

CAPÍTULO 2

COMPUESTOS SECUNDARIOS NITROGENADOS: ALCALOIDES

Cynthia Patricia Henning

Alcaloides

Composición química y propiedades

Constituyen un grupo de numerosos compuestos secundarios nitrogenados aislados tradicionalmente de plantas vasculares, aunque actualmente se ha reportado también la presencia de un número creciente de este tipo de metabolitos en algunos animales, insectos y microorganismos.

Estructuralmente contienen uno o varios átomos de nitrógeno en su molécula, a menudo formando parte de un anillo heterocíclico. El término alcaloide fue introducido por un farmacéutico alemán, Carl Meissner a principios del siglo XIX, para designar sustancias naturales que reaccionan como los álcalis (del árabe *al qaly*, la sosa y del griego *eidos*, el aspecto). Es difícil definirlos de manera precisa ya que establecer una frontera que los separe de otros metabolitos nitrogenados a veces no es fácil. En un principio se los definió como aquellas sustancias de origen natural, nitrogenadas y de reacción alcalina, derivadas biosintéticamente de aminoácidos, de distribución restringida y de actividad farmacológica significativa; aunque esta definición caracterizaría sólo a los alcaloides verdaderos. En cuanto a sus propiedades, la mayoría son de carácter básico, cristalinos, aunque algunos forman precipitados amorfos y unos pocos son líquidos a temperatura ambiente (como la nicotina, la conina y la esparteína); no tienen olor, son amargos y en general incoloros (aunque también hay excepciones, como la berberina y la sanguinarina). Su peso molecular oscila entre 100 y 900, y su basicidad se

debe a que normalmente el nitrógeno posee un par de electrones no compartidos. Se comportan como auxiliares en el mantenimiento del equilibrio iónico debido a su carácter alcalino y también son absorbentes de rayos UV, por la presencia de núcleos aromáticos en sus estructuras. La mayoría son ópticamente activos (levógiros), por presentar al menos un carbono asimétrico en su estructura. Precipitan de sus soluciones acuosas con sales de metales pesados (mercurio, cadmio, plomo), ácido pícrico y taninos. En base a que la mayoría reaccionan positivamente con este tipo de reactivos, es que se los ha denominado “reactivos generales de alcaloides”.

Los núcleos nitrogenados de los alcaloides cíclicos en general son sencillos, como se muestra en la figura 1:


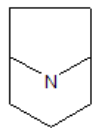
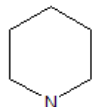
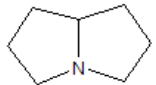
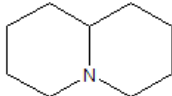
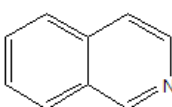
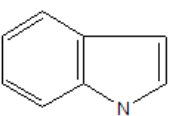
NÚCLEO ALCALOÍDICO	ESTRUCTURA	PRECURSOR BIOSINTÉTICO	EJEMPLO
PIRROLIDINA		ORNITINA	NICOTINA
TROPANO		ORNITINA	ATROPINA COCAÍNA
PIPERIDINA		LISINA	CONIÍNA
PIRROLIZIDINA		ORNITINA	RETRONECINA
QUINOLIZIDINA		LISINA	LUPININA
ISOQUINOLEÍNA		TIROSINA	CODEÍNA MORFINA
INDOL		TRIPTOFANO	PSILOCIBINA RESERPINA ESTRICHINA

Figura 1. Estructura de algunos de los núcleos alcaloídicos más sencillos

La característica de basicidad que poseen varía enormemente, dependiendo de la estructura molecular del alcaloide y de la presencia y localización de grupos funcionales. El átomo de nitrógeno hace que los alcaloides puedan protonarse en medio ácido y formar sales; pero si el alcaloide presenta grupos funcionales adyacentes que cedan electrones (por ejemplo grupos alquilo), la disponibilidad de electrones aumenta y el compuesto resulta más básico. Algunos alcaloides son neutros porque en su estructura se presentan grupos funcionales que atraen electrones, haciendo que los del nitrógeno se deslocalicen y no formen sales (por ejemplo, la papaverina, la ricinina y la colchicina). Unos pocos como la morfina, cocaína, pilocarpina y cafeína se disuelven en soluciones alcalinas porque son ligeramente ácidos. Por lo anteriormente expuesto pueden entonces presentarse libres (al estado de bases), como sales o como N-óxidos. Otra propiedad es que la solubilidad del alcaloide base y de sus respectivas sales, en agua y disolventes orgánicos, es opuesta (aunque hay excepciones). Esta última característica es generalmente tomada en cuenta para extraer y purificar a los alcaloides presentes en un material vegetal.

Según la composición elemental pueden clasificarse en ternarios o cuaternarios:

- los ternarios o no oxigenados por lo general se presentan como líquidos oleosos, volátiles y arrastrables por vapor de agua, características que se tienen en cuenta para su determinación cuantitativa a través de una destilación (ver: Métodos de extracción en este Capítulo). En la figura 2 se puede verificar la ausencia de átomos de oxígeno en las estructuras de laconiina en la cicuta (*Conium maculatum*), la esparteína en retama (*Spartium junceum*) y la nicotina en tabaco (*Nicotiana tabacum*).

