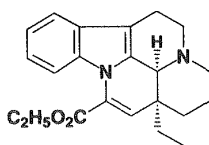
Conocida desde muy antiguo, a la «la hierba doncella» se le han achacado numerosas propiedades que no se han demostrado: astringente, vulneraria, antidermatósica, galactófuga, etc. En la actualidad, la hoja de esta especie (inscrita en la 10ª edición de la Farmacopea francesa) es una de las fuentes industriales de vincamina, alcaloide que todavía se emplea en geriatría.

La planta, la droga. La vincapervinca es una planta herbácea de tallos tumbados que se enraízan en el suelo, que llevan hojas perennes, opuestas y coriáceas con limbo brillante. Las flores, solitarias y pentámeras, poseen una corola tubular en su base, con 5 lóbulos de intenso color azul, extendidos y truncados. El fruto está formado por dos folículos. Común en toda Europa, la vincapervinca crece preferentemente en bosques frescos y sobre peñascos umbríos. Es objeto de cultivo. La droga se identifica por sus características macro y microscópicas y por la presencia de alcaloides. La Farmacopea no contempla su valoración pero exige un análisis por CCF de los alcaloides totales (método de patrón interno, revelado con sulfato de amonio y de cerio).

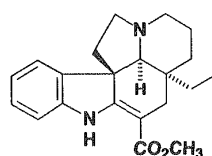
Composición química. La droga contiene de 0,3 a 1% de alcaloides totales. La vincamina —que representa alrededor del 10% de los alcaloides totales— va acompañada por unos treinta alcaloides indólicos de tipo eburnano (vincina, epivincamina, eburnamonina), de tipo aspidoespermano y relacionados (vincadiformina, minovincina, quebrachamina, vincadina) o de tipo corinanteano.



vincamina



vinpocetina



vincadiformina

Acción farmacológica. La experimentación farmacológica en animal muestra que la vincamina aumenta el flujo circulatorio cerebral. Esta actividad circulatoria podría deberse a una actividad metabólica: aumento del consumo de oxígeno y de glucosa. Este aumento de la glicólisis, induce un aumento de la pCO₂, que sería la causa de la vasodilatación. La disminución de la relación lactato/piruvato demuestra la existencia de este aumento del metabolismo aerobio de la glucosa. Diversos estudios realizados en el hombre tienden a confirmar la actividad sobre el flujo sanguíneo cerebral. Este alcaloide puede así mismo inducir la aparición de arritmia ventricular (sobre todo por vía parenteral) y a largo plazo la ausencia de efecto hipotensor.

Empleos. La droga se utiliza exclusivamente para la extracción de la vincamina. Los trastornos psicocomportamentales del envejecimiento cerebral (trastornos de la vigilancia, memoria, vértigos, etc.) constituyen las principales indicaciones de esta molécula (40-60 mg/día, *per os*, lista II). El alcaloide, solo o asociado (ej.: con rutósido), se propone así mismo para mejorar algunos síntomas que se presentan en déficit intelectuales patológicos de ancianos (trastornos de la atención, memoria, vértigos, zumbidos de oído, etc.), después de accidentes vasculares cerebrales, contra secuelas del traumatismo craneal reciente, en afecciones de origen vascular en oftalmología, en ORL (trastornos cocleovestibulares). La vincamina está contraindicada en casos de neoformación cerebral con hipertensión intracraneal. No se debe asociar a medicamentos, antiarrítmicos o no, capaces de provocar taquicardias ventriculares (quinidina, amiodarona, etc.) y se desaconseja asociarla a medicamentos hipokalemiantes y a laxantes estimulantes. La posología debe instaurarse de manera progresiva en casos de trastornos del ritmo miocárdico y de secuelas de infartos; antes del comienzo del tratamiento debe evitarse la inducción de una posible hipokaliemia.

La baja biodisponibilidad de la molécula ha conducido a la puesta a punto y comercialización de formas de liberación sostenida que permiten una absorción continuada en el tracto digestivo.

Notas. Para el caso de todas las manifestaciones centrales y sensoriales crónicas debidas a isquemias o mal definidas, la ANDEM ha subrayado recientemente, para el

conjunto de «vasodilatadores y anti-isquémicos»: 1° que no han demostrado su eficacia en la prevención de accidentes vasculares cerebrales, ni en el tratamiento de la fase aguda ni en la recuperación de las secuelas; 2° que es necesario definir las modificaciones crónicas de las funciones cognitivas y comportamentales que se deben considerar patológicas, y los tratamientos que se pueden utilizar con esta indicación; 3° que en el caso de modificaciones crónicas de funciones cognitivas y comportamentales, estas moléculas solo se pueden utilizar sobre una base individual, si se espera obtener para el paciente un beneficio clínico real y se debe realizar para cada paciente una evaluación periódica de si existe o no interés en continuar el tratamiento.

Otros alcaloides derivados del eburnano

Vinburnina. Este alcaloide (lista II) se utiliza por vía oral (60 mg/día) o por vía i.m. (15-30 mg/día). Se propone para las mismas indicaciones que la vincamina y tiene idénticas contraindicaciones.

Vinpocetina (derivado carboxietilado de la eburnamenina). Es un producto de actividad semejante que no se encuentra comercializado en Francia.

Fuentes de vincamina

Además de la extracción a partir de las hojas de vincas cultivadas, es posible sintetizar este alcaloide (se han descrito diversos métodos) o recurrir a la hemisíntesis biomimética a partir de tabersonina, alcaloide con esqueleto de aspidospermano que se encuentra en diversas Apocynaceae, sobre todo en las semillas de *Voacanga* (pág. 1016).

Rauwolfias

Las rauwolfias son vegetales leñosos de tamaño variable que crecen en todas las regiones tropicales del globo. La raíz de una especie de este género que tiene límites inciertos, *R. serpentina*, era objeto de una monografía en la 9ª edición de la Farmacopea francesa. Otras especies pueden utilizarse para la extracción de alcaloides.

La sarpagandha de la India es una droga utilizada desde muy antiguo por la medicina ayurvédica contra las mordeduras de serpiente así como contra las enfermedades mentales y la epilepsia. Aunque la demostración de las propiedades antihipertensivas y tranquilizantes de la reserpina contribuyó mucho en los años cincuenta al aumento del interés en el uso de las sustancias naturales, la aparición de moléculas más manejables ha disminuido enormemente su impacto terapéutico.

● SARPAGANDHA DE LA INDIA (RAUWOLFIA), *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz

La planta. La sarpagandha es un arbusto siempre verde con gruesa raíz pivotante y tallos delgados (0,5-1 m). Las hojas, verticiladas en 3-5, poseen un limbo membranoso.

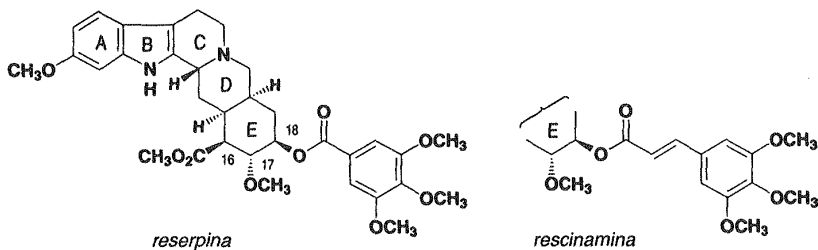
Las flores, pequeñas, blancas o rosadas, pentámeras, se encuentran agrupadas en cimas. El fruto es una drupa negra normalmente monoseminada. Espontánea en la India, Pakistán, Myanmar, Tailandia, Malasia y hasta Indonesia, la *R. serpentina* es una especie forestal que puede ser cultivada. Sus lugares naturales han sido sobreexplotados lo que ha hecho establecer restricciones sobre la recolección de sus raíces con el fin de mantener la población.

La droga. Las muestras comerciales de la droga miden hasta 15 cm de longitud y poseen un diámetro inferior a 2 cm. Las raíces, tortuosas y ligeras, poseen un súber a menudo exfoliado, de color amarillento, su sección muestra un leño desarrollado, finamente radiado y una estrecha zona cortical. Examinado al microscopio, el corte de la droga muestra entre otras cosas, leño homoxilado con numerosos radios medulares y vasos de pequeño calibre.

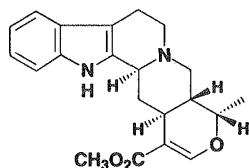
Composición química. Los alcaloides totales (0,5-2,5%) constituyen una mezcla compleja de casi treinta componentes diferentes, en su mayoría indólicos. Se destacará especialmente la presencia de:

1. Derivados de tipo yohimbano. Los más interesantes poseen seis centros asimétricos (se encuentran sustituidos en C-16, C-17 y C-18): la reserpina (trimetoxibenzoato de reserpato de metilo) y la rescinamina (trimetoxicinamato de reserpato de metilo) van acompañadas de derivados semejantes (ej.: deserpidina). Se señala así mismo la presencia de yohimbina, corinantina y de algunos de sus isómeros.

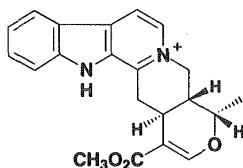
La reserpina y la rescinamina son bases muy débiles: sales como el sulfato de reserpina son solubles en cloroformo. Tratados con nitrito sódico en medio sulfúrico, estos alcaloides se oxidan dando derivados 3,4-dehidro: coloreados, lo que permite su evaluación cuantitativa.



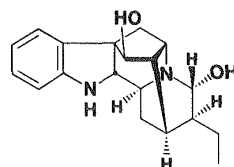
2. Derivados de tipo heteroyohimbano. Estos alcaloides, muy próximos a los precedentes, poseen un núcleo E heterocíclico: la ajmalicina (denominada también raubasina) va acompañada por sus derivados metoxilados (reserpinina, 10,11-dimetoxiajmalicina), de algunos de sus isómeros (reserpilina, iso-reserpilina) y por sus bases cuaternarias correspondientes, serpentina y alstonina.



ajmalicina(raubasina)



serpentina



ajmalina

3. Derivados dihidroindólicos, principalmente representados por la ajmalina, indolina policíclica.

Ensayos. El estudio de las características anatómicas permite descartar posibles sustituciones por otras especies del género: ausencia de células esclerificadas en el parénquima cortical y las fibras liberianas (siempre presentes en las especies del grupo *tetraphylla* y en *R. vomitoria*); leño homogéneo con escasos vasos y de pequeño calibre (los vasos son numerosos y el leño heterogéneo, tanto en el grupo *tetraphylla* como en *R. vomitoria*). A modo de ensayo cuantitativo, la monografía de la 9ª edición preveía principalmente una valoración de los alcaloides totales (gravimetría después de extracción según el procedimiento general: > 1%) y una valoración especial de los alcaloides «bases débiles», es decir, de la reserpina y de los alcaloides semejantes (>0,1%). Esta determinación, colorimétrica ($\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$), se realiza después de una extracción selectiva (CHCl_3) de los sulfatos de las bases débiles.

Acción farmacológica

Reserpina. Aunque esta molécula tiene en la actualidad un interés muy secundario, se ha utilizado a partir de los años sesenta por sus propiedades neurolépticas y, sobre todo, por su acción antihipertensiva. Al provocar una depleción periférica de catecolaminas, este alcaloide induce una caída duradera del nivel de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca. La depleción de mediadores a nivel central explicaría la acción sedante y neuroléptica. La rescinamina y la deserpidina poseen las mismas actividades.

Ajmalicina (NB: los diccionarios de especialidades utilizan la denominación de raubasina). Espasmolítico α -bloqueante, invierte a dosis elevadas los efectos de la adrenalina, la ajmalicina (raubasina) es moderador de la actividad de los centros vasomotores, sobre todo del centro bulbar. Aumenta transitoriamente el flujo sanguíneo cerebral y es ligeramente ansiolítica.

Ajmalina. Esta molécula, tóxica, no se comercializa ya en Francia. Desde el punto de vista farmacológico, es un antiaritmico que disminuye de manera importante la velocidad de despolarización de las células auriculares y ventriculares (disminución de la excitabilidad, de la conducción, alargamiento del periodo refractario en el tejido contráctil).

Empleos. La *rauwolfia*, realmente *las rauwolfias*, se utiliza(n) para la extracción de sus alcaloides. Aunque estas especies pueden constituir una fuente de obtención de ajmalicina (raubasina), hay que subrayar que este último alcaloide se obtiene sobre todo a partir de los órganos subterráneos de diversos *Catharanthus*, especialmente de *C. roseus* (la droga oficial contiene al menos 0,4%).

La **reserpina** se comercializa todavía en Francia, en asociación con un diurético tiazídico (bendroflumetiazida, DCI); se prescribe (0,1-0,3 mg/día, *per os*) en el tratamiento de la hipertensión arterial. La presencia de reserpina en una especialidad de este tipo conlleva las siguientes contraindicaciones: estados depresivos (sobre todo con tendencia al suicidio), asociaciones con IMAO y levodopa, úlcera gastroduodenal en evolución, hipersensibilidad a los alcaloides de las *rauwolfias*. La reserpina contribuye a los efectos indeseables de la especialidad: somnolencia, congestión nasal, hipersecreción salivar y gástrica, ansiedad paradójica y síndromes depresivos, etc.

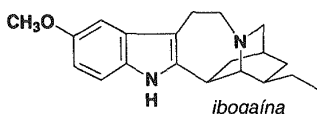
La **ajmalicina** no se utiliza sola. Forma parte actualmente de la formulación de especialidades que se utilizan en el tratamiento de accidentes cerebrales vasculares y se proponen en el tratamiento corrector de síntomas del déficit intelectual patológico de ancianos. Se asocia a la dihidroergocristina o a la almitrina (ver notas pág. 985).

Otras rauwolfias. La industria extractiva utiliza también diversas especies del género sobre todo: *R. vomitoria* Afzel., especie africana de gruesas raíces muy ricas en alcaloides (7-10%, con unos cuarenta alcaloides diferentes), *R. tetraphylla* L., especie colectiva del norte de América del Sur y de América central, etc.

Otras Apocynaceae

● **IBOGA**, *Tabernante iboga* H. Bn., Apocynaceae

La iboga es un arbusto del África ecuatorial, sobre todo de claros de bosques umbrófilos del Congo y Gabón (delta y orillas del Ogoué). Se utiliza por sus raíces pivotantes, voluminosas, cuya corteza contiene entre un 5-6% de alcaloides indólicos: ibogaína (mayoritario), tabernantina, ibogalina, ibogamina. En Gabón, la raíz se utiliza por sus propiedades hipnófugas y su capacidad de aumentar la resistencia a la fatiga. Reputado afrodisíaco, se ha utilizado en ritos de iniciación. La ibogaína es estimulante del sistema nervioso central, anfetamínica o alucinógena según la dosis. Algunos autores opinan que puede utilizarse en el tratamiento de la dependencia de opiáceos y cocaína. Dosis elevadas pueden, en el hombre, provocar manifestaciones de parálisis, incluso parada respiratoria; se conoce así mismo su neurotoxicidad (dosis elevadas inducen degeneración de las células de Purkinje). La ibogaína está prohibida en algunos países.

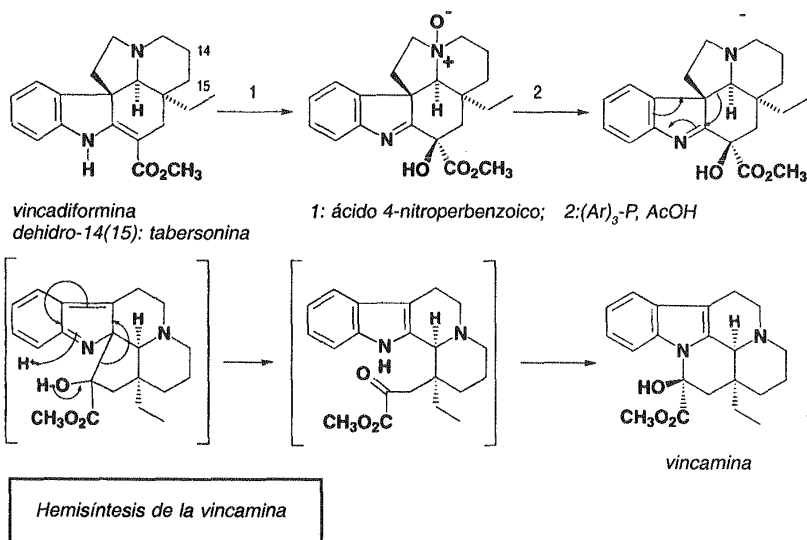


● **Voacanga spp.**, Apocynaceae

El principal interés de estas plantas de origen africano (*V. africana* Stapf, *V. thouarsii* Roemer & Schultes) es proporcionar semillas ricas en tabersonina.

La tabersonina es un alcaloide de tipo aspidospermano: en el esquema siguiente puede observarse que un «giro» de 90° de los carbonos no triptamínicos conduce (teóricamente) a un análogo de la vincamina.

Se puede realizar esta transformación *in vitro*. La tabersonina posee una insaturación en 14,15 y no posee grupo hidroxilo en C-16, por ello, es necesario en principio hidrogenar el doble enlace 14,15. El producto obtenido, la vincadiformina, se trata con ácido *para*-nitroperbenzoico y el *N*-óxido resultante se reagrupa seguidamente en presencia de trifetilfosfina en medio acético. El proceso inicial conduce a la formación de vincamina con un rendimiento de un 66%; simultáneamente se forma 16-epi-vincamina (rendimiento = 21%). Otros métodos recurren a la ozonización. Estos procesos denominados «biomiméticos» se utilizan para producir vincamina. Este tipo de aplicación demuestra, si fuese necesario, el interés en el estudio de procesos biosintéticos.



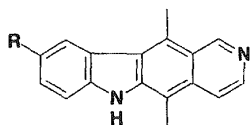
● **OCHROSIA**, *Ochrosia* spp. (incl. *Neissosperma*), Apocynaceae

Todas las especies del género *Ochrosia* (*O. elliptica* Labill., *O. borbonica* Gmelin, *O. balansae* Baill.) son arbustos o árboles de las islas del Océano Índico, del Océano Pacífico y del continente australiano. La corteza de su tronco contiene alcaloides específicos: ellipticina, 10-metoxi ellipticina, así como alcaloides de tipo heteroyohimbano (reserpilina, isoreserpilina).

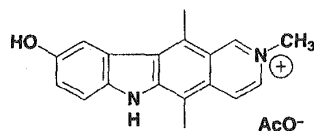
La elipticina y la 10-metoxi elipticina poseen actividad antitumoral pero también efectos secundarios que impiden su utilización. El estudio de su metabolismo ha llevado a la síntesis de derivados más activos y menos tóxicos. Un derivado estructuralmente semejante, la olivacina (aislado inicialmente de una *Aspidosperma*), posee propiedades semejantes.

● acetato de *N*-metil 10-hidroxi-elipticinio

Este compuesto (acetato de eliptinio, DCI, lista I) es un antineoplásico que actúa intercalándose a nivel del ADN y estabilizando los complejos formados por la topoisomerasa II a este nivel. Se puede también señalar que la oxidación de la función fenólica en C-10 conduce a una quinona-imina electrofílica susceptible de formar enlaces covalentes con las macromoléculas biológicas que poseen lugares nucleofílicos. La indicación terapéutica de esta molécula es en metástasis de cáncer de mama. Su utilización está limitada por sus importantes efectos secundarios (riesgo de hemólisis) y por su escasa actividad. Otros derivados sintéticos (amonios cuaternarios y derivados de la olivacina) han sido objeto de ensayos clínicos o están en curso de desarrollo preclínico.



R = H: elipticina
R = OCH₃: metoxielipticina



acetato de *N*-metil 10-hidroxi-elipticinio

5. DROGAS CON ALCALOIDES QUINOLEÍNICOS (QUINAS)

● QUINAS, *Cinchona* spp., Rubiaceae

«La quina está constituida por la corteza desecada de *C. pubescens* Vahl (sin. *C. succirubra* Pavon) o de sus variedades, o de sus híbridos» (Ph. eur., 3ª ed.).