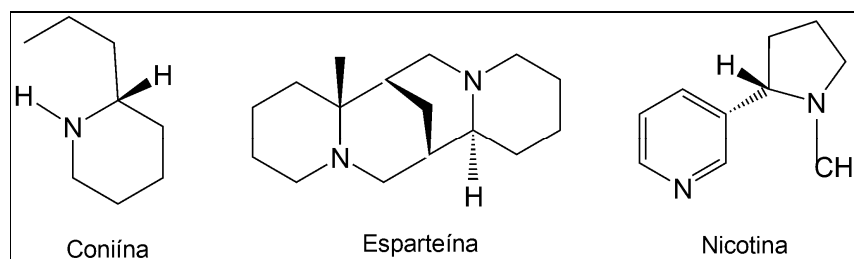


Figura 2. Estructura de alcaloides ternarios, no oxigenados (C, H y N)

En cambio los oxigenados o cuaternarios (formados por C, H, N y O) son sólidos a temperatura ambiente, fijos y cristalizables. A este grupo corresponden la mayoría de los alcaloides. En la figura 3 se representan: la reserpina en *Rawolfia spp* y lupanina en diferentes especies de lupines (*Lupinus spp*).

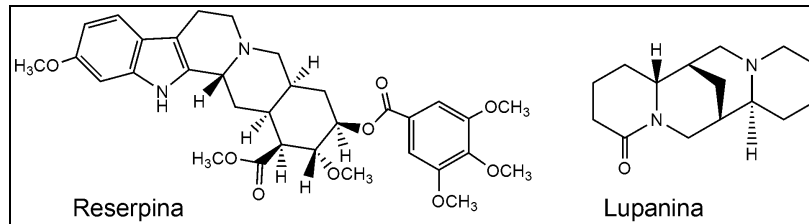


Figura 3. Alcaloides cuaternarios: reserpina y lupanina

De acuerdo con la estructura molecular y su ruta biosintética, los alcaloides se dividen en tres grupos:

1) verdaderos o alcaloides propiamente dichos, que constituyen el grupo principal. Cumplen estrictamente con las características de la definición de alcaloides: tienen siempre un nitrógeno intracíclico (Figura 4), son de carácter básico y se presentan en la naturaleza normalmente formando sales con el ácido acético, oxálico, láctico, málico, tartárico y cítrico y tal vez lo que más los diferencia de los demás grupos es que se forman a partir de un aminoácido.

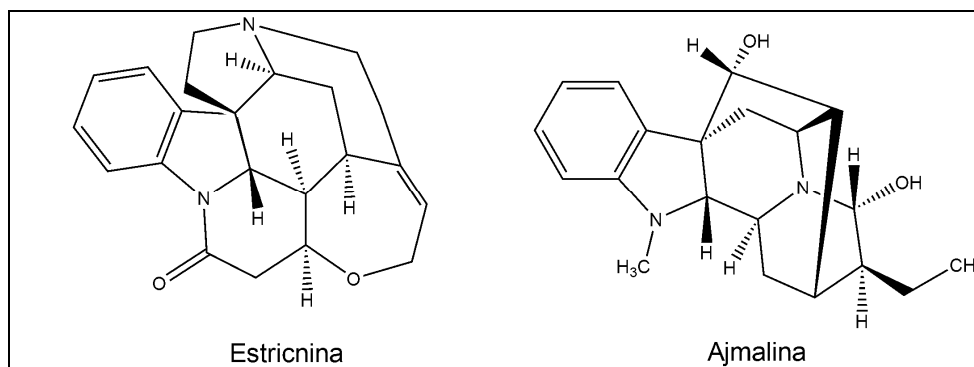


Figura 4. Estructura de algunos alcaloides verdaderos

2) protoalcaloides: pueden ser considerados aminas simples, poseen reacción básica y se forman *in vivo* a partir de aminoácidos pero, a diferencia de los alcaloides verdaderos, poseen el nitrógeno en una cadena lateral de la molécula (extracíclico), es decir que no está formando parte del núcleo heterocíclico; por ejemplo la muscarina (en setas del hongo *Amanita muscaria*), la mescalina (en cactus), la efedrina (en *Ephedra spp*) y la hordenina presente en cebada (*Hordeum vulgare*) en germinación (Figura 5).

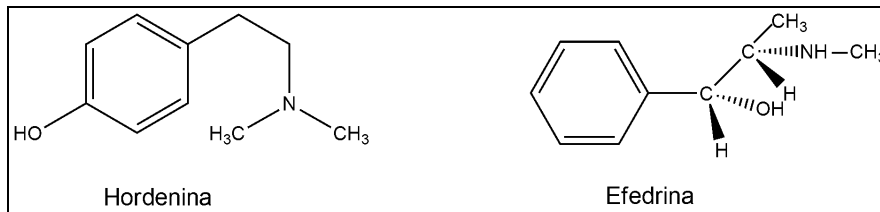


Figura 5. Estructura de algunos protoalcaloides

3) pseudoalcaloides: poseen normalmente todas las características de los alcaloides verdaderos pero no se forman a partir de aminoácidos. En la mayoría de los casos conocidos se trata de isoprenoides, de allí que se los nombre como alcaloides terpénicos; por ejemplo los alcaloides monoterpénicos, como la β -esquitantina en *Skytanthus acutus* (cuerno de cabra); alcaloides diterpénicos, como la aconitina (Figura 6) en tubérculos de *Aconitum napellus* (acónito); triterpenoides, como la tomatidina en *Solanaceae* y sesquiterpénicos en nenúfares (*Nymphaeaceae*). Igualmente se conocen sustancias nitrogenadas heterocíclicas que provienen del metabolismo del acetato, como la coniína, principio tóxico de la cicuta.

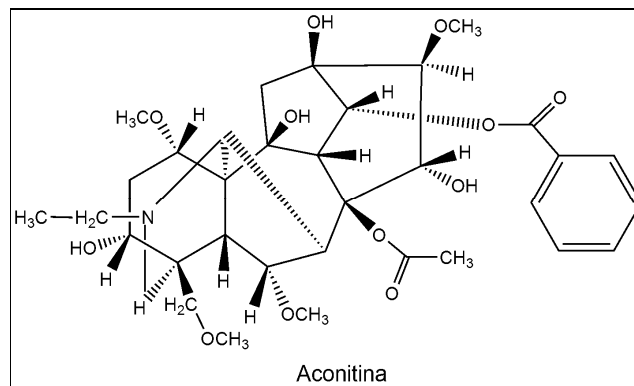


Figura 6. Pseudoalcaloide aconitina (en los géneros *Aconitum* y *Delphinium*)

Hasta el momento se han aislado alrededor de 15000 alcaloides de las plantas (Thaiz y Zeiger, 2010: 381) y quedan aún muchos por descubrir y aislar, para completar el “screening” o cribado alcaloídico, y si se considera que se ha examinado menos del 20% de las especies de plantas superiores del planeta, es evidente que queda aún un amplio campo para su investigación. Por su importancia farmacológica, medicinal y agroquímica existe un incentivo para continuar con el estudio químico-biológico de muchos alcaloides. Es uno de los grupos de compuestos más importantes dentro de las sustancias de origen natural con interés terapéutico. Presentan notables propiedades fisiológicas y toxicológicas que se ejercen fundamentalmente sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), con predominio en alguno de sus niveles. Por estas razones pueden ser usados como fármacos. El uso prolongado de alguno de estos compuestos produce en el hombre acostumbramiento, que constituyen verdaderas toxicomanías, con dependencia física y psíquica y un aumento de la tolerancia.

Con referencia a la nomenclatura y debido a que a veces las estructuras son complicadas, sus nombres suelen estar relacionados con el origen botánico, como por ejemplo la atropina por el género *Atropa* o por la especie en la que se encuentra, como en el caso de la cocaína en el *Erythroxylon coca*. Otras veces se los relaciona por el nombre de la droga (ergotamina del ergot), por su acción farmacológica (emetina por los efectos eméticos) o en algunos casos el nombre de su descubridor. En el idioma español se ha aceptado que los alcaloides tengan una terminación “ina” (Valencia Ortiz, 1995: 153). Algunos alcaloides poseen derivados que reciben el nombre de alcaloides secundarios, y para diferenciarlos reciben nombres diferentes; por ejemplo el alcaloide principal de la corteza de quina, es la quinina y un alcaloide derivado secundario recibe el nombre de hidroxiquinina; la peletierina, posee dos alcaloides secundarios: la isopeletierina y la metilpeletierina. Cuando no se conoce bien la relación entre los primarios y los secundarios se suele agregar la sílaba “ni” o “di”, por ejemplo la gelsemina y la gelseminina; la pilocarpina y la pilocarpidina.

Rutas biosintéticas

Debido a que muchos alcaloides tienen fórmulas químicas complejas y múltiples carbonos asimétricos, tanto la elucidación de sus estructuras químicas como el estudio de sus vías de biosíntesis han sido relativamente recientes y difíciles de resolver, y en algunos casos permanecen aún incompletas. Casi todas las enzimas involucradas en la biosíntesis de la nicotina y la morfina han sido identificadas, pero luego de alrededor de 190 años después del aislamiento de esta última.

Las rutas biosintéticas son diversas y los precursores que utilizan las plantas son los aminoácidos: L-ornitina, L-arginina, L-lisina, histidina, L-fenilalanina, L-triptófano o L-tirosina; y en menor proporción otros compuestos que pueden intervenir como la L-prolina, el ácido antranílico, el ácido nicotínico, y otros. El heterociclo requiere de procesos inter o intramoleculares (Bruneton, 2001: 791) pudiendo participar una única molécula de aminoácido (como en el caso de la higrina, de la peletearina), dos moléculas del mismo aminoácido (para la formación de los alcaloides quinolizidínicos y bencilisoquinoleínas), dos aminoácidos diferentes (para el caso de la tubulosina), o varias moléculas del mismo aminoácido como en el caso de la esparteína.

En general la estructura carbonada del aminoácido es mantenida intacta en la estructura del alcaloide, mientras que el carbono del ácido carboxílico sufre descarboxilación. En algunos casos la molécula requiere carbonos suplementarios, y éstos pueden ser proporcionados por grupos acetatos (en el caso de los tropanos), dimetilalilpirofosfatos (en las ergolinas y furoquinoleínas), o por el secologanósido en el caso específico de los alcaloides indolmonoterpénicos; es decir que, el resto de la molécula deriva de otras vías (la vía del acetato, la vía del ácido shikímico o la vía del ácido mevalónico). Las variaciones estructurales encontradas en los diferentes alcaloides, que se han ido sumando al *screening* o mapa alcaloídico, surgen de reacciones de oxidación, esterificación, acoplamientos, etc.