Aunque únicamente una especie figura en la Farmacopea, otras como *C. ledgeriana*, se utilizan para la extracción de la quinina y de la quinidina. La primera, antimalárica, continúa siendo el tratamiento de elección en accesos perniciosos de paludismo. La resistencia del parásito a este alcaloide continúa siendo, de momento, muy limitada. La segunda es antifibrilante.

Según trabajos publicados a fines de los años setenta*, fue al observar a los mineros indios tiritando por haberse expuesto al frío y humedad, consumir el polvo de corteza

* Guerra, F. (1977), citado por: Gramiccia, G. (1987). Notes on the Early History of *Cinchona* Plantations, *Acta Leidensia*, 55, 5-13.



Cinchona pubescens Vahl.

macerada en agua, cuando los jesuitas tuvieron la idea, al principio del siglo XVII, de utilizar este polvo en el tratamiento de las fiebres. Años más tarde, el «polvo de la condesa*» llega a España donde se reconocen rápidamente las virtudes de las cortezas de este «árbol de la fiebre de la región de Loja». Rápidamente, y bajo el impulso de los miembros de la Compañía de Jesús, el «polvo de los jesuitas» fue conocido en toda Europa. El crédito concedido por los médicos a la droga y la especificidad de su actividad sobre el paludismo llevaron a su reconocimiento oficial aunque la identidad de la especie productora era desconocida: el género *Cinchona* fue creado por C. LINNEO en 1742 a la vista de las muestras traídas desde Perú por C.M. DE LA CONDOMINE algunos años antes.

En 1820 PELLETIER y CAVENTOU aislaron la quinina, abriendo así la vía de aislamiento de otros alcaloides: cerca de treinta se han descrito en las diversas quinas. La quinina fue sintetizada en 1944; después, otras síntesis –académicas– se han realizado y la biogénesis ha sido en gran parte elucidada.

Las plantas. El género *Cinchona* agrupa unas cuarenta especies, árboles que, en su hábitat natural alcanzan de 15 a 20 m de altura. Las hojas son opuestas y decusadas, poseen una nerviación pennada a menudo rojiza, como el peciolo. Las flores regulares y pentámeras, blancas o rosadas, poseen una corola con lóbulos cubiertos de pelos blancos; se encuentran agrupadas en racimos de cimas terminales.

Todas las quinas son originarias de la vertiente oriental de la Cordillera amazónica** donde se encuentran localizadas entre los 1.500 y 3.000 m de altitud de una parte a la otra del Ecuador (desde Colombia a Bolivia, desde el grado 10 de latitud norte al 20 de latitud sur) en zonas de fuerte pluviosidad, higrometría elevada y temperatura media relativamente constante.

Se utilizan diversas especies***:

– **quina roja**, *C. pubescens* Vahl. (= *C. succirubra* Pavon). Es la especie oficial, originaria de Ecuador, especialmente robusta.

– **quina gris**, *C. officinalis* L. Inicialmente se encontró desde Colombia a Perú, esta especie aromática se puede utilizar en licoristería;

– **quina amarilla**, *C. calisaya* Weddell. Originaria de Perú y Bolivia, es bastante rica en alcaloides;

– **quina ledgeriana**. *C. ledgeriana*. Considerada por algunos autores como una variedad de la quina amarilla y por otros como quina amarilla (*C. calisaya* Wedd. =

* Parece ser que la corteza curó a la condesa de Chinchón, mujer del Virrey del Perú. Aunque la historia sea únicamente una leyenda, la condesa pasará a pesar de todo a la posteridad: Linneo le dedicará –olvidando desgraciadamente la h– el género *Cinchona*.

** Y al norte de la cadena, sobre las vertientes orientales de las Cordilleras centrales y occidentales.

*** Como lo hacen constar Verpoorte *et al.* (1988) la antigüedad del cultivo y la selección hacen difícil la distinción entre los principales cultivares de la actualidad.

C. calisaya Bar. *C. ledgeriana* Howard = *C. ledgeriana* [Howard] Bern. Moens ex Trimen = *C. officinalis* auct. mult.), es el cultivar que se explota para las necesidades de la producción de quinina;

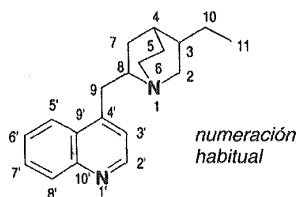
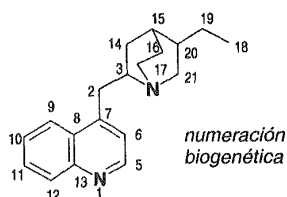
– **híbridos**, se pueden cultivar diversos híbridos.

La droga

Fuentes de la droga. La droga proviene exclusivamente de las quinas de cultivo. A lo largo de la segunda mitad del siglo XIX fue cuando los cultivos de quina se establecieron en la India y Java. Los primeros fueron con *C. succirubra* y *C. officinalis* y los segundos con *C. ledgeriana*: la riqueza en quinina de esta especie, originaria del norte de Bolivia, aseguró únicamente el rápido desarrollo de las plantaciones holandesas. En 1918, la producción de quinina estaba bajo el total control del «kina bureau» de Amsterdam. Los cambios geopolíticos inducidos por la segunda guerra mundial han llevado a profundas modificaciones en el mercado: aunque se cultiva todavía quina en Indonesia, el Zaire se ha convertido en el principal proveedor del mercado mundial, que se abastece también de otros países africanos (Burundi, Camerún, Kenia) y diversos países americanos (Perú, Bolivia, Ecuador). Las cortezas se obtienen golpeando y decortizando los árboles; la corteza se regenera parcialmente y, después de algunos años y varios decorticados, se arrancan los árboles.

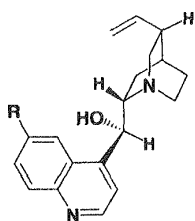
Características. La corteza del tronco y de las ramas de quina roja se presenta en fragmentos en forma de tubos (ramas) o cintas (tronco) de superficie externa gris parda, rugosa, con fisuras transversales, marcada por surcos longitudinales y frecuentemente acompañada por líquenes; la superficie interna es marrón rojiza oscura. Las superficies interna y externa de la corteza de la raíz son del mismo color que la superficie interna de la corteza del tallo. La fractura de la corteza de la raíz es fibrosa mientras que la de la corteza del tallo es corta en las capas exteriores y fibrosa en las interiores. El análisis microscópico pone de manifiesto la presencia, a nivel del parénquima liberiano, de fibras cuyas gruesas paredes se encuentran fuertemente estriadas y están recorridas por canaliculos infundibuliformes. En el polvo, estas fibras liberianas son fusiformes (600-700 (1.300) × 40-70 (90) µm), amarillas estriadas, canaliculadas. Células secretoras de gran tamaño (100-350 µm) se encuentran diseminadas en la parte interna del parénquima cortical de las cortezas del tronco y de las ramas; no se localizan en la corteza de las raíces.

Composición química. Las cortezas de las quinas son generalmente ricas en compuestos fenólicos. Así, las de *C. succirubra* contienen cinconafinas Ia-d (flavan-3-oles sustituidos por un ácido cafeico), cinconafinas IIa y IIb, (cinconafinas Ia (o b)-(4→8) epicatecol) y proantocianidoles dímeros (B-2, B-5, A-2) y trímeros (C-1). Contienen así mismo ácidos orgánicos (ácido quínico), saponósidos con genina triterpénica dicarboxílica y aceite esencial. Este último se encuentra en muy pequeña proporción en las muestras comerciales (0,005%); junto con α-terpineol, linalol, limoneno y otros terpenos, contiene un 11% de anhídrido 2-hexil-3-maleico.

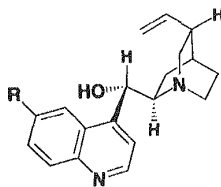


El contenido en alcaloides totales y en quinina varía según la especie: 3-7 [0,4]* (quina amarilla), 4,5-8,5 [1-3] (quina roja), 5-8 [2-7,5] (quina gris), 5-14 [3-13] (quina ledgeriana).

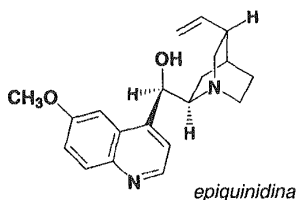
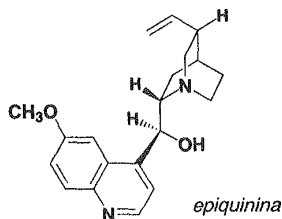
Los principales alcaloides de las cortezas poseen estructura quinoleínica: un núcleo quinoleínico, ocasionalmente sustituido en C-6'**, va unido por un carbono portador de un hidroxilo secundario, a un núcleo bicíclico: una quinuclidina. Los alcaloides mayoritarios son estereoisómeros, quinina y quinidina y sus homólogos demetoxilados en C-6': (-)-quinina y (-)-cinconidina (8*S*,9*R*), (+)-quinidina y (+)-cinconina (8*R*,9*S*). Tam-



R = OCH₃: (-)-quinina (8*S*, 9*R*)
R = H: (-)-cinconidina (8*S*, 9*R*)



R = OCH₃: (+)-quinidina (8*R*, 9*S*)
R = H: (+)-cinconina (8*R*, 9*S*)



* Cifras tomadas de París, R. -R. et Moyse, H. (1971). Précis de Matière Médicale, vol 3, pag. 341, Masson, París.

** La mayoría de las publicaciones sobre los alcaloides de las quinas emplean este tipo de numeración, es la que utilizamos aquí; los fitoquímicos emplean también la numeración biogénica (consultar el capítulo anterior); tiene la ventaja de ayudar a «visualizar» el origen biosintético (indólico) de estos alcaloides.

bién se conocen las epibases (inversión de la configuración en C-9), las hidrobases (reducción de la insaturación vinílica 10(11)) y las epihidrobases. Los carbonos asimétricos C-3 y C-4 poseen siempre la misma configuración (3R,4S). Junto a estos alcaloides quino-
leínicos se encuentran otros alcaloides minoritarios, de estructura indólica (ej.: cinconamina); estos derivados indólicos son ampliamente mayoritarios en las hojas de las quininas.

Propiedades físico-químicas de los alcaloides. La quinina origina dos series de sales, sales «básicas» y sales «neutras». Las sales «básicas» poseen de hecho reacción neutra en disolución: corresponden a la fórmula Q^{2+} , X^- (ácido monovalente) o $(Q^{2+})_2$, X^{2-} (ácido divalente) y son poco solubles en agua. Por su parte, las sales «neutras» poseen, en disolución, una reacción ácida: corresponden a la fórmula Q^{2+} , $2 X^-$ (ácido monovalente) o Q^{2+} , X^{2-} (ácido divalente) y son mucho más solubles en agua que las sales «básicas». Esta diferencia de solubilidad entre las dos series de sales se aprovecha para la extracción y purificación de la quinina.

Las disoluciones de quinina en ácidos oxigenados presentan fluorescencia azul intensa a la luz ultravioleta; esta fluorescencia desaparece por adición de ácido clorhídrico.

Reacciones coloreadas (antiguas pero a veces útiles). La quinina y la quinidina en disolución sulfúrica diluida se tratan con agua de bromo hasta la desaparición de la fluorescencia. La adición de amoníaco al medio, origina una coloración verde esmeralda extraíble con cloroformo (reacción de la taleoquinina); la de ferrocianuro potásico en medio alcalino da lugar a una coloración rojo violácea igualmente extraíble con cloroformo (reacción de la eritroquinina).

Ensayos. La droga se identifica por sus características morfológicas y por el estudio microscópico del polvo de la corteza. El estudio por CCF de un extracto clorofórmico en medio amoniacal permite la caracterización de los principales alcaloides: la placa, examinada a la luz UV después de ser pulverizada con ácido fórmico, se revela con yodoplatinato.

El ensayo propiamente dicho comprende la búsqueda de elementos extraños, la valoración de cenizas totales (<6%), la de cenizas insolubles en clorhídrico (<1%). La valoración de los alcaloides tipo quinina y tipo cinconina se efectúa midiendo la absorbancia a dos longitudes de onda diferentes (316 y 348 nm) de una disolución de clorhidratos de alcaloides totales. Esta última se obtiene según un protocolo clásico: extracción del polvo de la droga con HCl diluido en caliente, alcalinización (NaOH) y extracción de los alcaloides bases por $CHCl_3$; posteriormente se evapora el disolvente, el residuo se toma con etanol añadiendo HCl 0,1 N. La quina oficial debe contener como mínimo un 6,5% de alcaloides totales de los que al menos un 30% y como máximo un 60% están constituidos por alcaloides del tipo quinina.

Acción farmacológica

Quinina. Este alcaloide es sobre todo antimalárico. Es activo sobre las formas intra-eritrocitarias, hasta el estadio de trofozoito joven (*in vitro*, los trofozoitos viejos y los esquizontes son resistentes). Activa sobre el *Plasmodium vivax*, *falciparum*, *malariae* y *ovale*, es inactiva sobre los esporozoítos y las formas tisulares; su actividad sobre los gametocitos es prácticamente nula.

A nivel miocárdico la quinina, como la quinidina, pero en menor grado, disminuye la excitabilidad, la conductibilidad y la contractibilidad. La quinina es débilmente antipirética y analgésica, también débilmente curarizante a nivel de la placa motora.

Quinidina. Esta molécula, producida sobre todo por hemisíntesis a partir de la quinina, es un antifibrilante que los farmacólogos clasifican en la clase I, subclase Ia, es decir en la categoría de los «estabilizantes de membrana». Interviene directamente a nivel de las propiedades electrofisiológicas de las células cardíacas, deprime la corriente rápida de entrada de sodio, disminuye la excitabilidad celular, enlentece la repolarización, prolonga los periodos refractarios; disminuye el automatismo, deprime la contractibilidad y disminuye la velocidad de conducción auricular e intraventricular.

Empleos. La importancia del mercado de las quinas y de la quinina es difícil de cuantificar con precisión: entre 300 y 500 toneladas de quinina se extraen anualmente a partir de 5.000 a 10.000 toneladas de cortezas. Casi la mitad de la producción de las quinas se destina a la industria agroalimentaria y entre un 30-50% de la quinina producida se transforma en quinidina. La importación francesa de cortezas de quina se aproximó a las 1.100 toneladas en 1989; a esta cifra conviene añadir la de los productos transformados (quinina y sus sales).

Las formas galénicas de la quina se emplean solo esporádicamente y su utilización en homeopatía (China) no representa más que una escasa cantidad de cortezas: quinina y quinidina constituyen la parte esencial de los productos de las quinas que se utilizan actualmente en farmacia. De todas formas hay que señalar que la *Note Explicative* de 1998 permite la posibilidad de abordar la fabricación de fitomedicamentos a base de cortezas de quina. En el marco de un expediente de autorización de comercialización abreviado, estos medicamentos pueden reivindicar diversas indicaciones «tradicionales»: estimulantes del apetito*, facilitadores del aumento de peso y, por vía tópica, para trastornos y descamaciones del cuero cabelludo con caspa; clásicamente pueden utilizarse en estados febriles y gripales.

Quinina

Las indicaciones actuales de la quinina son:

1. El tratamiento de los accesos del paludismo (sobre todo en casos de quimiorresistencia a otros antipalúdicos) constituye la indicación actual de la quinina. Se propone así mismo —lo que es discutible— en la profilaxis de casos resistentes a otros antipalúdicos. La dosis usual para un tratamiento curativo en adultos es, *per os*, de 25 mg/kg o sea 1,5-2 g/día en 3 tomas durante al menos 3 días (5-6 días como media).

* El amargor de los «tónicos» se debe a la quinina o a los extractos de quina que frecuentemente forman parte de su formulación (concentración máxima: 70 mg/l).

En profilaxis, las dosis habituales raramente sobrepasan 0,5 g/día. En casos de acceso pernicioso se puede administrar una sal de quinina* en perfusión lenta.

Se encuentra contraindicada en casos de trastornos en la conducción auriculo-ventricular. La quinina puede inducir, cuando se utiliza a dosis elevadas, trastornos neurosensoriales (hipoacusia, zumbido de oídos, trastornos oculares), trastornos en la conducción intraventricular y auriculoventricular y manifestaciones digestivas. Como pasa a la leche en muy baja proporción, la quinina se puede administrar durante la lactancia pero, en el embarazo, se reserva únicamente para casos resistentes a la cloroquina. No debe asociarse con el astemizol y se recomienda vigilar la glucemia durante el tratamiento (riesgo de hiperglucemia consecuente con la administración por vía i.v.).

2. Tratamiento sintomático de afecciones febriles y/o dolorosas así como de los estados gripales. En este caso, las especialidades disponibles son siempre asociaciones con uno o más compuestos activos: ácido ascórbico, cafeína, alcanfor, codeína, eucaliptol, paracetamol, fenacetina, folcodina...

3. Otras utilizaciones farmacéuticas: un pequeño número de antiguas especialidades poseen diferentes indicaciones: trastornos funcionales del eretismo cardíaco, palpitaciones, angustia, algias precordiales... dichas especialidades asocian generalmente la quinina con papaverina, fenobarbital y extracto de espino blanco. Se comercializa también: clorhidrato de quinina con urea (esclerosis de las hemorroides, tratamiento de fisuras anales por vía submucosa local) y ascorbato de quinina asociado a vitaminas: propuesto para la deshabituación del tabaquismo (60-80 mg/día en cuatro tomas).

Se hará constar igualmente que la quinina se propone, asociada a la tiamina, en casos de calambres musculares (vía oral y rectal) lo que no parece estar desprovisto de riesgos (inducción de trombopenias).

Quinidina

Las diferentes sales de quinidina (sulfato y derivados de acción sostenida como el poligalacturonato y el arabogalactanosulfato, lista I) se prescriben para mantener el ritmo sinusal después de regularizar fibrilaciones auriculares, flúter, taquisistolias auriculares; también se encuentran indicadas en casos de extrasístoles auriculares y ventriculares así como en el tratamiento preventivo de taquicardias paroxísticas supraventriculares. La prescripción deberá tener en cuenta las contraindicaciones (taquicardias ventriculares, bloqueos auriculo-ventriculares, insuficiencia cardíaca no compensada, hipersensibilidad al alcaloide) y las interacciones medicamentosas que constituyen contraindicaciones (ritonavir, medicamentos que producen taquicardias ventriculares, antiarrítmicos o no: bepridil, amiodarona, sotalol, bretilio, disopiramida,

* También es posible, para esta indicación, recurrir a una mezcla de los principales alcaloides de las quininas.

vincamina, sultopride) o que deben utilizarse con precaución (alcalinizantes urinarios, digoxina, beta-bloqueantes, hipokaliemiantes, inductores enzimáticos). La posología la adapta el prescriptor a cada caso (0,7-1 g/día) después de la administración de una dosis de ensayo (que busca la hipersensibilidad) y tiene en cuenta las características propias de cada enfermo (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o hepática). Trastornos digestivos menores, trastornos del ritmo y de la conducción (extrasístoles, taquicardias ventriculares) y trastornos hematológicos son los principales efectos secundarios. Las sobredosificaciones masivas, caracterizadas por vértigos, trastornos sensoriales (fotofobia), trastornos respiratorios (apnea) y alteraciones graves del ECG imponen la hospitalización en medio especializado.

Derivados hemisintéticos:

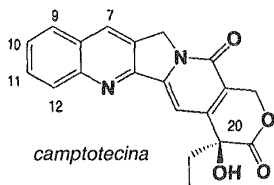
quinicina. Este alcaloide que se encuentra en pequeña proporción en las cortezas de quina, es un producto de oxidación de la quinina: la ruptura del ciclo quinuclidínico a nivel del enlace C-8, N-1 va acompañada por una oxidación a cetona del hidroxilo en C-9. Se propone en accidentes vasculares cerebrales (viquidil, DCI).

hidroquinidina. La molécula posee las mismas propiedades que la quinidina; es anticolinérgica y vasodilatadora arterial. Se utiliza para las mismas indicaciones y presenta las mismas contraindicaciones y precauciones de empleo; sus efectos indeseables son idénticos.