Distribución y función biológica

Los alcaloides en vegetales están presentes en Angiospermas especialmente en Dicotiledóneas herbáceas y son más escasos en Monocotiledóneas y Gimnospermas. Algunas de las especies que tienen alcaloides pertenecen a las familias *Rubiaceae* (quina, café), *Papaveraceae* (adormidera, amapola), *Solanaceae* (tabaco, belladona, papa), *Lauraceae*, *Papilionaceae* (retama), *Ranunculaceae* (acónitos), *Eritroxilaceae*, *Asclepiadaceae*, *Berberidaceae*, *Apocinaceae*, entre otras. Se dice que la distribución de los alcaloides tendría cierta relación con las estructuras moleculares y las rutas biosintéticas: cuanto más simple es la molécula del alcaloide, y por lo tanto su biosíntesis, más extensiva es su distribución entre especies no relacionadas filogenéticamente (por ejemplo, la nicotina de estructura molecular sencilla, está ampliamente distribuida); mientras que los de estructura molecular más compleja actuarían como marcadores quimiotaxonómicos en ciertas especies, tal el caso de la morfina que se encuentra sólo en especies de *Papaver*, estricnina en *Strychnos nux-vomica* y otros muchos ejemplos.

Lo más frecuente es que en una misma especie se encuentren presentes varios alcaloides estrechamente vinculados químicamente (nornicotina, nicotina, anabasina y otros, en tabaco; morfina, codeína, papaverina y muchos más, en opio; y más de 100 estructuras alcaloídicas en la vinca). Se los ha encontrado en todos los órganos de la planta, mayoritariamente en hojas como la cocaína, nicotina y la pilocarpina, en flores (escopolamina, atropina), en frutos (alcaloides del opio, peletiarina, coniína), en semillas (cafeína, piperina, teobromina, arecolina), en corteza (quinina, tubocurarina), en la raíz (emetina y ceferina), rizomas de *Hydrastis*, etc.

La síntesis se lleva a cabo en determinados órganos de las plantas, por ejemplo: la morfina en el látex, la hiosciamina en la raíz, la cocaína en hojas; y algunos como la nicotina, se forman en la raíz y se translocan y almacenan en otras partes de la planta (en las hojas en el caso del tabaco). Su localización histológica por lo general es en tejidos periféricos: tegumentos de semillas, capas externas de frutos, cortezas de tallos y raíces, epidermis y capas

subepidérmicas de hojas etc.; y a nivel celular en las vacuolas celulares, en forma de sales (citratos, malatos, tartratos, benzoatos, etc.) o combinados con taninos, acumulándose en células epidérmicas, tejidos de crecimiento activo, vainas vasculares y vasos laticíferos. Algunas plantas de la familia *Solanaceae*, como papas, berenjenas, tomates, etc., contienen una serie de glicoalcaloides, entre los que se pueden citar como más importantes a la solanina, tomatina y la chaconina, que comparten el mismo núcleo esterooidal o aglicón triterpenoide: la solanidina, unido de diferente manera a moléculas de galactosa, ramnosa y glucosa. En la papa (*Solanum tuberosum*) este alcaloide se encuentra sobre todo en plantas inmaduras y en los nódulos verdosos de los tubérculos en germinación y parece tener una función protectora ya que aumenta su concentración frente a infecciones parasitarias o a la exposición a la luz. El consumo de los tubérculos en estas condiciones no produce envenenamiento salvo que la ingesta sea en grandes cantidades. Una forma de eliminar la solanina es cocinarla en agua con vinagre que después se descarta. Los síntomas de la intoxicación son: ardor de garganta, dolor de cabeza, abatimiento, vómitos, dolor de vientre y diarrea. Actúa como inhibidor de la colinesterasa y como irritante de las mucosas, causa inflamación de los túbulos renales y se sospecha que tiene acción teratogénica y agente causal de la espina bífida. En casos graves puede presentarse perturbación mental (a causa del edema cerebral), coma, calambres y también la muerte (especialmente en niños).

Los alcaloides han sido encontrados también en organismos animales pero sin que se haya definido aún, si la biosíntesis *de novo* ocurre en cada uno de ellos. Muchas mariposas y polillas toman los alcaloides de plantas que no son su fuente alimenticia, para convertirlos en feromonas (atrayentes) o sustancias de defensa frente a predadores. Otro caso muy particular es la presencia de morfina en glándulas secretoras y en la piel del sapo *Bufo marinus* (Croteau *et al.*, 2000: 1271). Se han encontrado alcaloides en algunos invertebrados marinos como la manzamina aislada de la esponja marina *Xestospongia ashmorica*. Excepcionalmente se los ha encontrado también en bacterias como la piocianina (en *Pseudomonas aeruginosa*) y en hongos como la psilocibina

(de hongos alucinógenos mejicanos), la nomina (del *Aspergillus nomius*) y la ergotamina (del hongo *Claviceps purpurea*).

La función de los alcaloides en las plantas no es aún clara, pero existen algunas sugerencias sobre el "rol" que juegan estas sustancias en los vegetales. La mayoría de ellos presentan acciones fisiológicas marcadas sobre el organismo animal, o bien son tóxicos para los insectos, como por ejemplo la cafeína, la solanina y el bien conocido efecto insecticida de la nicotina (Schmeltz, 1971: 45); es decir que estarían vinculados con funciones de defensa (Villarreal Villarreal *et al.*, 2009: 152) no sólo por su toxicidad sino también por su sabor amargo. Han sido citados algunos alcaloides con actividad antiviral (esparteína), bactericidas (lupinina, lupanina, angustifolina), nematocidas (anagrina, matrina y citisina), atrayentes o repelentes (Özçelik *et al.*, 2011: 396).

Debido a que, en su mayoría, los alcaloides están asociados con ácidos orgánicos que les facilita el transporte en la planta, pueden servir como productos de almacenamiento del nitrógeno no metabolizado o para transporte del mismo. Se los ha considerado también como productos terminales del metabolismo del nitrógeno, pero resulta poco creíble que algunas plantas inviertan tanto nitrógeno para su síntesis sin un fin que las beneficie, como asociarlos a la protección del vegetal frente a microorganismos, virus, ante los actos predatorios de insectos y animales herbívoros. Algunos autores han demostrado que los alcaloides derivados de la putrescina (diamina) se incrementan notablemente cuando las plantas se encuentran en suelos deficientes de potasio (Harborne, 1993: 82) y durante la germinación de semillas (en la cebada por ejemplo), es decir que podrían cumplir funciones como reguladores del crecimiento. Se ha sugerido que algunos alcaloides participan en el crecimiento del vegetal porque se sintetiza mayor cantidad en las etapas del metabolismo más intenso (equiparables con la hormona animal adrenalina); mientras que otros son sintetizados para influir positiva o negativamente sobre otras especies en determinado hábitat, es decir que serían sustancias alelopáticas. Ejemplos de probada actividad alelopática son: la narcotina, escopolamina, la atropina, cocaína, estroscina, entre otros. La

nicotina tiene propiedades inhibitorias de la síntesis de clorofila (Leicach, 2006: 45) y la cafeína mata ciertas malezas sin afectar algunas especies cultivadas como, por ejemplo, el poroto. La cinchonina, fisostigmina, quinina, cinchonidina, estriquina son reconocidos inhibidores de la germinación por su poder quelante y citotóxico. Los alcaloides purínicos del café (cafeína, teobromina y teofilina) se comportarían también como fitotoxinas (Leicach, 2006: 46). La gramina, es un alcaloide indólico que se exuda por las raíces de la cebada y se asocia con la resistencia al ataque de áfidos y a la inhibición del crecimiento de algunas malezas (como la *Stellaria spp.*) y de la cianobacteria *Microcystis aeruginosa* (Hong *et al.*, 2009: 262), siendo un importante aleloquímico natural para el tratamiento de aguas.

La actividad biológica de los alcaloides en el organismo animal es muy diversa. Algunos poseen acciones fisiológicas características, sean tóxicas o curativas para el ser humano, y por ello este grupo de compuestos ha atraído tanto la atención de los investigadores desde los comienzos de la química orgánica. En los seres humanos pueden tener dramática acción fisiológica y neurológica actuando generalmente sobre el sistema nervioso central, si bien algunos afectan al sistema nervioso parasimpático y otros al sistema nervioso simpático. Por ejemplo la cafeína y la nicotina excitan el SNC, la cocaína tiene acción euforizante porque actúa impidiendo la recaptación de dopamina de la terminal sináptica (se produce un mayor efecto de los receptores dopaminérgicos); pero también existen alcaloides con efectos depresores del mismo como la morfina. Otros alcaloides presentan actividad sobre el sistema nervioso autónomo, como por ejemplo la pilocarpina con propiedades parasimpaticolíticas; la atropina aislada de las hojas de belladona con actividad anticolinérgica; la efedrina aislada de las sumidades de efedra, útil como vasoconstrictor en casos de asma por sus propiedades simpaticomiméticas. Algunos alcaloides, como por ejemplo la cocaína aislada de las hojas de coca, presentan actividad anestésica local (hoy prácticamente sin utilidad en terapéutica, pero sí un extenso comercio como droga de abuso).

Farmacológicamente interesan por su acción toxicológica (efectos hepatotóxicos y cancerígenos, efectos alucinógenos, etc.), por actuar como

antifibrilantes, bloqueantes espasmolíticos, neuromusculares, antimaláricos, antineoplásicos, etc. La quinidina aislada de las cortezas de quina, por ejemplo, actúa sobre el corazón (con propiedades antiarrítmicas); la colchicina, en el azafrán silvestre (*Colchicum autumnale*) presenta actividad en el ataque agudo de gota (enfermedad inflamatoria articular en relación con el aumento de los niveles sanguíneos de ácido úrico); alcaloides como vincristina o vinblastina, con actividad antitumoral y que han resultado de gran eficacia en el tratamiento de determinados tipos de cáncer; etc. Por otra parte, se encuentran en algunas especies vegetales alcaloides especialmente tóxicos y que es preciso conocer como la aconitina de la raíz de acónito, los alcaloides piperidínicos del género *Senecio*, y otros, responsables de diferentes sintomatologías. Carod-Artal (2003: 860) cita varias especies con efecto neurológico y neurotóxico debido a la presencia de estos alcaloides tóxicos; como la cicuta (*Conium maculatum*) que contiene una toxina alifática llamada cicutoxina y al menos ocho alcaloides piperidínicos tóxicos y teratogénicos, entre los que se encuentran laconiina o cicutina, la γ -coniceína y la N-metilconiina, que actúan sobre el SNC, con efectos neurotóxicos serios que pueden llegar a provocar la muerte por parálisis respiratoria. Otros efectos observados son necrosis tubular aguda e insuficiencia renal y malformaciones en animales recién nacidos (por ingesta de cicuta de animales gestantes que además muestran debilidad neuromuscular y ataxia). Estos síntomas teratogénicos se han observado por ingestión de alcaloides piperidínicos presentes en *Nicotiana spp.* (*N. tabacum* y *N. glauca*) que en rumiantes provoca además síntomas cardíacos (fibrilación ventricular) y neurológicos con parálisis muscular y respiratoria (Panter *et al.*, 1999: 117); y también en ganado gestante que pasta lupines (*Lupinus spp.*) por contener alcaloides piperidínicos y quinolizidínicos (Molyneux y Panter, 2009: 143). Dada la actividad y/o toxicidad tan marcada en muchos de estos compuestos, en bastantes ocasiones no se emplean las plantas que contienen alcaloides sino los alcaloides aislados de las mismas, bien controlados y dosificados. Los alcaloides son compuestos que aún hoy siguen siendo estudiados no sólo para descubrir nuevas estructuras sino sus modos de acción. Por ejemplo, en la 4.^a reunión del CCCF (Codex Alimentarius Committee on Contaminants in