● CAMPTOTHECA ACUMINATA Decn., Nyssaceae

La planta, composición. El género *Camptotheca* es un género monotípico de la familia de las Nyssaceae, pequeña familia del orden de las Cornales (Rosidae). Las cortezas del tronco, las de las raíces y los frutos de este árbol del sudeste de la China contienen respectivamente 0,01, 0,02 y 0,03% de campotecina, cuya presencia se ha señalado también en una Icacinaceae (*Nothapodytes foetida* [Wight] Sleumer, raíces, 0,1%) y en una Rubiaceae (*Ophiorrhiza mungos* L.).

Esta lactama neutra (no reacciona con los reactivos generales de alcaloides y no forma sales estables) es especialmente insoluble en los disolvente habituales. La campotecina se caracteriza por la presencia de una cadena pirrol [3,4*b*]quinoleínica y,



a pesar de las apariencias, biogénicamente se encuentra relacionada con el grupo de los indoles: la estrictosidina y la estrictosamida (*i.e.* la lactama correspondiente) son los precursores: el paso indolquinoleína podría necesitar la intervención de una cetolactama macrocíclica con 10 átomos.

Acción farmacológica. La actividad citostática y antitumoral que posee la camptotecina ha llevado, en los años 70, a la realización de ensayos clínicos preliminares que fueron rápidamente interrumpidos debido a la toxicidad observada durante estos ensayos. Más tarde, la comprobación de la actividad de esta molécula sobre la topoisomerasa I (enzima implicado en la distorsión espacial del ADN, necesaria para su replicación y transcripción) ha inducido a continuar los trabajos de investigación, con vistas especialmente a la obtención de análogos sintéticos de menor toxicidad.

Diversos productos tienen interés y han sido o son objeto de investigaciones preclínicas y/o clínicas (se han comercializado dos recientemente):

- 9-amino 20(S)-camptotecina;
- 9-dimetilaminometil-10-hidroxi-20(S)-camptotecina, (topotecan);
- 7-etil-10-[4-(1-piperidin)-1-piperidino] carboniloxi-camptotecina, (irinotecan);
- 9-nitro-20(S)-camptotecina;
- derivados sustituidos en C-7 por un agrupamiento polar como el GL147211, etc.

Empleos. El irinotecan ha sido comercializado en Francia en 1996 con la siguiente indicación: tratamiento de 2ª línea de cánceres colorrectales metastásicos después de fracasar un tratamiento previo siguiendo modalidades validadas y habiendo incluido 5-fluorouracilo.

El irinotecan, metabolizado en el organismo en una molécula activa, ha dado lugar en ensayos realizados en hombre a un nivel de respuesta próximo al 25% con un periodo de supervivencia media de 12 meses en el cáncer de colon metastásico resistente al 5-fluorouracilo. La molécula es muy tóxica: neutropenia (en 3 pacientes de 4) y en más de un 80% de los pacientes, síndrome colinérgico agudo, náuseas, vómitos, diarrea retardada (en un 87% de los pacientes). Ésta, severa en la mitad de los casos, requiere ser tratada (loperamida); puede precisar la hospitalización del paciente en unidad de cuidados intensivos. La diarrea retardada y la neutropenia pueden comprometer el pronóstico vital.

El topotecan, aprobado por la FDA en mayo de 1996 se ha comercializado recientemente en Francia. Se encuentra indicado en el carcinoma metastásico de ovario después del fracaso de una o más líneas de quimioterapia. Su toxicidad (neutropenia, trombopenias severas) implica una vigilancia hematológica regular.

Los ensayos clínicos han demostrado los mejores niveles de respuesta en el caso de cánceres bronquiales con pequeñas células (39% en primera línea); el nivel de respuesta en otros tipos de tumores es menor (ej.: 14% en cánceres de ovario).

6. BIBLIOGRAFÍA

- Brossi, A. et Suffness, M., eds. (1990). The alkaloids - Antitumor bisindole alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.), vol. 37, Academic Press, San Diego.
- Cieri, U.R. (1998). Determination of Reserpine and Rescinnamine in *Rauwolfia serpentina* Powders and Tablets : Collaborative Study, *J. AOAC Int.*, **81**, 373-380.
- Clain, J., Peytavin, G., Gachot, B., Vachon, F. et Le Bras, J. (1997). Du bon usage thérapeutique de la quinine dans l'accès palustre à *P. falciparum* contracté en Afrique, *Bull. Soc. Path. Exp.*, **90**, 260-262.
- Douillard, J.Y. (1996). Utilisation de la vinorelbine (Navelbine®) dans le cancer bronchique non à petites cellules : actualités et perspectives, *Bull. Cancer*, **83**, 157-162.
- Kutney, J.P. (1990). Biosynthesis and Synthesis of Indole and Bisindole Alkaloids in Plant Cell Cultures : a Personal Overview, *Nat. Prod. Rep.*, **7**, 85-104.
- Levêque, D., Wihlm, J. et Jehl, F. (1996). Pharmacologie des *Catharanthus* alcaloïdes, *Bull. Cancer*, **83**, 176-186.
- Lévy, S. et Azoulay, S. (1994). Stories about Origin of Quinquina and Quinidine, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **5**, 635-636.
- Lounasmaa, M. et Tolvanen, A. (1992). Eburnamine - Vincamine alkaloids, in « The Alkaloids - Chemistry and Pharmacology », (Cordell, G.A., éd.), **42**, p. 1- 116, Academic Press, San Diego.
- Man-Son-Hing, M. et Wells, G. (1995). Meta-analysis of Efficacy of Quinine for Treatment of Nocturnal Leg Cramps in Elderly People, *Br. Med. J.*, **310**, 13-17.
- Molinari, H.H., Maisonneuve, I.M. et Glick, S.D. (1996). Ibogaine Neurotoxicity : A Reevaluation, *Brain Res.*, **737**, 255-262.
- Pierré, A., Atassi, G., Devissaguet, M. et Bisagni, E. (1997). Novel Olivacine and Ellipticine Derivatives : S-16020-2 and Related Compounds as Potential Antitumor Agents, *Drugs Fut.*, **22**, 53-59.
- Popik, P. et Skolnick, P. (1999). Pharmacology of Ibogaine and Ibogaine-related Alkaloids, in «The Alkaloids - Chemistry and Biology», (Cordell, G.A., éd.), **52**, 197-231, Academic Press, San Diego.
- Rapin, J.R. (1993). La vinburnine : propriétés pharmacologiques et indications thérapeutiques, *La Lettre du Pharmacologue*, **7**, 236-241.
- Rapin, J.R. (1994). La raubasine : propriétés pharmacologiques, *La Lettre du Pharmacologue*, **8**, 94-98.
- Robinson, C., Robinson, K. et Castañer, J. (1996). 9-Aminocamptothecin, *Drugs Fut.*, **21**, 881-889.
- Saxton, J.L. (1997). Recent Progress in the Chemistry of the Monoterpenoid Indole Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 559-590.
- Tillequin, F., Michel, S. et Seguin, E. (1993). Tryptamine Derived Indole Alkaloids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds », (Watemnan, P.G., éd.), p. 309-371, Academic Press, Londres.
- Wall, M.E. et Wani, M.C. (1996). Camptothecin and Taxol : from Discovery to Clinic, *J Ethnopharmacol.*, **51**, 239-254.
- Wang, H.K., Morris-Natschke, S.L. et Lee, K.H. (1997). Recent Advances in the Discovery and Development of Topoisomerase Inhibitors as Antitumor Agents, *Med. Res. Rev.*, **17**, 367-725.

alcaloides derivados del ácido antranílico

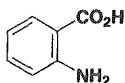
Quinoleínas, acridonas, quinazolininas

El ácido antranílico (que proviene de la aminación del ácido isocorísmico) es el origen de alcaloides variados: quinoleínas simples (escasas), 2- y 4-quinolonas simples y preniladas, furo- y piranoquinoleínas, acridonas simples y sus derivados prenilados, furo- y piranoacridinas, quinazolinonas, pirrolquinazolininas, etc.

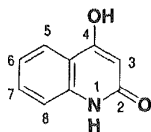
Es también precursor de las 1,4-benzoxazin-3-onas, metabolitos implicados en la resistencia de las Poaceae frente a depredadores (hongos, bacterias, insectos) y en sus efectos alelopáticos. También se puede citar que este ácido es el origen de benzodiazepinas pero estos compuestos, elaborados por ciertos hongos, no parecen encontrarse en vegetales superiores.

Biosíntesis. La condensación del ácido antranílico con una unidad acetato conduce a la 4-hidroxi-2-quinolinona; la prenilación de ésta en C-3 por el pirofosfato de dimetilalilo y posteriormente la ciclación sobre la función oxigenada en C-2 o C-4, da lugar lógicamente a una serie de compuestos: hidroxi-isopropildihidrofuroquinoleínas y derivados semejantes, furo- y piranoquinoleínas, lineales o angulares, derivadas de la quinolinona, etc. Seguramente las 2-alkil-4-hidroxiquinoleínas provienen de la condensación de una molécula de ácido antranílico y un acilCoA (o de su equivalente en el caso de los derivados 2-arilalquílicos).

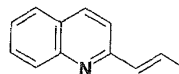
En el caso de las acridonas, el ácido antranílico (en forma de *N*-metilantroil-coenzima A) origina solo uno de los dos ciclos bencénicos, siendo elaborado el otro a partir de tres unidades acetato (*i.e.* de tres moléculas de malonil-coenzima A): se encuentran casi siempre 1,3-dioxigenadas. A menudo isopreniladas en C-2 y/o C-4, estas acridonas también se pueden dimerizar. El caso de las quinazolininas es un poco especial: normalmente es un aminoácido el que reacciona con el ácido antranílico para



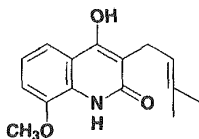
ácido
antranílico



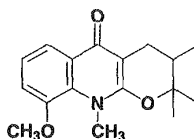
4-hidroxi-2-quinolinona



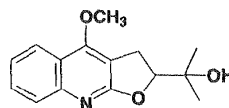
quimanina B



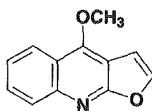
glicofilona



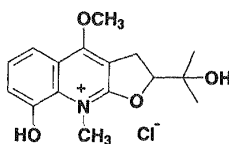
isobalfufrodina



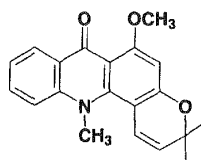
platidesmina



dictamnina



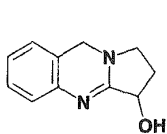
cloruro de pteleatinio



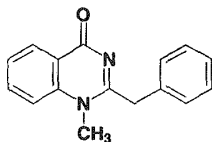
acronicina

formar los alcaloides (ej.: fenilalanina en el caso de la arborina, ornitina [o ácido aspártico] en el de la vasicina).

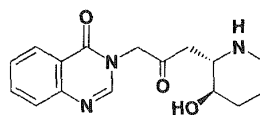
Distribución. La distribución de las quinoleínas es bastante restringida y se centra en la familia de las Rutaceae, tanto para las moléculas simples (*Eisenbeckia*, *Galipea*) como para las que incorporan un elemento isoprénico (*Choisya*, *Dictamnus*, *Haplophyllum*, *Ptelea*, *Zanthoxylum*, etc.). Las acridonas son también características de las Rutaceae. En cuanto a las quinazolininas existen en diversas familias: Acanthaceae (*Adhatoda*), Rutaceae (*Glycosmis*, *Zanthoxylum*), Scrophulariaceae (*Linaria*), Zygophyllaceae (*Peganum*), o incluso Araliaceae, Fabaceae, etc.



vasicina



arborina



febrifugina

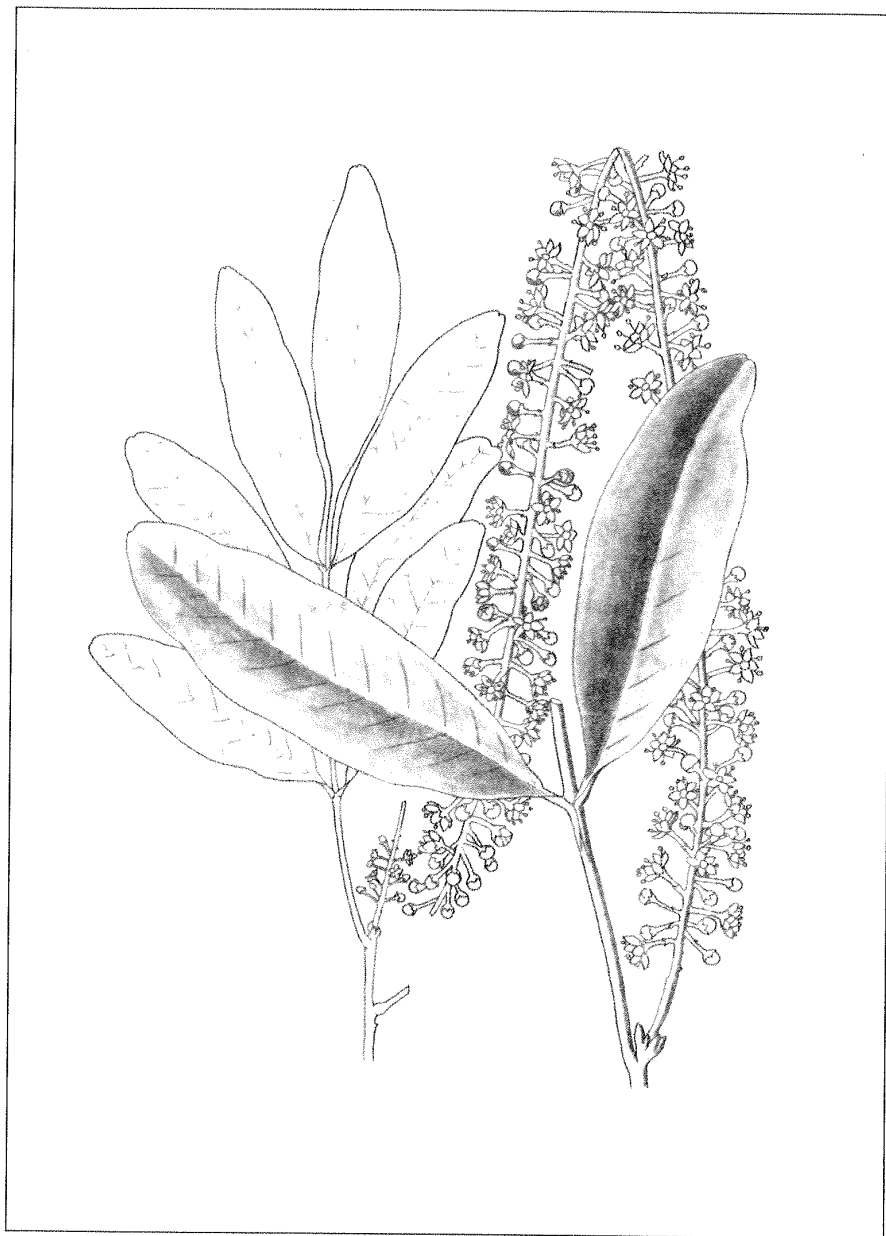
Propiedades. Aunque hasta el día de hoy se han identificado numerosos alcaloides quinoleínicos, su interés farmacológico es escaso. Ninguno de ellos se utiliza en la actualidad en clínica (en Europa).

Sobre las posibilidades farmacológicas de las quinoleínas, se pueden señalar las propiedades antimicrobianas de una droga tradicional de América del Norte, *Ptelea trifoliata* L.: se deben al cloruro de pteleatinio. Derivados semejantes son citotóxicos. Debe señalarse también que algunas quinoleínas simples (2-alquil y 2-arilquinoleínas) son leishmanicidas en ratón, que la acronicina (una acridona) posee propiedades antimitóticas y que furoquinoleínas como la eskimmianina o la dictamnina son fototóxicas, como las furocumarinas.

La actividad de las quinazolininas es también mal conocida: se sabe sin embargo que las propiedades antipiréticas de una droga considerada como antimalárica por la medicina china, *Dichroa febrifuga* Lour. (Saxifragaceae) se deben a una quinazolina-4-ona *N*₃-sustituida, la febrifugina.

BIBLIOGRAFÍA

- Gray, A.I. (1993). Quinoline Alkaloids related to Anthranilic Acid, in «Methods in Plant Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds», (Waterman, P.G., éd.), p. 271-308, Academic Press, Londres.
- Michael, J.P. (1997). Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 605-618.

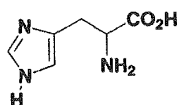


Pilocarpus pennatifolius Lemaire

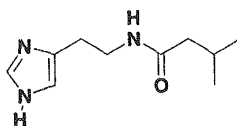
alcaloides derivados de la histidina

Imidazoles

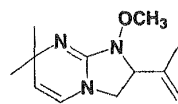
Aunque la histidina y la histamina son compuestos universales, los alcaloides que poseen un núcleo imidazólico son poco numerosos. Se encuentran en las Rutaceae: hojas de *Pilocarpus* de América del Sur, semillas de *Casimiroa edulis* Llave & Lex. (una especie de fruto comestible mexicano). Se encuentran también en las Cactaceae (*Mammillaria* [= *Dolicothele*]) o en las Fabaceae. En algunos casos el ciclo imidazólico se forma probablemente por un proceso diferente: por ejemplo el caso de la alcorneína (*Alchornea floribunda* Muell. Arg., Euphorbiaceae) que se puede considerar como un alcaloide «hemiterpénico».



histidina



dolicothelina



alcorneína

● JABORANDI, *Pilocarpus microphyllus* Stapf, Rutaceae

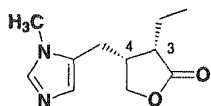
La 9ª edición de la Farmacopea francesa daba la descripción del jaborandi de Marañón y precisaba que «se encuentra también en el comercio *P. jaborandi* y *P. pennatifolius* [...] menos ricos en alcaloides». En 1982, Kaastra precisaba: «las fuentes del alcaloide son *P. microphyllus* y las especies cercanas, *P. trachylophus* y *P. jaborandi*». Las hojas de los arbustos espontáneos se recolectan únicamente durante la estación seca para

permitir su regeneración, pero esto es insuficiente para evitar la extinción de las especies explotadas. Seguidamente las hojas se desecan al sol y se clasifican en categorías comerciales. Desde hace una decena de años, se han implantado cultivos con irrigación en el estado de Mara  n, lo que asegura el 95% de la producción brasileña. El cultivo simultáneo de *Pilocarpus* con *Tagetes* (o con *Sesamum*) permite un control eficaz de los nematodos que constituyen el principal peligro para los cultivos de *Pilocarpus*. Las hojas se recolectan mecánicamente, se desecan y se llevan a instalaciones de extracción que aseguran, en Parna  ba, la producción de sales de pilocarpina.

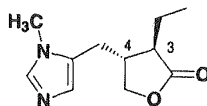
En América del Sur, el término jaborandi se utiliza para designar diversas drogas y sobre todo diversas especies de Rutaceae pertenecientes al género *Pilocarpus*:

- **jaborandi de Mara  n**, jaborandi de hojas pequeñas, *P. microphyllus* Stapf. Esta especie es un arbusto delgado con hojas imparipinnadas que cuentan normalmente con 7 folíolos de pequeño tamaño (2-5 × 1-2,5 cm). Los folíolos subsésiles (excepto el terminal) poseen un limbo asimétrico netamente escotado en su cima, con nerviación saliente en la cara superior, casi glabra. La droga es amarga y aromática, su masticación origina aumento de la salivación;
- **jaborandi de Pernambuco**, *P. jaborandi* Holmes. Los folíolos son grandes (4-12 × 2-4 cm), su nervio medio sobresale por la cara inferior;
- **jaborandi de Paraguay**, *P. pennatifolius* Lemaire. El limbo de los folíolos de color gris verdoso, con la base no asimétrica, posee una textura papirácea; es glabro (var. *pennatifolius*) o pubescente en la cara inferior (var. *pilosus* Castra). Las nerviaciones se anastomosan poco sobre los bordes del limbo;
- **jaborandi de Ceará**, *P. trachylophus* Holmes. Los folíolos son menores que los del *P. jaborandi*, su limbo es coriáceo y se encuentra recubierto, sobre todo por su cara inferior, por pelos curvados;
- **jaborandi de Guadalupe**, *P. racemosus* Vahl. cuyas subespecies y variedades son características de la zona del Caribe.

Composición química. El olor de la droga se debe a la presencia de 5 ml/kg de aceite esencial. El contenido en alcaloides totales está entre un 0,7-0,8%; el componente principal es la (3*S*, 4*R*)-(+)-pilocarpina. Esta molécula, lactónica, es frágil: en medio acuoso se hidroliza fácilmente originando ácido piloc  rpico y se isomeriza en



(3*S*, 4*R*)-(+)-pilocarpina



isopilocarpina

isopilocarpina (3R, 4R). La epimerización, muy rápida en medio alcalino, hace intervenir una forma enolato estabilizada por mesomería. Esta fragilidad de la molécula impone un método de extracción adaptado y realizado con rapidez (desengrasado en medio ácido, extracción en medio alcalino, cristalización (difícil) del nitrato de pilocarpina). La fragilidad complica así mismo los métodos de control y limita la conservación de las disoluciones (tanto la hidrólisis como la epimerización tienen como consecuencia la pérdida de la actividad farmacológica).

Acción farmacológica y empleos. La pilocarpina es parasimpaticomimética y provoca hipersecreción salivar, gástrica y sudoral; aumenta la motilidad intestinal, induce broncoconstricción y bradicardia. A nivel ocular, la pilocarpina provoca una contracción del esfínter del iris y miosis, lo que conduce a una apertura del ángulo irido-corneal interesante en casos de glaucoma de ángulo cerrado; la contracción del músculo ciliar que provoca así mismo, aumenta la facilidad de drenaje en caso de glaucoma de ángulo abierto. Al disminuir la resistencia al drenaje del humor acuoso, la pilocarpina disminuye netamente la presión intraocular.

Las hojas de jaborandi se utilizan para la extracción de pilocarpina. Ésta se emplea en forma de nitrato (colirios al 1, 2 y 3%) o de clorhidrato (colirios al 1, 2, 3 y 4%), aisladamente o asociada a fenilefrina. Las indicaciones habituales son el glaucoma crónico simple y la crisis aguda de glaucoma por cierre de ángulo y el diagnóstico de las causas de midriasis. La utilización en miopes necesita un examen previo de retina (riesgo de desprendimiento de retina). Efectos secundarios: la miosis inducida por instilación del colirio puede ser molesta; se puede observar así mismo un espasmo en la acomodación, cefaleas transitorias y aumento en la secreción lacrimal. Estos efectos secundarios explican que este alcaloide no sea generalmente prescrito en primer lugar. A lo largo de estos últimos años se han comercializado asociaciones de pilocarpina con un β -bloqueante -timolol o carteolol-. Estas asociaciones se encuentran especialmente indicadas en casos de hipertensión ocular y de glaucoma crónico de ángulo abierto; parece que son interesantes para una parte de los pacientes que no consiguen el equilibrio con una monoterapia clásica.

Se señalará también que la pilocarpina (15 mg/día, *per os*) se utiliza como sialagogo en el tratamiento de la sequedad bucal (por ejemplo, la consecuente a la radioterapia de cánceres bucofaríngeos).

BIBLIOGRAFÍA

- Kaastra, R.C. (1982). A Monograph of the Pilocarpinae (Rutaceae), Flora Neotropica n° 33, The New York Botanical Garden, New York.
- Pinheiro, C.U.B. (1997). Jaborandi (*Pilocarpus sp.*, Rutaceae) : A Wild Species and its Rapid Transformation into a Crop, *Econ. Bot.*, **51**, 49-58.
- Zimmerman, R.P., Mark, R.J., Tran, L.M. et Juillard, G.F. (1997). Concomitant Pilocarpine during Head and Neck Irradiation is Associated with Decreased Posttreatment Xerostomia, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **37**, 571-575.



Aconitum napellus L.

Alcaloides derivados del metabolismo terpénico

Alcaloides terpénicos

1. Alcaloides mono- y sesquiterpénicos	1038
nenúfares	1038
evónimo	1038
2. Alcaloides diterpénicos	1039
acónito	1040
otros acónitos	1043
3. Alcaloides triterpénicos	1044
4. Alcaloides esteroidícos	1044
A. Apocynaceae con alcaloides esteroidícos	1047
B. Liliaceae con alcaloides esteroidícos	1049
veratro (elébora blanco)	1049
otros veratros	1050
C. Solanaceae con alcaloides esteroidícos	1050
dulcamara (1051), hierba mora	1052
patata	1053
5. Bibliografía	1053

Numerosos alcaloides –como se muestra en capítulos anteriores– proceden de un origen biogénico mixto: este es el caso de los alcaloides indolmonoterpénicos (triptófano y secologanósido), así como el de las furoquinoleínas (ácido antranílico y pirofosfato de isopentenilo). En otros casos, el alcaloide no proviene del metabolismo de un aminoácido: de hecho es un terpenoide (mono-, sesqui-, o di- o triterpeno, esteroide) el que, tardíamente, incorpora un átomo de nitrógeno. Aunque su origen isoprenico ha llevado a ciertos autores a no ver en estos compuestos más que «pseudocalcaloides» (cf. generalidades, pág. 775), se les sigue considerando alcaloides.

1. ALCALOIDES MONO- Y SESQUITERPÉNICOS

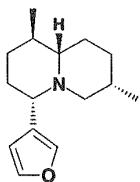
Las drogas con alcaloides monoterpénicos son poco numerosas y su interés farmacológico y medicinal es muy escaso. Antes de afirmar la existencia nativa de estas estructuras, es importante proceder a su extracción según un protocolo adaptado para evitar la formación de artefactos: la acción del amoníaco sobre un iridoide conduce fácilmente a estructuras nitrogenadas.

● NENÚFARES, *Nuphar luteum* (L.) Sibth. & Sm. *Nymphaea alba* L., Nymphaeaceae

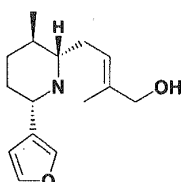
Las Nymphaeaceae de nuestras regiones son plantas acuáticas herbáceas rizomatosas, con hojas cordadas generalmente flotantes, con grandes flores solitarias que emergen, regulares, amarillas (*Nuphar*) o blancas (*Nymphaea*). El rizoma de estas especies contiene alcaloides sesquiterpénicos; la mayoría poseen una estructura quinolizidínica (desoxinufaridina, nufarolidina, nufacristina), algunos son piperidínicos (nufamina), otros son dímeros e incorporan un átomo de azufre (tiobinufaridina, 1- y 1'-epitiobinufaridina, derivados hidroxilados de la tiobinufaridina).

In vitro, la 6,6'-dihidroxitiobinufaridina inhibe el crecimiento de diversos hongos (*Histoplasma* sp., *Trichophyton* sp., *Blastomyces* sp., etc.).

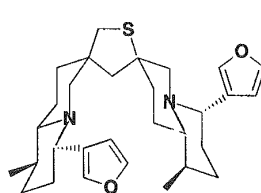
Las propiedades atribuidas a estas especies no parecen haber sido objeto de investigaciones farmacológicas ni de ensayos clínicos. A pesar de esto el rizoma de nenúfar amarillo puede formar parte de la composición de fitomedicamentos para uso tópico que reivindican las siguientes indicaciones: tradicionalmente utilizado en el tratamiento suavizante y antipruriginoso de afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de grietas, excoriaciones, cortaduras y contra las picaduras de insectos; en casos de eritema solar, de quemaduras superficiales poco extendidas y en eritemas de glúteos [Note Expl., 1998].



desoxinufaridina



nufamina



tiobinufaridina

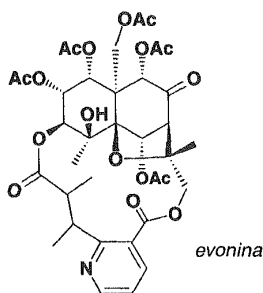
● EVÓNIMO (BONETERO), *Evonymus europaeus* L., Celastraceae

Este pequeño arbusto, común en los bosques, carece de interés medicinal pero debe reseñarse por sus frutos tóxicos, cápsulas muy características: los cuatro lóbulos de la

cápsula, rosas en su madurez, le han valido la denominación popular de «bonete de obispo». Sus semillas, amargas, están rodeadas por un arilo carnoso y coloreado. Contienen una pequeña (0,1%) cantidad de alcaloides y de heterósidos cardiotónicos, glucósidos de la digitoxigenina (evonósido, evobiósido, evonomósido). Los alcaloides son poliésteres de polioles sesquiterpénicos: la hidrólisis de la evonina origina cinco moléculas de ácido acético, un ácido piridínico dicarboxílico (ácido evónico) y un sesquiterpeno octahidroxilado, el evoninol.

Aunque no es raro que los frutos de evónimo atraigan a los niños, las intoxicaciones parecen ser excepcionales.

Este tipo de alcaloides no es raro en las Celastraceae: se encuentran en la cata (*Catha edulis*, pág. 873), así como en los géneros *Maythenus* y *Tripterygium*.

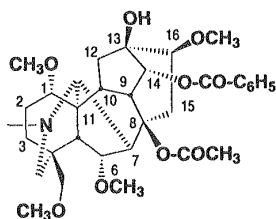


2. ALCALOIDES DITERPÉNICOS

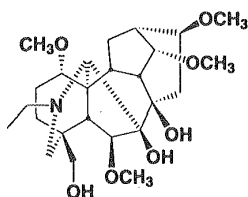
Las bases nitrogenadas diterpénicas que se conocen en la actualidad se aíslan, en su mayoría, de diversas Ranunculaceae (*Aconitum*, *Consolida*, *Delphinium*). También se han caracterizado esporádicamente en Rosaceae (*Spiraea*), Garryaceae y en Escalloniaceae (*Anopterus*). La mayoría de ellas se caracterizan por su gran toxicidad. Su estructura siempre es compleja y su esqueleto puede poseer 19 ó 20 átomos de carbono: se hablará de alcaloides *norditerpénicos* o de alcaloides *diterpénicos* respectivamente.

Los alcaloides *norditerpénicos* poseen una estructura compleja distinguiéndose normalmente el tipo aconitina (no sustituido en C-7, como la delfinidina), el tipo licoctonina (sustituido en C-7), el tipo piro-norditerpénico (8,15-dihidro) y el tipo lactona, en el cual el ciclo C se transforma en lactona por una secuencia de reacciones de tipo Baeyer-Villiger (ej.: heteratisina).

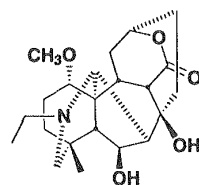
En el caso de los alcaloides diterpénicos *stricto sensu* (en C₂₀), existen tres posibilidades principales de formación de los ciclos según la posición del carbono sobre el que se sitúe el puente dicarbonado C-15-C-16 (tipos atisina, veatchina y delnudina) con los cuales se relacionan algunos subtipos (*denudatina*, *napelina*, *anopterina*, etc.). La biosíntesis de todos estos alcaloides es mal conocida: el mecanismo de introducción del átomo de nitrógeno (y el estadio en el cual se realiza) así como el origen del grupo *N*-etilo sigue siendo hipotético.



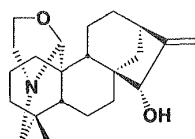
delphinina



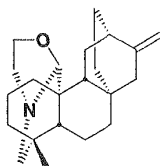
licoctonina



heteratisina



veatchina



atisina

Alcaloides diterpénicos:
ejemplos de estructuras

● ACÓNITO, *Aconitum napellus* L., Ranunculaceae

La monografía «raíz de acónito» ha figurado en la 9ª edición de la Farmacopea francesa hasta 1972 (se suprimió en 1984). La droga se utiliza para la obtención de la tintura, forma galénica que todavía se incluye muy frecuentemente en la formulación de especialidades farmacéuticas que se proponen en el tratamiento de diversas afecciones de vías respiratorias, especialmente para aliviar las toses secas.

La planta, la droga. El acónito es una planta herbácea vivaz con raíz tuberificada. El tallo, erguido, lleva hojas alternas fuertemente pennatisectas en 3-7 segmentos que se dividen a su vez en lóbulos estrechos. Las flores se agrupan en racimos. El cáliz se encuentra formado por 5 sépalos azul violáceo: el sépalo posterior muy característico por su forma de casco, rodea los sépalos laterales. Los pétalos son de tamaño reducido (cornículos nectaríferos y lengüetas). Esta especie es muy polimorfa: Flora Europea describe el complejo *napellus* e incluye, entre otros, *A. napellus* L., *A. firmum* Rchb., *A. compactum* Rchb., *A. nevadense* Uechtr. ex. Gayer.

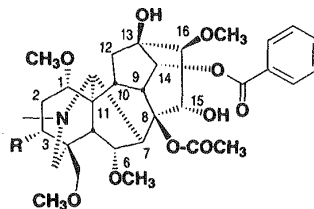
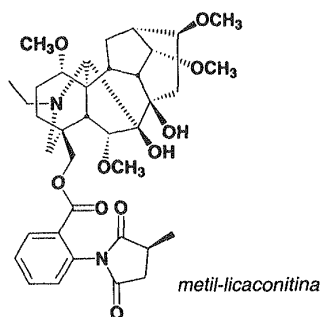
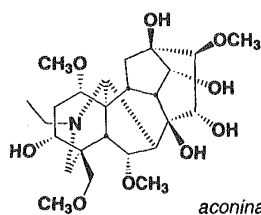
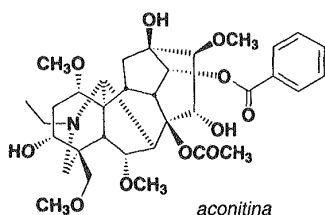
Aunque la especie se puede cultivar, las necesidades de la droga se cubren también por la recolección de la planta en sus lugares de origen: sobre todo en zonas montañosas del oeste de Europa hasta el Himalaya. Cuando se efectúa la recolección, es decir en el momento de la floración, generalmente hay dos raíces tuberificadas en la base del tallo: el tubérculo principal, portador del tallo —que se marchita conforme avanza la vegetación de la planta— y un tubérculo lateral de reemplazo que originará, al año siguiente, un tallo nuevo. Es este último el que se utiliza (Ph. fsa, 9ª ed.).

La raíz es napiforme, puntiaguda (5-8 × 2-3 cm) a veces coronada por un resto del tallo. Su superficie es marrón negruzca, estriada longitudinalmente; su fractura es neta,

blanquecina. La droga es inodora, de sabor dulce y después acre, acompañado de una sensación de hormigueo y entumecimiento de la lengua.

Composición química. La raíz de acónito, rica en glúcidos (50-60%, sobre todo en almidón), contiene entre 0,5-1,5% de alcaloides. El alcaloide principal es la aconitina. Este alcaloide éster de estructura compleja es un diéster: es el derivado acetilado y benzoilado de una alcamina *norditerpénica* pentahidroxilada, la aconina. Junto a la aconitina se han caracterizado pequeñas cantidades de compuestos de estructura parecida: hipaconitina, jesaconitina, pseudoaconitina, licaconitina, neopelina, napelina, neolina.

La calidad de la materia prima es muy variable: probablemente existen quimiotipos. La época de recolección, las condiciones de desecado y de conservación pueden ser así mismo el origen de variaciones cualitativas y cuantitativas.



R = H: hipaconitina
R = OH: mesaconitina

Ensayos. La 9ª edición de la Farmacopea francesa describe las características morfológicas y microscópicas de la droga, lo que permite identificarla y desechar las falsificaciones con acónitos más tóxicos (*A. balfourii* Stapf, *A. deinorrhizum* Stapf, *A. spicatum* Stapf, *A. laciniatum* Stapf). Como ensayo, la monografía señala el análisis por CCF de una tintura, la determinación de la toxicidad aguda en ratón y la valoración de alcaloides totales (acidimetría de retroceso, contenido mínimo: 0,5%).

Acción farmacológica y empleos. La aconitina excita y posteriormente paraliza tanto las terminaciones nerviosas periféricas como los centros bulbares. Induce disminución del ritmo respiratorio y disociación auriculo-ventricular. Su actividad es seme-

jante a las de otras neurotoxinas (grayanotoxina I, batracotoxina) que actúan a nivel de los canales de sodio e impiden la repolarización.

Los acónitos son uno de los géneros que han sido más empleados en la preparación de venenos de flechas, tanto en Oriente como en Occidente y desde hace al menos tres milenios. La denominación de ciertas especies (acónito mata lobos, *A. vulparia*, *A. lycoctonum*, o también *wolfsbane* de los anglosajones) recuerda el uso que se hacía en la eliminación de animales salvajes: lobos, zorros, osos y también roedores. Los autores latinos relatan la utilización de la droga con fines menos confesables: constituía un medio eficaz para eliminar personas indeseables (todavía lo es a veces: entre 1980 y 1984, se han registrado 25 asesinatos con acónito en la provincia de Sichuan [República Popular China]). El empleo con fines medicinales es así mismo muy antiguo en la India o en China y, un poco más tardío, en Occidente.

Empleos en occidente. La tintura de acónito es la forma habitual de empleo de esta droga. Como «anticongestivo», forma parte de la formulación de especialidades –generalmente jarabes– propuestas en casos de tos seca, improductiva. Sus asociaciones son múltiples, tanto con otras formas galénicas (agua destilada de laurel cerezo, jarabe de Desessartz, de eucalipto o de Tolú, tintura de grindelia, o de polígala, etc.) como con compuestos químicamente definidos: bromoformo, codeína, canfosulfonato sódico, eucaliptol, sulfoguaiacol, etc. Aunque la aconitina, extraída a partir de la droga, no se utiliza prácticamente en la actualidad (neuralgias faciales: gránulos de 0,1 mg), el *Aconitum* es una droga muy empleada en homeopatía.

Empleos en oriente. La medicina china recurre a menudo a los acónitos a los que atribuye propiedades antirreumáticas y analgésicas, anestésicas y antineurálgicas. Utiliza sobre todo: 1° el *chuanwu*, raíz desecada de *Aconitum carmichaeli* Debx.; 2° el *caowu*, raíz desecada de *Aconitum kusnezoffi* Rchb.; 3° el *zhichuanwu* y el *zhicaowu*, raíces «preparadas» de estas dos especies; 4° el *fuzi*, raíces laterales de *A. carmichaeli*. Todas estas especies contienen alcaloides diterpénicos: aconitina, mesaconitina e hipaconitina, etc., variando el alcaloide mayoritario según la especie considerada. Todas estas drogas, inscritas en la Farmacopea de la República Popular China, se prescriben, *después de su preparación*, en forma de mezclas para decocciones con las siguientes indicaciones: reumatismo, artritis, dolores post-traumáticos, fracturas, hemiplejias.

La «preparación» de las raíces consiste en sumergirlas en agua y posteriormente cocerlas durante 4 a 6 horas o tratarlas con vapor durante 6 a 8 horas. Únicamente las raíces preparadas se pueden utilizar. La preparación de acónitos es una práctica habitual en medicinas orientales e hindúes. Así, en Japón, el proceso de tratamiento es del mismo tipo: el acónito preparado (el *kako-bushi-matsu*) se obtiene introduciendo raíces en autoclave a 110°C, durante 40 minutos. Se forman compuestos 15-ceto-piro, mucho menos tóxicos. En la India, los tubérculos de acónito (*A. ferox* Wall. ex Ser.) tradicionalmente se someten a maceración en orina de vaca y a la luz del sol durante tres días; la orina se renueva cada día. Este tratamiento reduce en un 60% la cantidad de alcaloides.