Foods) llevada a cabo en marzo de 2011 (FAO, 2011) se decidió establecer un grupo de trabajo por medios electrónicos bajo la dirección de los Países Bajos para desarrollar un Documento de debate sobre los alcaloides pirrolizidínicos, a fin de recopilar información sobre la química de estos alcaloides, su toxicidad, los métodos de análisis disponibles, presencia en las plantas, alimentos, piensos, y otros datos relevantes.

Clasificación de alcaloides

Para su mejor estudio se suele clasificar a los alcaloides en grupos y esta clasificación puede realizarse desde distintos puntos de vista: teniendo en cuenta su estructura química, sus rutas biosintéticas, sus propiedades farmacológicas, su distribución botánica, etc. Actualmente parece ser la clasificación biogenética la de elección, es decir, la que tiene en cuenta el origen biosintético de estos compuestos en los vegetales. Puesto que una gran parte de los alcaloides deriva de unos pocos aminoácidos, ya sea de cadena abierta o aromática, la clasificación más aceptada es la siguiente:

- I. Alcaloides derivados de aminoácidos alifáticos ornitina y lisina.
- II. Alcaloides derivados del ácido nicotínico.
- III. Alcaloides derivados de fenilalanina y tirosina: feniletilamínicos e isoquinoleínicos.
- IV. Alcaloides derivados del triptófano: indolmonoterpénicos, ergolínicos, etc.
- V. Alcaloides derivados del ácido antranílico: quinoleínas, quinazolininas y otros.
- VI. Alcaloides derivados de la histidina: imidazólicos.
- VII. Alcaloides derivados del metabolismo terpénico: diterpénicos y esteroídicos.
- VIII. Otros alcaloides: bases xánticas.

A continuación se describirán algunas características de cada grupo y subgrupos y se citarán además los ejemplos de mayor relevancia:

I. Alcaloides derivados de aminoácidos ornitina y lisina

Este grupo abarca a los alcaloides tropánicos, pirrolizidínicos, quinolizidínicos y los piperidínicos.

▪ Alcaloides tropánicos: Son alcaloides presentes en familias como las *Solanaceae* (géneros: *Atropa*, *Datura*, *Hyoscyamus*, *Mandragora*), *Proteaceae*, *Eritroxilaceae* entre otras y se caracterizan por poseer una estructura bicíclica hidroxilada, que se origina por la condensación de un anillo pirrolidínico y otro piperidínico, compartiendo dos átomos de carbono. El anillo piperidínico presenta una conformación en forma de silla y una disposición espacial del grupo alcoholílico situado sobre el C 3 que determina la existencia de dos tipos de estructuras tropánicas: 3- α -hidroxitropano (hiosciamina, escopolamina, atropina) y 3- β -hidroxitropano (cocaína, tropococaína) como se detalla en la figura 7. Los alcaloides derivados del 3- α -tropanol son especialmente abundantes en la familia *Solanaceae*: belladona, estramonio, beleño; los derivados del 3- β -tropanol se encuentran las hojas de coca (*Erythroxylum coca*).

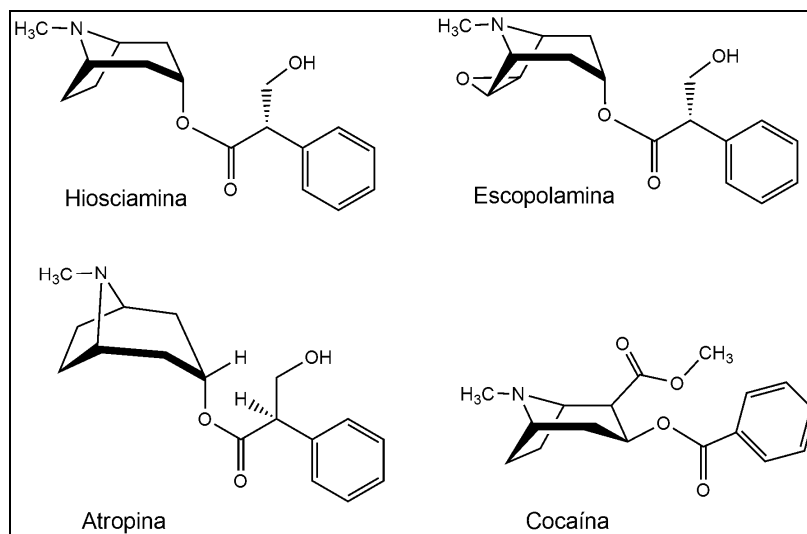


Figura 7. Alcaloides tropánicos

▪ Alcaloides pirrolizidínicos: la gran mayoría son ésteres formados entre aminoalcoholes de tipo pirrolizidina llamados necinas y ácidos alifáticos