La preparación de los acónitos provoca la hidrólisis parcial de los compuestos originarios, lo que disminuye en gran medida su toxicidad: la DL_{50} de la aconitina es de 0,12 mg/kg (ratón, vía i.v.) mientras que en las mismas condiciones, la de la benzoilaconina es de 23 mg/kg y la de la aconina de 120 mg/kg.

El *fuzi* ejerce una acción cardiotónica (inotropo positiva) que no desaparece al hidrolizarse la aconitina; esta actividad aprovechada por los médicos chinos se debe a una 1-bencilisoquinolefina trifenólica, la higenamina. Esta molécula, sintetizada, posee efectivamente estas propiedades.

El acónito: una planta tóxica. El acónito es una de las plantas más tóxicas: 25 µg/kg (i.v.) provocan en rata contracciones ventriculares a un 100% de los animales con una tasa de mortandad del 90%. *Per os*, 2-4 g de raíces de aconito, 5 ml de tintura o 3 mg de aconitina son mortales para el hombre. Aunque los accidentes en Europa tienen carácter excepcional, son más frecuentes en Asia, debido al empleo que se hace de los acónitos en medicina (dosis no respetadas, acónitos no o mal preparados). Estas intoxicaciones se producen así mismo en las comunidades de emigrantes situadas en grandes metrópolis occidentales.

A dosis tóxica, el intoxicado sufre una sensación de hormigueo en labios, lengua, garganta y posteriormente en la cara y miembros. Angustia, miastenia, embotamiento y náuseas, van acompañados de una alteración del ritmo cardíaco que puede evolucionar a fibrilación ventricular irreversible. No existe antídoto específico: después de una posible desintoxicación digestiva, se intenta normalizar la situación por administración de antiarrítmicos.

Otros acónitos

Numerosas especies del género *Aconitum* contienen alcaloides diterpénicos. Algunas poseen gran toxicidad por lo que deben ser conocidas: es el caso del acónito mata lobos, *A. vulparia* Rchb. (= *A. lycoctonum* auct.), especie de flores amarillas con sépalos en forma de casco 3 veces más alto que ancho y de raíz no tuberizada, frecuente en zonas montañosas y que contiene un derivado de la licoctonina, la licaconitina. También es el caso de numerosas especies originarias de la India o del este de Asia. La Farmacopea ha inscrito este tipo de plantas en la lista de las «plantas medicinales cuya evaluación de la relación beneficio/riesgo es negativa para una utilización tradicional en preparación magistral» (10ª edición, IV.7.B).

Algunas especies por el contrario no contienen más que alcalinas y son por tanto mucho menos tóxicas que la especie oficial (ej.: *A. anthora* L., pequeña especie indígena de flores amarillas).

Otras Ranunculaceae con alcaloides diterpénicos

- **Espuelas de caballero** *Consolida regalis* S. F. Gray
(= *Delphinium consolida* L.) y otras especies

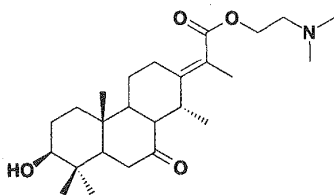
Estas plantas ornamentales (pie de alondra) son todas potencialmente tóxicas. Igual ocurre con la estafisagria (*D. staphysagria* L.) cuyas semillas se empleaban todavía a

principios del siglo XX por las propiedades parasiticidas externas de sus decocciones (hierba de las pulgas, utilizada durante más de dos milenios).

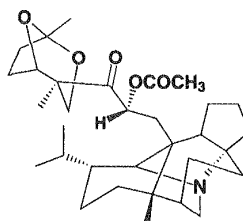
Uno de los alcaloides frecuentes en los *Delphinium*, la metil-licaconitina, es curarizante, bloqueando la conducción colinérgica a nivel postsináptico. En América del Norte, los *Delphinium* causan pérdidas en los ganados de manera habitual.

Otras plantas con alcaloides diterpénicos

A título informativo, puede reseñarse en este apartado que la toxicidad de los *Erythrophleum* (Caesalpiniaceae) se debe a diterpenos nitrogenados. Estas moléculas (casaína y compuestos relacionados) son ésteres de aminoetanoles (ej.: *N*-metil-etanolamina) y de ácidos diterpénicos tricíclicos (casanos). Estas plantas son conocidas tanto por la toxicidad de sus hojas para el ganado (*E. chlorostachys* [F. Muell.] Baill., Australia) como por la de las cortezas de su tronco, tradicionalmente empleadas como veneno de guerra y ordalías (*E. suaveolens* [Guill. & Perr.] Brenan y otras especies del género, África tropical). Estos diterpenos nitrogenados son cardiotoxicos de tipo digitálico; su toxicidad desaparece por saponificación.



casaina



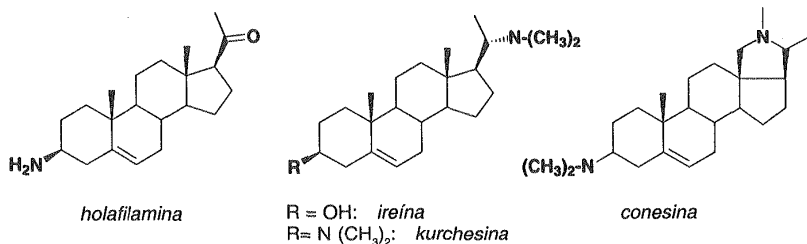
dafnifilina

3. ALCALOIDES TRITERPÉNICOS

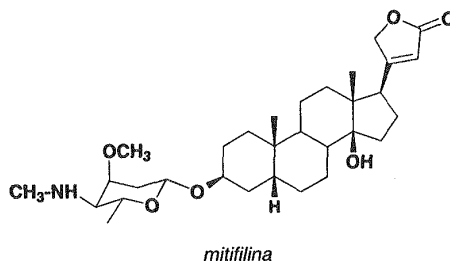
Son muy raros: la dafnifilina y alcaloides relacionados (yuzurimina) parecen ser las únicas moléculas conocidas de este grupo. Han sido aisladas de especies asiáticas del género *Daphniphyllum* clasificado por algunos autores en la familia de las Euphorbiaceae y por otros en la, monogenérica, de las Daphniphyllaceae.

4. ALCALOIDES ESTEROÍDICOS

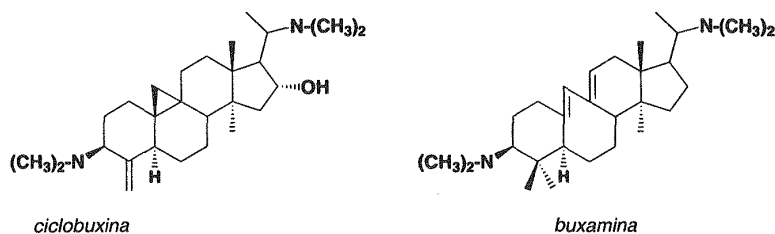
Es posible clasificar, de forma simple (pero arbitraria), los alcaloides esteroídicos en tres grupos según deriven de un esqueleto con 21, 24 ó 27 átomos de carbono (sabiendo que no se contemplan aquí los alcaloides esteroídicos que existen en animales como los de las *Salamandra* y *Phyllobates*).



• Los alcaloides en C_{21} son derivados del pregnano y poseen un sustituyente nitrogenado en C-3, en C-20 o en ambas posiciones. El nitrógeno puede ser extracíclico con un sustituyente aminado en C-3 y/o en C-20: holafilamina, ireína, kurchesina, o intracíclico (con sustituyente aminado en C-20: conesina). Aunque estos alcaloides son característicos de las Apocynaceae–Apocynoideae (*Funtumia*, *Holarrhena*, *Kibatalia*, *Malouetia*), existen también en las Buxaceae (*Pachysandra*) aunque en este caso el carbono C-4 se encuentra sustituido (OH , $=\text{O}$). También se conocen derivados de tipo digitoxigenina eterificados en C-3 por una 2,6-didesoxihexosa aminometilada en C-5 (mitifilina).



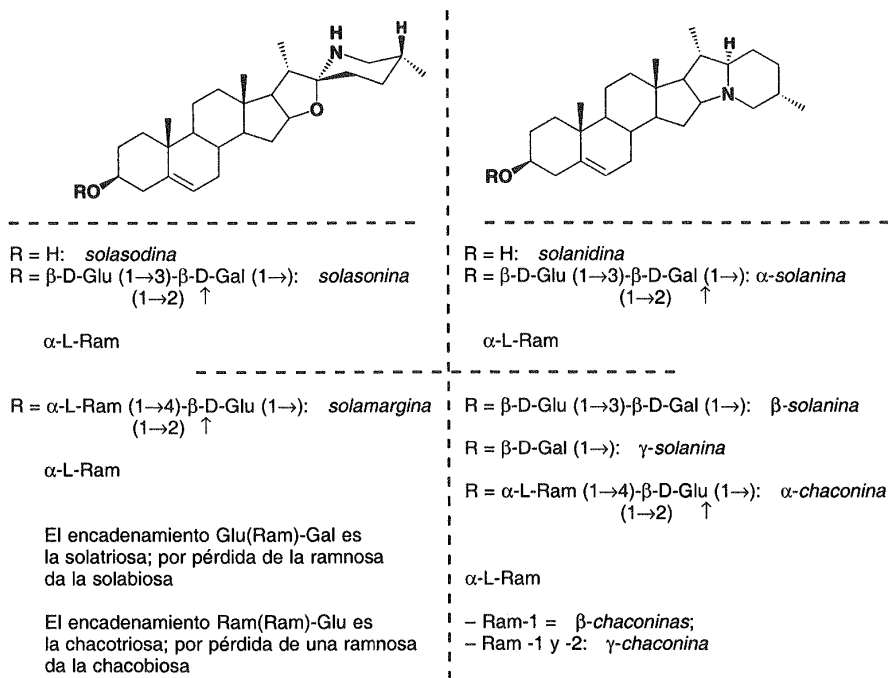
• Los alcaloides en C_{24} , derivados directamente del cicloartenol, son específicos de la familia de las Buxaceae. Aminados en C-3 y C-20, pueden conservar el esqueleto inicial (cicloartano), o poseer un ciclo con siete carbonos procedente de la ruptura del

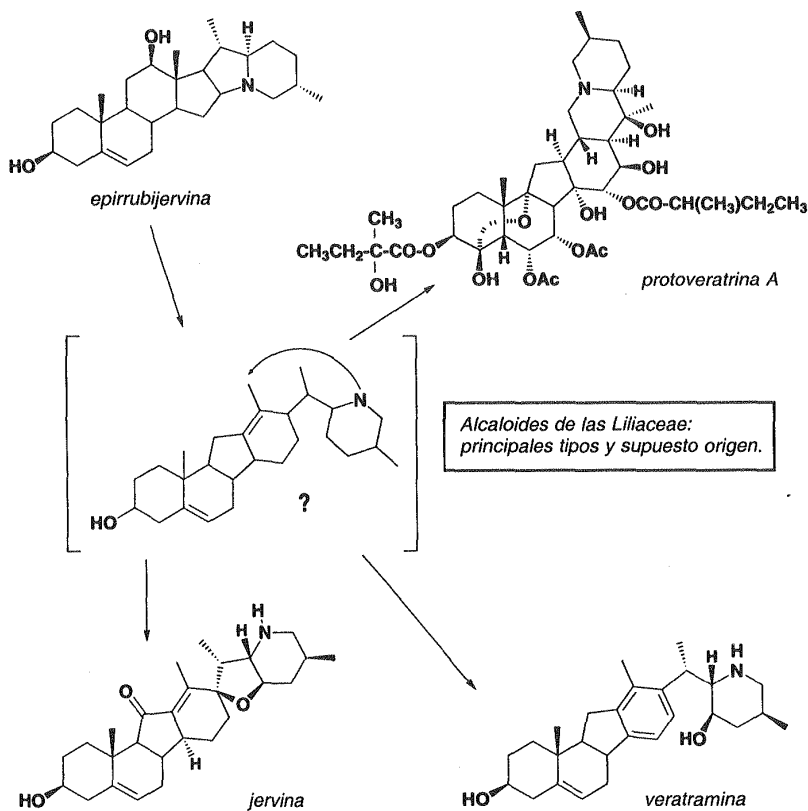


ciclopropano en 9, 10. Por este motivo se distinguen dos grupos de compuestos, los derivados del 9 β , 19-ciclo-4,4,14 α -trimetil-5 α -pregnano y los del *abeo*-9(9 \rightarrow 19)-4,4,14 α -trimetil-5 α -pregnano. Las principales variaciones estructurales son la ocasional oxidación de uno de los metilos en C-4 –que puede ser eliminado–, la presencia de insaturaciones y la oxidación de la molécula en posiciones diversas (ej.: en C-15). El metilo en C-4 puede conducir a la formación de un exometileno.

• Los alcaloides en C₂₇ se encuentran en Solanaceae y Liliaceae. En el caso de la familia de las Solanaceae se trata de esteroides verdaderos, derivados nitrogenados del 22*R*, 25*S*-solanidano como la solanina o la chaconina (que son glicósidos de la solanidina) o del espirosolano que puede ser (22*R*, 25*R*) –este es el caso de la solasonina y de la solamargina (glicósidos de la solasodina)–, o bien (22*S*, 25*S*) como es el caso de la tomatina o de la sisunina (glicósidos de la tomatidina). En todos los casos el metilo en C-25 es ecuatorial. Estos alcaloides existen en las plantas, en forma de heterósidos y están estrechamente relacionados tanto estructural como biogenéticamente con saponósidos de genina esterófica compartiendo con ellos gran número de propiedades físico-químicas y biológicas.

En el caso de la familia de las Liliaceae, el esqueleto en C₂₇ sufre, además de la aminación y ciclación de la cadena lateral (tipo solanidano, ej.: rubijervina, epirrubijervina), un reagrupamiento de sus ciclos para formar un C-*nor*-D-*homo*-esteroide, es decir





que el ciclo C pierde un carbono que es ganado por el ciclo D: este reagrupamiento implica la eliminación de un grupo que parte de C-12 y la migración 1,2 del enlace 13,14 (Wagner-Meerwein). La ruptura de la indolizidina en α del nitrógeno conduce seguidamente a la formación de compuestos como la veratramina o jervina (ver esquema anterior). Una reciclación que implica al nitrógeno piperidínico y al carbono inicialmente C-18 (*i.e.* el metilo angular) podría explicar la formación de alcaloides hexacíclicos como la protoveratrina.

A. Apocynaceae con alcaloides esteroídicos

No poseen en la actualidad ningún interés, al menos en Francia. Se utilizó durante un tiempo el bromhidrato de conesina, como tóxico frente a protozoarios. La conesina es uno de los principales alcaloides de las cortezas del tronco de una especie asiática,



***Veratrum album* L.**

el *kurchi* (*Holarrhena pubescens* Wall. ex G. Don) y de una especie africana, el *séoulou* (*H. floribunda* [G. Don] T. Durand. & Schinz.).

B. Liliaceae con alcaloides esteroídicos

● VERATRO, (elébore blanco), *Veratrum album* L.

La planta, la droga. Vivaz por su rizoma, el veratro blanco (llamado de Europa, también llamado elébore blanco o vedegambre) es una planta herbácea, robusta, de las regiones montañosas de Europa y de Asia septentrional. Las hojas son alternas, lineales, envainantes, ovales y su limbo con pliegues está recorrido por nerviaciones paralelas y convergentes en la cima. Las flores con periantio blanquecino en el interior y verduzco en el exterior (o verduzco en las dos caras) se encuentran reunidas en panícula. El fruto es una cápsula.

El rizoma de veratro, corto, marrón oscuro —que es realmente (*vere*) negro (*ater*)—, está por completo rodeado por raíces tortuosas de color marrón leonado a marrón negruzco. Puede confundirse a veces con el rizoma y raíces de valeriana: como el veratro ya no se utiliza, ha desaparecido este riesgo.

Composición química. Los alcaloides totales del rizoma (1,5%) constituyen una mezcla compleja de alcaloides esteroídicos que son casi todos C-*nor*-D-*homo*-esteroides. Pueden clasificarse en dos grupos:

- alcaloides del grupo jer-veratrum que contienen de 1 a 4 átomos de oxígeno y se encuentran generalmente al estado de alcalinas libres o de monoglucósidos: jervina, rubijervina, veratramina y sus glucósidos correspondientes;
- bases del grupo ce-veratrum. Fuertemente oxigenadas (su estructura posee de 7 a 9 átomos de oxígeno), se encuentran en la planta al estado de ésteres: protoveratrininas A y B.

Acción farmacológica. Los alcaloides del veratro, muy tóxicos en animales de sangre fría*, aumentan la permeabilidad del canal rápido de sodio a nivel de las membranas de células excitables, lo que produce la aparición de descargas repetitivas después de una estimulación única. Las terminaciones de las fibras vagales aferentes a nivel del seno coronario y del ventrículo izquierdo son las más sensibles a la despolarización: su estimulación produce, por un mecanismo reflejo, un aumento del

* Antiguamente se utilizaba el polvo de veratro como parasiticida externo. Se puede hacer notar por otra parte que idéntica utilización se hacía de otra Liliaceae que contiene alcaloides esteroídicos de estructura parecida (cevadina, veratridina): la cebadilla (*Schoenocaulon officinale* A. Gray), especie originaria de América (México, Venezuela) es especialmente tóxica y se encuentra inscrita por ello en la lista de las plantas medicinales cuyo balance beneficio/riesgo es negativo para que sea posible su utilización tradicional en formulaciones magistrales. Estas drogas se utilizaban mezcladas con semillas de estafisagria y hojas de tabaco (polvo de los capuchinos).

tono parasimpático que se traduce por bradicardia e hipotensión severa. La estimulación de los barorreceptores del seno carotídeo y de los centros vasomotores aumenta el efecto hipotensor. Los alcaloides del veratro son así mismo eméticos y dosis elevadas poseen un efecto directo (tóxico) a nivel del miocardio.

Toxicidad. Antiguamente utilizada para tratar la hipertensión arterial, la toxemia gravídica y la insuficiencia cardiaca, la droga se ha abandonado totalmente en la actualidad. Debe conocerse su toxicidad, aunque las intoxicaciones que ocasiona son de carácter excepcional. El origen de la intoxicación es casi siempre el consumo de un vino artesanal de genciana: entre estas dos especies la confusión es frecuente ya que comparten el mismo hábitat.

La intoxicación se traduce rápidamente en un entumecimiento de las extremidades, sensación de malestar y síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolores abdominales). Seguidamente aparecen los síntomas cardiológicos: bradicardia, hipotensión severa y, si la intoxicación es masiva, trastornos en el ritmo cardiaco que se observan en el ECG. La administración de atropina consigue que remita la sintomatología.

● OTROS VERATROS

Al no tratarse de una planta indígena señalaremos, únicamente a título de información, las propiedades teratogénicas de la ciclopamina y de alcaloides semejantes que se encuentran en el veratro de las Montañas rocosas (*V. californicum* Durand): originan malformaciones craneofaciales en corderos (sobre todo ciclopía). Se puede señalar también que los órganos subterráneos del eléboro verde norteamericano (*Veratrum viride* Aiton) son demasiado tóxicos para poderse utilizar como hipotensores (lo fueron y su rizoma estuvo inscrito en la Farmacopea de los Estados Unidos).

Los veratros no son las únicas Liliaceae que deben su toxicidad a alcaloides esteroídicos: las *Zigadenus* de América del Norte provocan accidentes que se traducen por una sintomatología idéntica a la que resulta de la ingestión de raíces de veratro.