monocarboxílicos. La estructura de estos alcaloides está basada en dos anillos de 5 átomos unidos, que comparten un átomo de nitrógeno (Figura 1). En la naturaleza por lo general los anillos tienen, como sustituyentes, grupos hidroximetilénos en la posición C-1 y grupos hidroxilos en C-7; esta estructura se conoce como necina. Son sustancias de alta diversidad estructural (se conocen aproximadamente unas 700), presentes en más de 200 plantas estudiadas de algunas familias como *Borraginaceae*, *Asteraceae*, *Fabaceae* y *Apocynaceae*. En particular los géneros *Crotalaria*, *Heliotropium* y *Senecio* han sido causa de numerosos casos de envenenamiento de ganado, con importantes pérdidas económicas. Ejemplos típicos: la heliotridina y la retronecina (Figura 8), la senecionina, entre otros. Actúan como hepatotoxinas (por acumulación) y los síntomas de intoxicación en el hombre son afecciones crónicas tales como pérdida de apetito, dolores y distensión abdominal, ascitis o acumulación de líquidos en el abdomen, cirrosis hepática, etc. Son mutagénicos y carcinogénicos. También han sido causa de muerte en humanos, especialmente en países poco desarrollados.

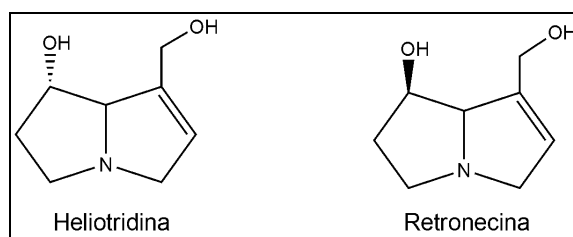


Figura 8. Alcaloides pirrolizidínicos

Carecen de aplicación terapéutica pero jugarían un papel defensivo en la planta. Tienen probado efecto antifúngico, como la acetil-traquelantamina que tiene un moderado comportamiento antifúngico frente a hongos patógenos de tipo *Fusarium*, y también actividad insecticida y antialimentario (como la spartioidina que repele en forma efectiva al lepidóptero *Spodoptera littoralis* y la supunina extraído del *Heliotropium sinuatum* (*Borraginaceae*) que afecta al coleóptero *Leptinotarsa decemlineata* (Villarreal-Villarreal, 2009:155)

- Alcaloides quinolizidínicos: derivan de la lisina y poseen en su estructura una o dos quinolizidinas (estructura heterocíclica nitrogenada bicíclica) por lo que se diferencian de otras estructuras alcaloídicas en las que coexiste la

quinolizidina unida a otra estructura nitrogenada diferente. Son especialmente abundantes en la familia *Fabaceae*, aunque también se han identificado en las familias *Chenopodiaceae*, *Ranunculaceae*, *Solanaceae*, *Berberidaceae* y *Rubiaceae*. Dentro de este grupo se puede citar algunos que causan hepatotoxicidad y otros con actividad terapéutica, como la esparteína (Figura 2), extraída de la retama, que se usaba como medicamento tónico del corazón. Han sido también estudiados los alcaloides presentes en semillas, vainas y raíces del género *Lupinus spp.* Los lupinos amargos causan toxicidad por la presencia de lupanina (Figura 3), lupinina e hidroxilupanina (Figura 9), de acción excitatoria sobre el SNC y depresora de los centros respiratorios y vasomotores, observado especialmente en ovejas. También se han reportado casos de la “enfermedad del ternero torcido” en ganado vacuno por la presencia de anagirina, responsable de los efectos teratogénicos (especialmente en América del Norte).

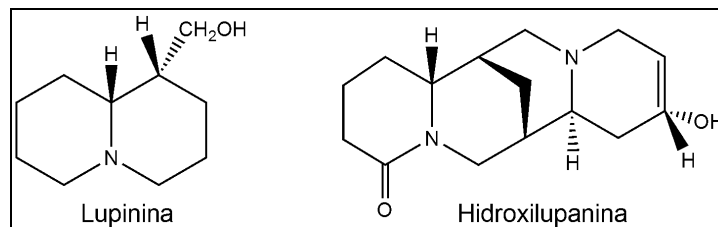


Figura 9. Alcaloides quinolizidínicos

Para uso medicinal los alcaloides (esparteína, lupinina, lupanidina, citisina, etc.) se emplean para controlar ectoparásitos y parásitos intestinales de los animales.

- Alcaloides piperidínicos: Este grupo de alcaloides está constituido por el núcleo de la piperidina, sustituido por una cadena alifática, dependiendo de cada alcaloide. Un ejemplo de este grupo corresponde a la conifina (Figura 2) que se encuentra en la cicuta, que actúa como una neurotoxina que bloquea el sistema nervioso periférico (es tóxico para humanos y toda clase de ganado, menos de 0,2 g son fatales para humanos, con muerte causada por parálisis respiratoria). En *Punica granatum* (*Punicaceae*) se encuentra la peletierina entre un 0,5 y 0,7% que se extrae con fines antihelmínticos (tenífugo),

actualmente usada sólo en medicina veterinaria. Otros ejemplos que se pueden citar son la piperina en pimienta *Piper nigrum* (Piperaceae) que es depresora del SNC y la lobelina (Figura 10) extraída de *Lobelia inflata*, otro alcaloide piperidínico que se ha usado como sustitutivo de la nicotina en tratamientos para abandonar la adicción al tabaco y se ha aplicado también en tratamientos para la adicción o abuso de otras drogas, como la anfetamina, la cocaína o el alcohol (Farook *et al.*, 2009: 504).