C. Solanaceae con alcaloides esteroídicos (ver también pág. 679)

Los alcaloides esteroídicos de las Solanaceae están incluidos en dos grupos, el del solanidano—caracterizado por un encadenamiento indolizidínico— y el del espirosolano en los cuales el nitrógeno está incluido en un encadenamiento oxoazaespirodecano lo que justifica que algunos autores los consideren como «saponósidos nitrogenados». Como estos últimos, los alcaloides esteroídicos también pueden encontrarse en forma de heterósidos cuya parte osídica es generalmente un oligósido: triósido (solatriosa, chacotriosa) o tetrósido (comertetraosa, licotetraosa).

Biosintéticamente, proceden del metabolismo del colesterol: el aislamiento de estructuras colestánicas oxidadas en C-22 y C-26 y de derivados piperidínicos hidroxilados en C-16 β (ej.: etiolina, teinemina) permite reconstituir las probables etapas de la formación de los dos tipos, solanidano y espirosolano; el nitrógeno probablemente es

aportado por transaminación de un 26-hidroxicolesterol con un aminoácido (arginina). La formación de la piperidina implica una oxidación previa del amino-26-colesterol sobre el carbono C-2. En el caso de los oxozaespirodecanos, se señalará que son posibles las dos configuraciones para el carbono C-22: tomatididenol y solasodina, tomatidina y soladulcidina. Es posible que el grupo espiro sea el resultado de la adición nucleofílica de un hidroxilo en C-16 sobre la imina (o el iminium) que procede de la oxidación de la amina secundaria piperidínica.

Los glucoalcaloides son hidrosolubles y, al igual que los saponósidos son tensoactivos. Menos sensibles que los alcaloides verdaderos a la acción precipitante de los reactivos generales (Dragendorff, Mayer), pueden caracterizarse por CCF con reactivos como el tricloruro de antimonio, la vainillina clorhídrica o el anisaldehído en medio sulfúrico. Se pueden extraer en disolución acuosa ácida y se precipitan con amoníaco, cristalizando (difícilmente) en alcohol.

Biológicamente, los glicoalcaloides esteroídicos producen alteraciones en las membranas celulares, sin duda porque reaccionan con los esteroides de membrana (al igual que los saponósidos). A distintos grados, estas moléculas son inhibidores de las colinesterasas pero experiencias realizadas en rata y hámster no han permitido relacionar esta actividad con los síntomas producidos por la intoxicación: los efectos tóxicos observados en animal son únicamente la consecuencia de las alteraciones patológicas observadas a nivel intestinal. Biológicamente, parece ser que los glicoalcaloides esteroídicos participan, entre otras funciones, en la defensa de las plantas que los elaboran contra diversos depredadores (helminths, insectos) y agentes patógenos (hongos fitopatógenos). Su actividad en parte es la consecuencia de su tensoactividad sobre las membranas celulares.

Potencialmente son molusquicidas e insecticidas y, para algunos autores, citotóxicos. Los alcaloides de las Solanaceae no se utilizan en terapéutica*. Se deben conocer por su posible toxicidad: existe un riesgo (relativo) como consecuencia de la ingestión de diversas *Solanum* indígenas, así como un riesgo menor debido al consumo —en determinadas condiciones— de patatas.

● DULCAMARA, *Solanum dulcamara* L.

Esta especie, cuyo tallo ha sido considerado mucho tiempo por la medicina popular como diurético y «depurativo», es muy común en nuestras regiones. Es una planta herbácea trepadora con hojas dimorfas: enteras o trilobadas según su posición en el tallo. Se identifica con facilidad por sus flores, con estambres salientes en tubo, cuyos cinco pétalos violetas están moteados de amarillo en su base, así como por sus frutos, pequeñas bayas rojas reunidas en racimos. Además de que existen algunas razas quí-

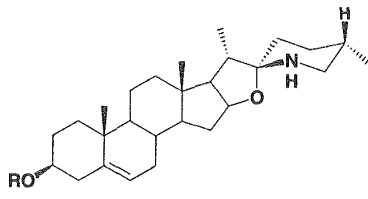
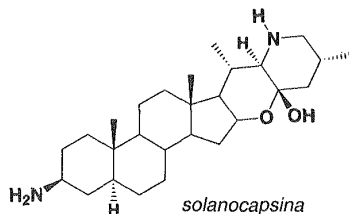
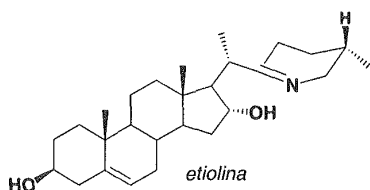
* En Francia. En Australia, la mezcla de los glicósidos de la solasodina se encuentra disponible en preparaciones de uso tópico utilizadas en el tratamiento de queratosis cutáneas solares y en afecciones cutáneas cancerígenas. Cf. Cham, B.E., Daunter, B. y Evans, R.A. (1991). Topical Treatment of Malignant and Pre-Malignant Skin Lesion by Very Low Concentration of a Standard Mixture (BEC) of Solasodine Glycosides, *Cancer Lett.*, **59**, 183-192.

micas en *S. dulcamara* (con heterósidos de la soladulcidina [al este de Europa], del tomatidenol [en el oeste de Europa] o de la solasodina [escasos]), el contenido en alcaloides varía en función del órgano: es máximo en el fruto verde (hasta el 0,65% de la masa desecada) y llega a ser muy bajo en el fruto maduro, como se observa también normalmente en otras especies de la familia (tomate, berenjena, etc.). Se constata así mismo la presencia en la droga de saponósidos bidesmósidos de un furostanol, la protoyamogenina (solayamacinósidos A y B) o monodesmósidos de una espirostan-26-ona (soladulcósidos). La toxicidad de esta especie es mucho menos importante de lo que deja entrever la lectura de muchas obras antiguas: esto es al menos lo que se desprende de las estadísticas publicadas por los centros de toxicidad, tanto de Europa como en Estados Unidos.

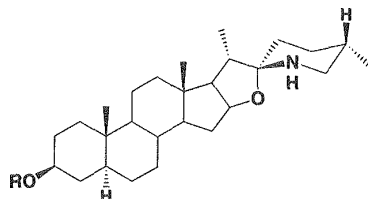
● HIERBA MORA, *Solanum nigrum* L.

Antiguamente oficial –antineurálgica– esta mala hierba de cultivos y escombreras es muy frecuente en nuestras regiones. Se trata de una especie anual de hojas verde oscuro, con corimbos de pequeñas flores blancas, que recuerdan a las de la patata. Los frutos son bayas amarillo verdosas que al madurar se vuelven negras. Todos sus órganos pueden contener alcaloides esteroídicos (solanina y heterósidos de la solasodina, i.e. solasonina, solamargina).

La dificultad de esta especie, en mayor medida aún que en la especie precedente, estriba en su gran variabilidad: las hojas de algunas muestras se encuentran desprovistas de alcaloides mientras que otras pueden contener hasta un 2% de su masa desecada. En este caso es también el fruto verde el órgano más rico en alcaloides (1% y más), mientras



R = H: tomatidenol
R = solatriosa: α -solamarina



R = H: tomatidina
R = licotetraosa: tamatina

que el fruto maduro no los posee. En caso de ingestión de bayas, las estadísticas proporcionadas por diversos autores, indican en el peor de los casos, la aparición de síntomas digestivos sin gravedad, a veces de midriasis y de trastornos neurológicos. Los pocos casos de intoxicación severa están caracterizados por una sintomatología de tipo colinérgico que no se ha podido explicar. Se han señalado algunos pocos casos de contaminación con frutos verdes de legumbres recolectadas mecánicamente (guisantes).

● PATATA, *Solanum tuberosum* L.

Los glicoalcaloides se encuentran presentes en las hojas (30-90 mg/100 g), frutos (40-100 mg/100 g), flores (200-500 mg/100 g) y sobre todo en el germen (500 mg/100 g y más). Los principales (α -solanina y α -chaconina) van acompañados por sus homólogos parcialmente hidrolizados (β y γ -solaninas, β y γ -chaconinas) y a veces de productos relacionados (α y β -solamarina, tomatidenol). En condiciones normales, los tubérculos enteros no contienen más que pequeñas cantidades de glicoalcaloides (25-100 mg/kg de masa fresca) que se concentran sobre todo en la «piel» y en las capas celulares subyacentes. El mondado los elimina en un 60-95%. La germinación, enverdecimiento, iluminación y traumatismos (golpes, cortes*, etc.) inducen una elevación en el contenido en alcaloides que puede ser muy importante. Estos alcaloides, estables a la cocción, son tóxicos: necrosantes de las mucosas gástricas e intestinales (¿es una actividad de tipo saponósido a nivel de membranas?), son también inhibidores de las colinesterasas. Las intoxicaciones, muy escasas, están marcadas por trastornos digestivos, fiebre, y más raramente confusión, aumento del ritmo respiratorio y disminución de la presión sanguínea. Se sospecha igualmente que son teratogénicos: pero aunque se ha demostrado en algunas especies animales, la extrapolación a la mujer embarazada (teniendo en cuenta que su susceptibilidad hacia estas moléculas fuera la misma que la de los hámsteres) demuestra que debería consumir más de un kilo de gérmenes para que el feto pudiera correr algún riesgo.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Atta-ur-Rahman et Choudhary, I. (1997). Diterpenoid and Steroidal Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 191-203.
- Benn, M.H. (1993). Diterpenoid Alkaloids, in «Methods in Plant Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds», (Waterman, P.G., éd.), p. 451-472, Academic Press, Londres.
- Bisset, N.G. (1981). Arrow Poisons in China. Part II. *Aconitum* — Botany, Chemistry, and Pharmacology, *J. Ethnopharmacol.*, **4**, 247-336.

* De ahí el aumento demostrado en los «chips» y en las patatas fritas (290 mg/kg) si el tiempo transcurrido entre la preparación y la cocción (o el congelado) es demasiado grande.

- Eltayeb, E.A., Al-Ansari, A.S. et Roddick, J.G. (1997). Changes in the Steroidal Alkaloid Solasodine during Development of *Solanum nigrum* and *Solanum incanum*, *Phytochemistry*, **46**, 489-494.
- Ito, K., Ohyama, Y., Konishi, Y., Tanaka, S. et Mizugaki, M. (1997). Method for the Simultaneous Determination of *Aconitum* Alkaloids and their Hydrolysis Products by Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Human Serum, *Planta Med.*, **63**, 75-79.
- Kolev, S.T., Leman, P., Kite, G.C., Stevenson, P.C. et Murray, V.S.G. (1996). Toxicity Following Accidental Ingestion of *Aconitum* Containing Chinese Remedy, *Hum. Exp. Toxicol.*, **15**, 839-842.
- Percival, G.C. et Dixon, G.R. (1997). Glycoalkaloids, in « Handbook of Plant and Fungal Toxicants », (D'Mello, J.P. F., éd.), p. 19-35. CRC Press, Boca Raton.
- Roddick, J.G. (1996). Steroidal Glycoalkaloids : Nature and Consequences of Bioactivity, in « Saponins used in Traditional and Modern Medicine », (Waller, G.R. et Yamasaki, K., éd.), p. 277-295, Plenum Press, New York.
- Seeger, R. (1994). Aconitin und verwandte Diterpenalkaloide, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **134**, 2749-2758.

Alcaloides con estructuras diversas

Derivados de la espermidina y de la espermina

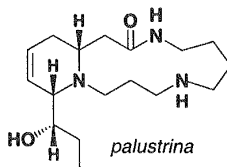
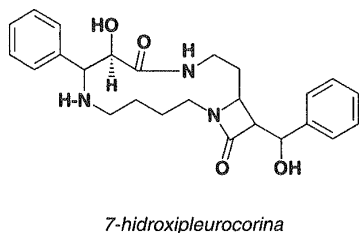
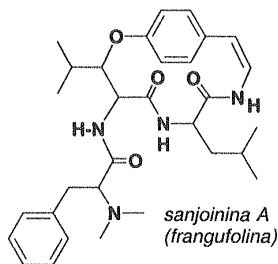
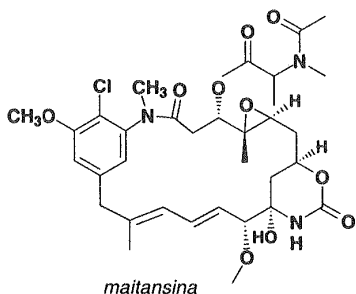
Estas poliaminas formadas por transferencia de un (o dos) resto(s) de propilamina sobre la putrescina (sin duda *vía* *S*-adenosilmetionina descarboxilada), no son excepcionales en los vegetales, bien sean libres o en forma amídica (ej.: tricumarolespermidina de las flores de espino blanco). En un número menor de especies estos compuestos son el origen de la formación de compuestos macrocíclicos que reaccionan como los alcaloides: un átomo de nitrógeno al menos se condensa con el carboxilo de un ácido carboxílico, frecuentemente un ácido cinámico (lunarina, pleurostilina, perifilina, homalina). Su interés farmacológico es mal conocido.

Péptidos macrocíclicos – alcaloides peptídicos

Estas moléculas, más peptídicas que alcaloídicas, constituyen un grupo bastante restringido de compuestos aislados de Asteraceae, Celastraceae, Pandaceae, Rubiaceae, Urticaceae y, sobre todo, de Rhamnaceae: *Ceanothus*, *Rhamnus*, *Ziziphus*, etc. Habitualmente se designan como «alcaloides peptídicos» únicamente a macrociclos con 10 a 12 átomos, cerrados en 1,3 o en 1,4 sobre un núcleo bencénico.

Se excluirán por tanto en este apartado los polipéptidos responsables de la toxicidad de las amanitas (*phalloides*, *verna*, *virosa*) que también se encuentran en algunas lepiotas (*helveola*): amatoxinas (octapéptidos), falotoxinas (heptapéptidos) y virotoxinas (nonapéptidos). Éstos no son alcaloides y, lo que es más, ni su estructura ni sus efectos ni su modo de acción entran dentro de los límites de esta obra.

Ninguna molécula de este grupo se utiliza en la actualidad, aunque algunas de ellas posean actividad: propiedades antibacterianas y antifúngicas de las escutianinas, propiedades sedantes de la sanjoinina de los *Ziziphus*.



● **AZUFAIFO**, *Ziziphus jujuba* Miller (= *Z. Vulgaris* Lam.), Rhamnaceae

El azufaifo es un árbol pequeño generalmente espinoso. Sus frutos, redondos u ovoides, rojos en la madurez, son comestibles. Originario de China, está aclimatado en las zonas meridionales de Europa y en el sur de los Estados Unidos. Los frutos, azufaifas, contienen ácidos triterpénicos y saponósidos; las semillas contienen saponósidos y flavonoides; las hojas saponósidos y alcaloides isoquinoleínicos. Las cortezas de los tallos y semillas de varias especies del género contienen pequeñas cantidades de alcaloides peptídicos.

El azufaifo figura en la lista A de plantas medicinales de la Farmacopea francesa (10ª ed., § IV.7A). La *Note explicative* de 1998 precisa que se utiliza el fruto desprovisto de la semilla. Este fruto puede reivindicar la siguiente indicación: utilizado tradicionalmente por vía tópica (colutorio, pastillas), como antálgico en afecciones de la cavidad bucal y/o faríngea.

El fruto del azufaifo y las semillas de las variedades espinosas (*sanjoin* [Corea], *suanzaoren* [China]) se emplean en China donde la tradición precisa que las semillas deben tostarse antes de ser utilizadas, especialmente como sedante y en el tratamiento del insomnio. Es interesante señalar que uno de los alcaloides de la droga —la sanjoinina

A (= frangulolina)– se degrada por el calor en sanjoinina-Ah1, que es mucho más activa a dosis equivalentes, que la sanjoinina A. Otros autores refieren la utilización, con las mismas indicaciones, de las semillas de las variedades espinosas (*suanzaoren*).

Maitansinoides

Denominados inicialmente con el nombre, impropio, de ansamacrólidos, estas sustancias se encuentran estrechamente relacionadas con las ansamicinas (antibióticos elaborados por microorganismos).

Aislados de diversas Celastraceae africanas de los géneros *Maytenus* y *Puterlickia*, estos «alcaloides» poseen una estructura compleja, caracterizada por un macrociclo de 19 átomos: una larga cadena alifática con un enlace amídico que une dos carbonos no adyacentes de un núcleo aromático clorado. El interés de estos compuestos (maitansina, maitanbutina, maitanprina, etc.) reside en su actividad antitumoral: activos frente al sarcoma 180, sobre las leucemias L 1210 y P 388 y otros modelos, actúan sobre el crecimiento celular a concentraciones del rango de ng/ml. Su escasa concentración en las plantas y su toxicidad han suscitado numerosos trabajos de síntesis.

BIBLIOGRAFÍA

- Gournelis, C., Laskaris, G.G. et Verpoorte, R. (1997). Cyclopeptide Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 75-82.
- Han, B.H., Park, M.H. et Park, J.H. (1998). Chemical and Pharmacological Studies on Sedative Cyclopeptide Alkaloids in some Rhamnaceae Plants, *Pure Appl. Chem.*, **61**, 443-448.



Camellia sinensis (L.) O. Kuntze

Bases púricas

1. Generalidades	1059
2. Ensayos de drogas oficinales con bases púricas	1060
3. Acción farmacológica de las bases púricas	1061
4. Empleos de las bases púricas	1062
5. Té, café, cacao	1063
arbusto del té.....	1063
cafeto	1067
árbol del cacao	1069
6. Otras drogas con bases púricas	1071
cola, nuez de cola	1071
mate	1072
guaraná.....	1072
7. Bibliografía	1073

1. GENERALIDADES

Las bases púricas son compuestos con núcleo de la purina, heterociclo que resulta formalmente de la formación de un anillo entre un núcleo pirimidínico y otro imidazólico. Su origen biosintético, que no implica a ningún aminoácido, su carácter anfótero así como sus características especiales de solubilidad (solubilidad en agua caliente y en disolventes clorados) hace que estos compuestos no se consideren frecuentemente como pertenecientes al grupo de los alcaloides. Esto es evidente en el caso de los nucleótidos, de distribución universal, pero lo es menos en el caso de algu-

nos compuestos con marcadas propiedades farmacológicas como la cafeína, teofilina o teobromina: numerosos autores y tratados los consideran como «alcaloides púricos».

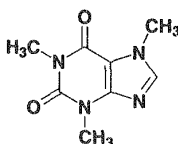
Aparte de los nucleótidos que constituyen los ácidos nucleicos (adenina, guanina) y de los ésteres fosfóricos de los nucleósidos (ATP, etc.), el núcleo de la purina no es muy frecuente en los vegetales.

La cafeína o 1,3,7-trimetilxantina –la xantina es la 2,6-dioxopurina– fue aislada en 1820. Se encuentra en las semillas de los cafetos (1-2%), en las de la cola (1-3%), en las hojas de té (2-4%). Se encuentra así mismo en la hoja de mate y en las semillas de guaraná, dos drogas sudamericanas utilizadas en la preparación de bebidas estimulantes.

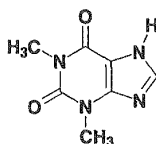
La teofilina (1,3-dimetilxantina) se encuentra en pequeña cantidad en la hoja de té y en la semilla de cola. La teobromina (3,7-dimetilxantina) se acumula (0,9-3%) en los tegumentos de las semillas de cacao.

Las demás bases púricas conocidas no se consideraran aquí, bien se trate de la (*E*)-zeatina (una citokinina) y de sus derivados, de la triacantina de la *Gleditsia triacanthos* L. o bien de otros derivados de la purina aislados a partir de Esponjas o de microorganismos.

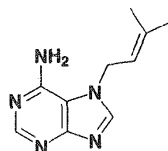
El té negro (hoja), el verde (hoja) y el café verde (semilla) son objeto de monografía en la 10ª edición de la Farmacopea francesa. La cafeína y la teofilina se emplean en terapéutica, la primera se encuentra disponible en grandes cantidades (descafeinización de cafés) y la segunda se obtiene fácilmente por síntesis.



cafeína



teofilina



triacantina

2. ENSAYOS DE DROGAS OFICINALES CON BASES PÚRICAS

La identidad de las drogas contempladas en la Farmacopea se verifica mediante un estudio morfológico, análisis de sus características microscópicas y por reacciones químicas sencillas. La reacción más clásica denominada reacción de la murexida está actualmente en desuso: sólo se utiliza para la identificación del guaraná (que debido a su forma de preparación no puede identificarse al microscopio). Tras la extracción (CH_2Cl_2) de la droga, filtración y eliminación del disolvente, el residuo seco se trata con peróxido de hidrógeno en medio clorhídrico diluido. Después de evaporar a sequedad aparece una coloración rojo vivo que vira a violeta por adición de amoníaco diluido.

El ensayo propiamente dicho comprende principalmente la determinación de la pérdida por desecación, la valoración de cenizas totales y el análisis por CCF de una

tintura de la droga en etanol de 60° (revelando con KI/I₂, tras pulverización con una disolución etanólica de ácido clorhídrico).

La cafeína se valora por CLAR: en columna que contiene sílice octadecilsililada y la fase móvil está constituida por una mezcla metanol-agua (35-65). La disolución que se inyecta se obtiene por extracción de la droga por metanol en caliente. Después de filtrar, se evapora a sequedad una fracción alícuota de la disolución metanólica y se retoma con la fase móvil.

3. ACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS BASES PÚRICAS

Cafeína

Actúa principalmente a nivel del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular:

- sobre el sistema nervioso central. Estimulante cortical, la cafeína estimula el estado de vigilia, facilita la ideación, disminuye la sensación de fatiga. Dosis muy elevadas pueden inducir nerviosismo, insomnio y temblores. Estimula el centro respiratorio bulbar, aumentando su sensibilidad a la acción del dióxido de carbono;
- sobre el sistema cardiovascular. La cafeína desarrolla un efecto inotrope positivo, taquicardia y aumento del débito cardíaco, un ligero efecto vasodilatador periférico y una discreta actividad diurética.

Teofilina

Sus efectos más interesantes se sitúan a nivel broncopulmonar y respiratorio. La teofilina induce una relajación no específica sobre el músculo liso bronquial oponiéndose a los efectos de diversos mediadores broncoconstrictores. La actividad de la molécula podría ser debida a su capacidad para inducir la acumulación de AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa. Así mismo interfiere sobre los movimientos cálcicos intracelulares y estimula el músculo estriado. También se aprecia una estimulación respiratoria por aumento de la sensibilidad de los centros bulbares al dióxido de carbono. El resto de las actividades son de la misma naturaleza que las de la cafeína: actividad psicoestimulante, leves efectos cardiovasculares (ligera acción inotropa y vasodilatadora) y una actividad diurética, debida a un aumento de la filtración glomerular, y a una disminución de la reabsorción tubular de sodio y agua, mucho más marcada que la de la cafeína.

La cafeína y la teofilina se absorben de forma total y rápida después de su administración oral; sufren metabolismo hepático y se eliminan por vía urinaria. La semivida plasmática de la teofilina varía dentro de un amplio margen según los individuos, lo que implica una adaptación individual de la posología.

4. EMPLEOS DE LAS BASES PÚRICAS

Cafeína. La cafeína se encuentra disponible en disolución inyectable al 25% para la siguiente indicación: estimulación de los centros medulares y de la respiración en apneas de prematuros. Por otra parte esta molécula forma parte de la formulación de unas cuarenta especialidades. La mayoría de ellas son asociaciones con al ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, codeína, paracetamol, quinina y/u otros antipiréticos y antálgicos; estas asociaciones (no siempre justificadas) se proponen en el tratamiento sintomático de afecciones dolorosas y/o febriles, en estados gripales, etc. La presencia de la cafeína en la fórmula de la especialidad puede tener también una razón más específica: aumentar la reabsorción intestinal de la ergotamina, atenuar la somnolencia inducida por el fenobarbital, etc. La cafeína se encuentra también indicada (en aplicaciones tópicas) en el tratamiento sintomático de los depósitos adiposos subcutáneos localizados (activa localmente la lipólisis).

Los efectos secundarios de la cafeína *per os* se manifiestan con dosis elevadas: taquicardia sinusal, dolores epigástricos, náuseas, vómitos, cefalea, nerviosismo, insomnio, temblores. Existen pocas interacciones entre la cafeína (medicamentosa o alimentaria) y los medicamentos: sin embargo se puede indicar que la toma conjunta de enoxacina (una fluoroquinolona) y de cafeína no es aconsejable. La enoxacina al disminuir de manera importante el metabolismo hepático de la cafeína produce un aumento significativo de los niveles de cafeína en el organismo.

Empleos no farmacéuticos. La cafeína se encuentra presente en la formulación de bebidas sin alcohol y en la de bebidas «energéticas» de más reciente aparición en el mercado. Para atenerse a la reglamentación francesa, el contenido de cafeína en estas bebidas no debe sobrepasar 150 mg/l (mientras que en otros países de la Unión Europea, esta cantidad sobrepasa a veces 300 mg/l).

Nota. La cafeína está inscrita en el grupo de sustancias de la lista de dopantes prohibidos (Orden de 7 de octubre de 1994). El texto precisa que el análisis de una muestra urinaria se considera positivo si la concentración en cafeína es superior a 12 µg/ml.

Teofilina. La teofilina se utiliza como base anhidra, en comprimidos o cápsulas de liberación sostenida (50, 100, 200, 300, 400 mg). En algunos países se utilizan así mismo derivados más hidrosolubles: teofilina monoetanolamina, teofilina etilendiamina, teofilina piperazina, etc.

La teofilina se encuentra indicada en el tratamiento del asma con disnea paroxística, asma con disnea continua y en las formas espásticas de las bronconeumopatías obstructivas crónicas. La posología media (de 8 a 12 mg/kg/24 horas; o sea una media de 700 mg/día) se debe ajustar progresivamente de manera que se hagan desaparecer totalmente las crisis sin que aparezcan los efectos indeseables (teofilina eficaz: 10-15 µg/ml). Las fórmulas con elevada dosificación solo se deben emplear en el adulto, en niños –contraindicada normalmente en menores de treinta meses– es necesario emplearla con precauciones ya que son muy sensibles a esta molécula y que a menudo son necesarias dosis más elevadas que las que se utilizan en los adultos. En medio especializado se puede utilizar en lactantes.

Contraindicaciones: intolerancia a la teofilina. Úlcera gastroduodenal, obesidad, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca y coronaria e hipertiroidismo deben inducir a una administración prudente con dosis ocasionalmente disminuidas. La administración simultánea de enoxacina no se puede permitir (riesgo de sobredosificación de teofilina por disminución de su catabolismo); lo mismo ocurre con la triacetil oleandomicina. La administración conjunta de eritromicina o de viloxazina (un antidepresivo) aumenta las concentraciones plasmáticas de teofilina por lo que se desaconseja. Otras muchas asociaciones medicamentosas pueden producir un aumento sanguíneo de teofilina (macrólidos, cimetidina, ticlopidina, etc.) o, por el contrario, una disminución (inductores enzimáticos); por este motivo se desaconsejan estas asociaciones.

Los efectos indeseables ligados al empleo de esta molécula, que varían según los individuos, son pasajeros (nerviosismo, trastornos del sueño, taquicardia pasajera) o más marcados: náuseas, vómitos, cefaleas, temblores, dolores epigástricos, diarreas, agitación, insomnio, taquicardia permanente: que pueden indicar sobredosificación y precisan un ajuste de la posología. La aparición de convulsiones es el síntoma de una intoxicación confirmada. Las náuseas y vómitos repetidos al principio del tratamiento indican intolerancia digestiva hacia la teofilina por lo que el tratamiento debe interrumpirse.

Aunque la teofilina se utiliza a menudo sola, forma también parte de asociaciones que todavía se comercializan (ej.: con cafeína, efedrina, fenobarbital, etc.). Hay que señalar que derivados sintéticos que conservan el heterociclo básico se encuentran disponibles en numerosos países: diprofilina (DCI, sustituida en C-7), bamifilina (DCI, disustituida en C-7 y C-8).

Teobromina. La teobromina no se utiliza en Francia. Un derivado como la 1-hexil-3,7-dimetilxantina (= pentifilina) estaba comercializada, hasta hace poco, como vasodilatador periférico.

5. TÉ, CAFÉ, CACAO

El té, el café y el cacao son productos agrícolas de primera importancia. Han suscitado innumerables trabajos reflejados en una bibliografía pletórica: historia, botánica, mejoras, prácticas de cultivo, preparación de productos comerciales, transformación, circuitos comerciales y mercados, composición, aspectos sociológicos, dietéticos, impacto sobre la salud pública, etc. ¡No se pretende, por tanto, aportar aquí datos originales! De todas maneras, teofilina y cafeína son sustancias farmacológicamente activas que se emplean en la formulación de medicamentos y las drogas usuales con cafeína, se encuentran inscritas en la Farmacopea: estas razones justifican su somera presentación, según el esquema habitual.

- **ARBUSTO DEL TÉ**, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, Theaceae
(= *Thea sinensis* L. = *C. thea* Link)

Verde o negro (simplemente desecado o fermentado), oolong, en hojas, en bolsitas, soluble, natural, a la menta o al limón, el té es una de las bebidas más consumidas en el

mundo, aparte de ser una planta medicinal. ¿Por otra parte, lo es realmente? Desde hace algunos años, el té verde llama la atención por las propiedades antioxidantes de sus constituyentes fenólicos y su posible papel preventivo de afecciones cardiovasculares o cancerígenas.

La 10ª edición de la Farmacopea francesa consagra dos monografías al té: té negro y té verde. El té negro se define como «la hoja joven, fermentada, sometida a una desecación rápida en caliente, y después desecada de *C. sinensis* y de sus variedades cultivadas ... [él]... debe contener como mínimo 2,5% de cafeína». El té verde es «la hoja joven, no fermentada, sometida a una desecación rápida en caliente, y posteriormente desecada de *C. sinensis* y de sus variedades cultivadas. Debe contener como mínimo 2% de cafeína».

La «hoja de té» figura igualmente en el anexo I de la *Note Explicative* de 1998 relativa a los medicamentos a base de plantas.

La planta, la droga. Originaria de los bosques asiáticos lluviosos (China, Myanmar, Laos, Tailandia, Vietnam), el té se cultiva en la actualidad en la India [té negro], Sri-Lanka, China [té verde], en países del sudeste asiático (Indonesia) así como en el continente africano (Kenia), en Turquía o incluso en Argentina. La producción mundial, en 1997, sobrepasó 2,7 millones de toneladas, el 60% de la producción mundial está abastecida por 3 países (India, China, Sri-Lanka)[fuente: FAO].

Espontáneo, es un árbol de pequeño tamaño de 5 a 10 m de altura, muy ramificado, con hojas persistentes, blandas y vellosas cuando son jóvenes y coriáceas y casi glabras cuando son viejas. Las hojas pueden ser pequeñas (China) o más desarrolladas («var.» *assamica* de la India). Las flores, solitarias o agrupadas en 2-3, son regulares y contienen entre 6-9 pétalos blancos. En cultivo, el té se poda de manera regular manteniéndose alrededor de 1,2 m de altura para facilitar la recolección. Ésta, que necesita una selección –al menos en los tes de calidad superior–, suele ser manual: únicamente se recolecta la yema terminal antes de abrir (*pekoe*) y las primeras hojas, jóvenes y ligeras. En la India y Corea se practica así mismo una recolección mecanizada.

Existen numerosas clases de tes comerciales (según las variedades botánicas, edad de las hojas, variedad de tratamientos, origen geográfico, etc.). Comercialmente, se distingue:

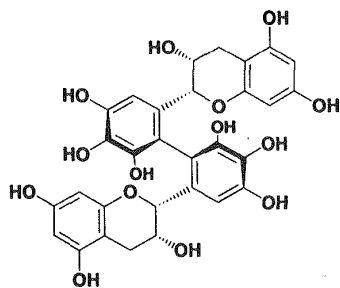
- el té verde, estabilizado por calor seco o por vapor, enrollado, desecado rápidamente y más o menos torrefactado. Se consume en China, Japón, África del Norte y Oriente Medio;
- el té negro, marchitado durante unas veinte horas, enrollado, fermentado en atmósfera húmeda y posteriormente desecado con aire caliente. Representa el 80% del mercado mundial;
- el té oolong. Poco conocido en Europa, sólo parcialmente fermentado.

La «fermentación» de la hoja de té, al permitir la actuación de polifenol oxidasas, modifica su composición, su aspecto, su olor así como el gusto y el aroma de la infusión que se prepara con ellas. (Se debería hablar sin duda de oxidación enzimática parcial en lugar de fermentación). El contenido en cafeína no se modifica prácticamente por la fermentación.

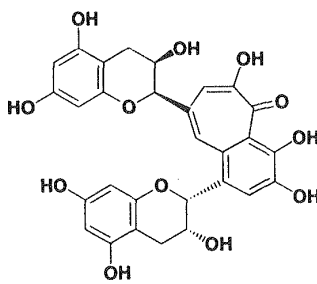
Aunque la hoja del té negro comercial se presente generalmente en fragmentos enrollados y quebradizos, es posible reconocer elementos característicos, especialmente el festoneado de la parte superior del limbo, estando los dientes compuestos por una especie de cojinete que lleva una punta negruzca curvada en forma de garfio. El examen microscópico (corte y polvo) es útil igualmente (grandes esclereidas ramificadas, epidermis inferior con estomas, etc.).

Composición química. La hoja de té no fermentada contiene proteínas (15-20%), aminoácidos (3% principalmente teanina, *i.e.* etilamida del ácido glutámico), glúcidos (5%), ácido ascórbico, vitaminas del grupo B y bases púricas representadas principalmente por cafeína (entre 2 y 4% según las variedades). Se debe hacer constar así mismo la presencia de heterósidos de alcoholes terpénicos, alifáticos y aromáticos: su hidrólisis libera constituyentes que contribuyen al aroma de la infusión.

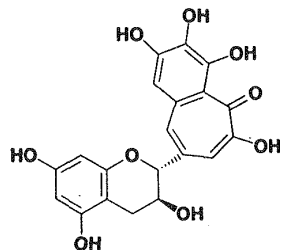
Los compuestos fenólicos son especialmente abundantes (hasta un 20% o más de la masa desecada) pero su contenido varía según la variedad, la edad de la hoja (las más jóvenes son las más ricas) y la estación (el contenido es más elevado en verano que en primavera). Junto con los ácidos fenólicos (ácido clorogénico, ácido cafeico), ésteres gálicos de la glucosa (taninos gálicos) y flavonoides (*O*-heterósidos de flavonoles y, en algunas variedades, *C*-heterósidos), los constituyentes mayoritarios son de naturaleza flavánica: galato de (-)-epigallocatecol (EGCG, 5-12%), galato de (-)-epicatecol (ECG,



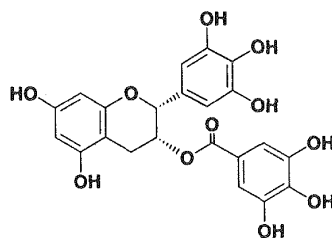
teasinensina C



teaflavina



teaflagalina



3-O-galato de (-)-epigallocatecol

1-5%), 3,5-digalatos de los mismos, (-)-epicatecol (0,2-2%), (+)-catecol, (+)-galocatecol, etc. Igualmente se han caracterizado diversos proantocianidoles: procianidoles B-2, B-4, C-1, 3-*O*-galatos y 3,3'-*O*-digalatos de prodelfinidoles, teasinensinas (de los galatos biflavánicos con unión 6'→2'' y 6'→6''') y, en algunas variedades, dímeros de tipo chalcano-flavano, las asamicáfnas. Una taza de té verde puede contener 300-400 mg de polifenoles.

Después de la fermentación la composición cambia: la infusión pasa de amarillo pálido (té verde) a marrón rojizo (té negro), el olor se vuelve claramente aromático. Además del desarrollo del aroma por formación de productos volátiles (derivados cetónicos por degradación de carotenos, hexenal por oxidación de ácidos grasos insaturados, diversos heterociclos por oxidación y reagrupamiento de monoterpenos) hay que señalar una oxidación de los polifenoles (de ahí el color de la infusión) y sobre todo la formación de benzotropolonas: teaflavina y sus ésteres 3-*O* o 3'-*O*-mono- y 3,3'-*O*-digálicos (1-2%), así como teaflagalina y epiteaflagalina. Los productos más abundantes son los derivados de la oxidación y polimerización de las teaflavinas, tearrubiginas y sus derivados (10-20%).

El té parcialmente fermentado contiene así mismo productos de oxidación (teaflavinas); se constata la presencia de varias teasinensinas y la de bisflavanos (¿originales?) con unión 4-CH₂-8' (*homobisflavanos*).

Acción farmacológica. Se atribuyen diversas propiedades al té. Por otra parte, en Oriente, antes que una bebida fue considerada como una planta medicinal. Además de los efectos estimulantes debidos a la cafeína y de su actividad diurética, son importantes sus posibilidades como antioxidante. Se sabe también que el té verde ejerce un efecto protector contra las caries dentales y que su extracto puede utilizarse como purificador del aliento.

Los flavonoles del té verde son antimutagénicos *in vitro* oponiéndose a la formación de mutágenos (nitrosaminas) o a la expresión de su mutagenicidad (hidrocarburos policíclicos aromáticos). En animal, se ha demostrado que las infusiones de té verde y el EGCG se oponen a la carcinogénesis experimental de diferentes órganos (piel, pulmón, duodeno, colon, etc.). Al igual que otros fenoles estructuralmente cercanos, los flavanos de la hoja de té captan radicales libres e, *in vitro*, se oponen a las reacciones de peroxidación de los lípidos. Finalmente hay que señalar que el EGCG bloquea la uroquinasa, enzima que parece implicada en la proliferación y difusión tumoral. Se conocen pocos datos sobre la biodisponibilidad de estos polifenoles.

Los datos recogidos en el hombre son principalmente de naturaleza epidemiológica. A veces contradictorios, tienden a demostrar que existe una correlación negativa entre el consumo de infusiones de té verde y la frecuencia de cánceres de estómago y de esófago (pero sería necesario tener en cuenta la incidencia del régimen alimenticio total ya que los bebedores de té no tienen a menudo los mismos hábitos alimentarios que los demás consumidores). Otros estudios permiten pensar que el consumo regular de infusiones de té verde disminuye significativamente los niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos, y la relación LDL/HDL produciéndose por tanto un descenso

del riesgo de arteriosclerosis y de la instauración de enfermedades cardiovasculares en los grandes bebedores de té (4 o más tazas por día).

En lo relacionado con el té negro, algunos estudios sugieren que su consumo regular (5 tazas por día) disminuye en gran medida el riesgo de accidentes vasculares cerebrales. Otros estudios no demuestran que el té negro posea un efecto beneficioso sobre la incidencia de accidentes cardíacos (pero los bebedores de té incluidos en el más reciente de estos estudios, añadían a su té leche que, por sus proteínas, puede precipitar los fenoles e impedir su absorción).

Dadas las dificultades inherentes a este tipo de estudios retrospectivos se hace absolutamente imprescindible la realización de estudios de intervención y de otros ensayos clínicos (de los té y del EGCG) para confirmar o negar las probables virtudes de esta bebida ampliamente consumida.

Empleos (distintos que como bebida). Según la *Note Explicative* de 1998, la hoja de té se puede utilizar tradicionalmente por vía oral: 1° en el tratamiento sintomático de diarreas ligeras; 2° en astenias funcionales; 3° como coadyuvante en regímenes de adelgazamiento y; 4° para favorecer la eliminación renal de agua. En uso tópico, los fitomedicamentos a base de hojas de té pueden reivindicar dos indicaciones: coadyuvante de regímenes de adelgazamiento y tratamiento de apoyo como suavizante y antipruriginoso en afecciones dermatológicas, como trófico protector en el tratamiento de excoraciones, grietas y contra las picaduras de insectos.

● CAFETO, *Coffea* spp., Rubiaceae

Como la hoja de té, la semilla de café (verde) se encuentra inscrita en la Farmacopea francesa que le consagra, en su última edición, una monografía precisando que la droga está constituida por «la semilla desecada, privada del tegumento, de *C. arabica* L., de *C. canephora* Pierre ex. Fröhner y de sus variedades. El café verde debe contener como mínimo un 1% de cafeína».

C. arabica es originaria de las zonas montañosas del sudoeste de Etiopía. Cultivada inicialmente por los árabes, su empleo se extendió rápidamente al conjunto del mundo islámico. Introducida en Europa por los venecianos (1615), llegó a Francia en 1644 (Marsella), a la Corte en 1669 y al primer «café» de la Plaza St. Germain de París en 1672. R.R. PARIS y H. MOYSE recogen el dato que en 1720 había 380 establecimientos abiertos en la capital (pero en Londres existían en 1715 más de 2.000): la generalización de su empleo no pudo erradicarse ni por las condenas médicas inducidas por presiones... de los comerciantes de vinos*^(pág. 1068) ni por observaciones objetivas. A pesar de las precauciones tomadas (ningún grano de café podía ser exportado fuera de las zonas de influencia árabe sin haber sido tostado, y por tanto sin haber perdido su poder germinativo) algunos pies de plantas fueron introducidas en las Antillas, en Brasil**^(pág. 1068) (que llegaría a convertirse en el primer productor mundial), la India y Ceilán. Las dificultades sanitarias de las plantaciones asiáticas condujeron posteriormente al cultivo de otras especies —en África tropical (*C. canephora*, *C. liberica*)— y más tarde a la de híbridos.

La planta. Los cafetos son árboles pequeños de hojas enteras (10-15 × 4-6 cm) persistentes, coriáceas, brillantes. Las flores, blancas y olorosas, se encuentran agrupadas en verticilos en las axilas de las hojas. El fruto es una drupa verde que se vuelve roja en la madurez y que contiene normalmente dos semillas plano-convexas unidas por su cara plana. Aunque dos especies son las que abastecen esencialmente el mercado del café (*C. arabica* y *C. canephora*) existen numerosas especies de cafetos en estado silvestre en los bosques tropicales del este de África.

La droga. La semilla es ovalada (10-15 × 6-8 mm), convexa sobre su cara dorsal, aplanada sobre la ventral que va recorrida por un surco longitudinal, el hilo. Dura y verdosa, carece de olor. El análisis microscópico del polvo de café verde pone sobre todo de manifiesto fibras fusiformes que provienen del tegumento y células del albumen: poliédricas, de pared nacarada y de espesor irregular en rosario: contienen gotitas oleosas.

Este café «en grano» se obtiene por vía húmeda (fermentación, lavado) o por vía seca (desechado y posterior decortinado mecánico) a partir del café «en cereza», es decir a partir de las drupas. El depulpage elimina el epicarpio rojo y el mesocarpio carnoso; dando lugar al café «en parche». Después del deparchado (eliminación del endocarpio esclerificado) se obtiene el café «en grano» (o haba). La producción mundial de café (5,5 millones de toneladas en 1999 según la FAO) se realiza principalmente en América del Sur (Brasil, 1.200.000 t; Colombia 600.000 t; Perú) y de América central (México, Guatemala, Honduras, Costa Rica, etc.). Los cafetos se cultivan así mismo en Asia (Indonesia, India, Vietnam, etc.) y en África (Etiopía, Uganda, Costa de Marfil, etc.).

Composición química. Más del 50% de la materia desecada de la semilla del café verde se encuentra representada por glúcidos, sobre todo por polisacáridos. Las proteínas representan un 10-12% de esta masa, los lípidos un 10-18%. La fracción insaponificable de los lípidos brutos es importante (más del 10%): junto con esteroides, hidrocarburos y tocoferoles, se señala la presencia de alcoholes diterpénicos (cafestol, kahweol y derivados kauránicos) que se encuentran en estado libre y sobre todo esterifi-

* En Francia. En Italia la oposición provino sobre todo de los sacerdotes. En el Reino Unido, su empleo desencadenó la ira de las ligas de mujeres cuyos maridos frecuentaban más los cafés que los domicilios conyugales. Carlos II se asoció a esta repulsa... muy provisionalmente: ¡once días después de la proclamación que prohibía las *coffee houses*, se publicaba la proclamación inversa!. Por otra parte, los edictos autoritarios de Federico de Prusia (que tenían como razón, que él bebía cerveza y los demás debían hacer lo mismo) no tuvieron éxito. El más razonable fue sin duda Gustavo III de Suecia que ordenó la realización de un ensayo clínico (*versus* té) bajo control médico, sobre dos gemelos condenados a muerte: ¡pero los jueces, los médicos y el rey murieron mucho antes que los felices condenados que debieron al café (y al té) el hecho de vivir tranquilamente más de 83 años! Cf. Smith, R.F., (1985). A History of Coffee, in Clifford, M.N. et Willson, K.C., *op. cit.*, pág. 1-12.

** Donde fue llevada por un oficial que la había obtenido, escondida entre un ramo de flores, como testimonio de afecto a la mujer del gobernador de la Guayana francesa.

cados por ácidos grasos. La semilla de café contiene alrededor de un 5% de ácidos fenólicos: ácido quínico, ácido cafeico, ácido clorogénico. Su contenido en cafeína es variable: de 0,6 a un 2% y más del 3% para algunas *canephora* (variedad *robusta*).

Durante la torrefacción, la textura y la composición de la semilla cambian de manera importante. Desciende su contenido en agua, la semilla se hincha, los polisacáridos se degradan de manera importante (formando sobre todo productos solubles), se forman pigmentos (furanos policondensados) y se desarrolla el aroma, enormemente complejo (varios cientos de compuestos): alcoholes, fenoles, aldehídos, derivados furánicos y pirrólicos, hidrocarburos, tiofenos, etc.). El estudio de la torrefacción y de la génesis del aroma, se salen del ámbito de la Farmacognosia por lo que el lector interesado deberá recurrir a publicaciones especializadas (ej.: como punto de partida, Clifford, M.N., in Clifford, M.N. et Willson, K.C., *op. cit.*, pág. 305-374 y ref. citadas.).

Empleos. Una parte de la cafeína utilizada en farmacia proviene de la descafeinización del café. Estos cafés «descafeinados» se preparan por extracción con un disolvente orgánico (tricloroetileno) o, mejor, con dióxido de carbono supercrítico. Al contrario que ocurre con el té, el café no figura en el anexo I de la *Note Explicative* de 1998.

● ÁRBOL DEL CACAO, *Theobroma cacao* L., Sterculiaceae

El cacao es un árbol originario de los bosques tropicales de América central y de los ecuatoriales de América del Sur. Se cultiva a uno y otro lado del ecuador en el Oeste de África: solamente la Costa de Marfil produce un 38% (*i.e.* 1,12 millones de t) de la producción mundial (2,9 millones de t) y Ghana un 12%. El árbol del cacao se cultiva así mismo en América del Sur (Brasil: 290.000 t) y, en cantidades crecientes en el Sudeste asiático (Indonesia [330.000 t], Malasia [120.000 t]). (Datos: FAO, 1998).

La planta. Este árbol se caracteriza porque sus flores se encuentran insertadas directamente en el tronco y en las ramas de mayor grosor y por sus muy típicos frutos: indehiscentes y voluminosos (15-20 x 10-12 cm), las mazorcas –es su nombre– poseen una pared coriácea de amarillo a rojo, marcada por surcos verrugosos. Contienen entre 20 y 40 semillas, las *habas*, rodeadas por una pulpa blanca (*cf.* ilustración).

En estado fresco, las habas son inodoras, muy astringentes y amargas: adquieren su tono marrón solamente después de una fermentación prolongada y desecación. La torrefacción y el posterior laminado hacen aparecer las notables cualidades gustativas del cacao y de los productos que de él derivan («chocolates» del comercio).

Composición química. La almendra de la semilla de cacao contiene aproximadamente un 50% de lípidos. Éstos, «manteca de cacao», están constituidos por un 75% de triacilgliceroles simétricos que poseen un ácido oleico en posición 2. La composición en ácidos grasos varía poco según el origen geográfico: saturados en C₁₆ (25-29%) y C₁₈ (32-37%) e insaturados en C_{18:1} (33-37%). Se señala la presencia de compuestos fenólicos, flavan-3-oles, procianidoles B-1, B-2, B-6, C-1 y oligómeros. La oxidación



Theobroma cacao L.

de estos polifenoles en el curso de la fermentación explica el color característico de la droga. Las bases púricas se encuentran representadas por la teobromina (mayoritaria: 1-3%) y la cafeína (0,05-0,3%).

Empleos. La manteca de cacao puede ser utilizada como excipiente graso; se ha reemplazado a menudo ventajosamente por productos hemisintéticos de empleo más sencillo y de mejor conservación. También se utiliza en el sector agroalimentario. Hay que señalar: numerosos países autorizan en la actualidad el reemplazamiento muy parcial de la manteca de cacao por otras materias grasas: manteca de sal: es la fracción lipídica sólida preparada a partir de las semillas de una Dipterocarpaceae de la India (*Shorea robusta* Gaertner f.); mantequilla de illipé (*Shorea stenoptera* Burk., de Borneo); aceites de las semillas de Clusiaceae (kagné, mkani: *Allanblackia* spp.), etc.

6. OTRAS DROGAS CON BASES PÚRICAS

● COLA, *Cola* spp., Sterculiaceae

La Farmacopea francesa (10ª ed.) indica que la parte empleada es la semilla privada de tegumento y desecada de *C. nitida* y de sus variedades así como de *C. acuminata*. La cola (o kola) debe contener al menos un 1,5% de cafeína.

Las plantas, la droga. Son árboles de tamaño medio (10-15 m) que crecen en zonas ecuatoriales del Oeste de África: desde Sierra Leona a Nigeria y hasta Gabón. La especie más utilizada es *Cola nitida* (Vent.) Schott & Endl. (= *Cola vera* Schumann). Se cultivan así mismo especies próximas como *C. acuminata* (P. Beauv.) Schott & Endl. (= *Sterculia acuminata* P. Beauv.), *C. verticillata* (Thonn.) Stapf ex A. Chev., etc. Los frutos llevan entre 2-6 folículos leñosos, voluminosos (8-12 × 4-8 cm), agrupados en estrella; se recolectan normalmente antes de su madurez. Los folículos se abren y las semillas (5-10 por folículo) se recogen y dejan algunos días amontonadas o sumergidas en agua. Posteriormente se elimina el tegumento pulposo que se disgrega. En sus regiones de origen, la nuez de cola se consume fresca (masticación).

Según la especie y la variedad, la semilla es blanca, rosada o roja clara cuando está fresca; en estado seco es marrón caoba oscuro y, en el caso de *C. nitida* se parte en dos cotiledones plano-convexos («medias-colas», 3-4 × 2-2,5 × 1-2 cm). En *C. acuminata* la semilla se fragmenta en 4-6 trozos irregulares («kola-quart»).

Composición química y empleos. Además de las bases púricas, representadas principalmente por la cafeína (2,5% de cafeína por término medio en droga desecada), se señala la presencia en la droga de polifenoles, sobre todo de flavan-3-oles: (+)-catecol, (-)-epicatecol y proantocianidolos dímeros del grupo B. La cafeína forma una asociación molecular con los derivados catéquicos y, por este motivo, las proporciones de cafeína libre y combinada varían según que la droga sea fresca, desecada o estabilizada.

La droga no se utiliza apenas en farmacia en la actualidad aunque se ha demostrado que sus efectos son más graduales que los de la cafeína y aún cuando en 1998, la *Note Explicative* le ha reconocido la posibilidad de reivindicar una indicación: empleo tradicional en astenias funcionales. Su principal utilización, como es bien sabido consiste en la obtención de bebidas gaseosas sin alcohol.

- **MATE, *Ilex paraguariensis* St Hilaire, Aquifoliaceae**

El mate es un árbol cultivado en la actualidad en grandes superficies en Brasil, Paraguay y norte de Argentina, regiones en las que es así mismo espontáneo. La droga – mate verde – está constituida por la hoja «sometida a una desecación rápida en caliente y a incisiones» (Farmacopea francesa, 10ª edición). Esta hoja no contiene taninos en sentido estricto sino hasta un 10% de ácidos clorogénicos totales (ácidos mono- y dicafeilquínicos, feruloil- y *p*-cumaroilquínicos). Contiene además entre un 5 y un 10% de saponósidos: las matesaponinas 1-5, y las saponinas J1a-b, J2a-b, J3a-b son mono- y bidesmósidos del ácido ursólico y del ácido oleanólico. Igualmente se señala la presencia de flavonoides y de bases púricas (1,4 – 2,6%), mayoritariamente representadas por cafeína (0,9-1,7%); > 1% para la droga oficial y teobromina (0,45 – 0,9%). El aroma particular de la droga se debe a una mezcla compleja de más de 250 constituyentes. Después de la torrefacción reacciones de Maillard hacen que aparezcan numerosos compuestos heterocíclicos: furanos, pirazinas, pirroles.

Las hojas desecadas sirven para la preparación de infusiones que constituyen, para los indios guaraníes, un brebaje estimulante tradicional. Las propiedades farmacológicas del mate (además de las estimulantes del SNC) se conocen mal; sin embargo se sabe que los extractos acuosos presentan, experimentalmente, propiedades antioxidantes. En Francia [*Note Expl.*, 1998], se pueden preparar fitomedicamentos a base de hojas de mate y utilizarlos para las siguientes indicaciones: empleada tradicionalmente en el tratamiento de astenias funcionales y para favorecer la eliminación renal de agua (por vía oral); utilizado tradicionalmente como coadyuvante en regímenes de adelgazamiento (por vía oral así como en uso tópico). En Alemania, la droga se emplea en caso de fatiga física o mental (Comisión E). Los datos epidemiológicos obtenidos recientemente en América del Sur han evidenciado la posibilidad de una correlación entre el consumo de infusiones de mate y un riesgo mayor de cáncer de pulmón.

- **GUARANÁ**

Paullinia cupana Kunth ex H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke
(= *P. sorbilis* C. Mart.), Sapindaceae

Esta especie se cultiva en la baja Amazonia. Es una planta trepadora con pequeños frutos de vivo color rojo de los que se utiliza la semilla. Clásicamente, se tuesta, se le quita el tegumento, se tritura con agua para formar una pasta que se enrolla en barras y se fuma: se emplea en rapé. Para la Farmacopea francesa, el guaraná está constituido

por «la pasta desecada, obtenida por aplastamiento de la almendra, sometida a una rápida desecación en caliente y humidificada [...] debe contener como mínimo 3% de cafeína calculada en relación a la droga desecada». Se presenta en cilindros de color pardo; su sabor, astringente y amargo, recuerda al del cacao. Se debe señalar que la Farmacopea dedica también una monografía a la «Paulinia», es decir a la semilla desecada en caliente. En este caso el contenido mínimo en cafeína es del 3,5%.

La semilla contiene cafeína (3,6-5,8%, concentrada en los cotiledones), saponósidos y taninos (catecol, epicatecol, proantocianidoles). En Francia, la semilla y el guaraná pueden reivindicar tres indicaciones por vía oral [Note Expl., 1998]: 1° tradicionalmente en el tratamiento sintomático de diarreas ligeras; 2° en las astenias funcionales y, 3° como coadyuvante en regímenes de adelgazamiento (para esta última indicación, se puede también utilizar el uso tópico). De hecho, es muy poco utilizado. En América del Sur el guaraná se utiliza para obtener bebidas refrescantes, gasificadas, aromatizadas y con un contenido en cafeína que se ajusta por adición de extractos de guaraná. La industria local prepara sus extractos por lixiviación de las semillas decorticadas mecánicamente y en ocasiones torrefactadas. Hace pocos años que han aparecido en Francia bebidas no alcohólicas que contienen guaraná.

7. BIBLIOGRAFÍA

Generalidades

- Ito, E., Crozier, A. et Ashihara, H. (1997). Theophylline Metabolism in Higher Plants, *Biochim. Biophys. Acta*, **1136**, 323-330.
- Suzuki, T., Ashihara, H. et Waller, G.R. (1992). Purine and Purine Alkaloid Metabolism in *Camellia* and *Coffea* Plants, *Phytochemistry*, **31**, 2575-2584.
- Wills, S. (1994). Caffeine, *Pharm. J.*, **252**, 822-824.

Café - cola - chocolate

- Clifford, M.N. et Willson, K.C., eds. (1985). Coffee, Botany, Biochemistry and Production of Beans and Beverage, Croom Helm, Londres.
- Matissek, R. (1997). Evaluation of Xanthine Derivatives in Chocolate - Nutritional and Chemical Aspects, *Z. Lebensm. Unters.-Forsch.*, **205**, 175-184.
- Shukla, V.K.S. (1997). Chocolate -The Chemistry of Pleasure, *INFORM*, **8** (2), 152-162.

Té

- Hertog, M.G.L., Sweetnam, P.M., Fehily, A.M., Elwood, P.C. et Kromhout, D. (1997). Antioxidant Flavonols and Ischemic Disease in a Welsh Population of Men : the Caerphilly Study, *Am. J. Clin. Nutr.*, **65**, 1489-1494.
- Imai, K. et Nakachi, K. (1995). Cross Sectionnal Study of Effects of Drinking Tea on Cardiovascular and Liver Diseases, *Br. Med. J.*, **310**, 693-696.
- Jankun, S., Selman, S.H., Swiercz, R. et Skrzypczak-Jankun, E. (1997). Why Drinking Green Tea Could Prevent Cancer, *Nature*, **387**, 561.
- Keli, S.O., Hertog, M.G.L., Feskens, E.J.M. et Kromhout, D. (1996). Dietary Flavonoids, Antioxidant Vitamins, and Incidence of Stroke, *Arch. Intern. Med.*, **156**, 637-642.

Otras obras de Editorial Acribia, S.A. sobre Ciencias Médicas y Farmacéuticas

Bruneton, J.

PLANTAS TÓXICAS.

VEGETALES PELIGROSOS PARA EL HOMBRE Y LOS ANIMALES

Charlet, R.

COSMÉTICA PARA FARMACÉUTICOS

Clark, B. y Smith, D. A.

INTRODUCCIÓN A LA FARMACOCINÉTICA

Därr, A.

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Därr, A.

ELEMENTOS DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Foster, R. W. y Cok, B.

FARMACOLOGÍA BÁSICA

Gibaldi, M.

INTRODUCCIÓN A LA BIOFARMACIA

Lamb, J. F. y otros

FUNDAMENTOS DE FISIOLOGÍA

Lessof, R.

ALERGIA E INTOLERANCIA A LOS ALIMENTOS

Mason, P.

ASESORAMIENTO NUTRICIONAL Y DIETÉTICO EN LA OFICINA
DE FARMACIA

Rhodes, Ph.

INTRODUCCIÓN A LA HISTORIA DE LA MEDICINA

Robbers, J. E. y Tyller, V. E.

LAS HIERBAS MEDICINALES DE TYLER

USO TERAPÉUTICO DE LAS FITOMEDICINAS

Tolonen, M.

VITAMINAS Y MINERALES EN LA SALUD Y LA NUTRICIÓN

Tortora, G. J. y otros

INTRODUCCIÓN A LA MICROBIOLOGÍA

Potter, N. N.

CIENCIA DE LOS ALIMENTOS

Mazza, G.

ALIMENTOS FUNCIONALES

Editorial ACRIBIA, S. A. - Apartado 466 - 50080 ZARAGOZA (España)



Acribia

booksmedicos.org

ISBN 84-200-0956-3



9 788420 009568