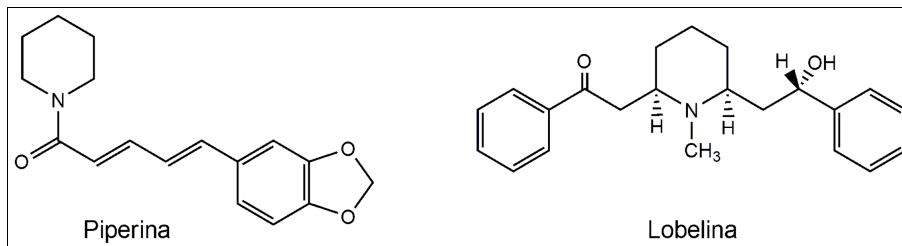


Figura 10. Alcaloides piperidínicos

II. Alcaloides derivados del ácido nicotínico

El ácido nicotínico, que se biosintetiza a partir del ácido aspártico por condensación con el gliceraldehído-fosfato (vía ácido quinolínico), es el precursor de los denominados alcaloides piridínicos. Son químicamente similares a los piperidínicos, excepto que su núcleo se encuentra insaturado. Ejemplos: la nicotina (Figura 2), la nornicotina (Figura 11), anatabina, ricinina, dioscorina, anabasina, miosmina, nicotirina, etc. En el tabaco (*Nicotiana tabacum*), los alcaloides se encuentran mayormente en las hojas, en cantidades variables dependiendo del modo de cultivo y de la variedad (entre un 2 a 10%). La nicotina producida por síntesis, tiene un alto grado de toxicidad, pudiendo ocasionar la muerte por parálisis cardíaca cuando se ingiere pura. La anabasina (Figura 11), de estructura similar a la de la nicotina, es un alcaloide que se encuentra en *Nicotiana glauca*. Su uso principal (histórico) fue como insecticida.

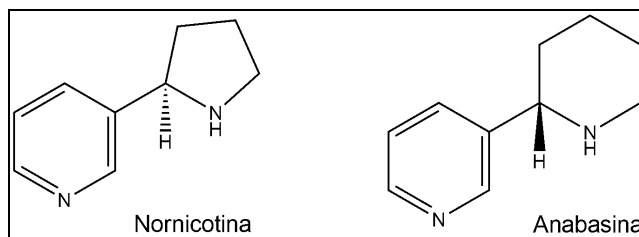


Figura 11. Alcaloides piridínicos

III. Alcaloides derivados de fenilalanina y tirosina

Principalmente forman este grupo los alcaloides isoquinoleínicos, derivados químicamente de la isoquinoleína (1,2,3,4- tetrahidroisoquinoleínicos). Su biosíntesis tiene lugar cuando el aminoácido aromático se descarboxila, y se le une generalmente otro aminoácido desaminado (cetoácido o aldehído) o en contadas ocasiones, una unidad isoprénica. Los más importantes son los alcaloides bencil-isoquinoleínicos.

Según su formación en el vegetal y su estructura química podemos subdividirlos en varios grupos, citando entre los más interesantes:

- Bencil-isoquinoleínicos: la papaverina (Fig. 4), alcaloide aislado de las adormideras (*Papaver somniferum*) dotado de propiedades espasmolíticas, y la berberina (*Berberis vulgaris*) cuya estructura se muestra en la figura 12.
- Aporfínicos: Ejemplo: la boldina (Figura 12) alcaloide procedente del boldo (*Peumus boldus*) con efecto colagogo y colerético.

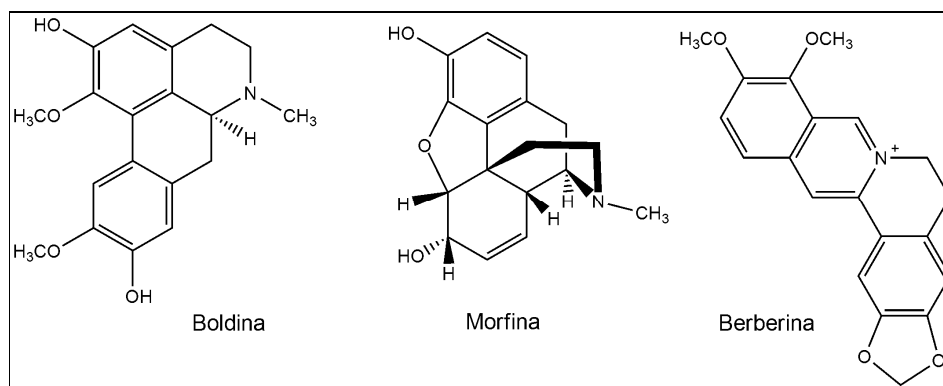


Figura 12. Alcaloides derivados de aminoácidos aromáticos: fenilalanina y tirosina

- Morfinanos: son específicos del género *Papaver*. Por ejemplo: la tebaína, la codeína, la morfina (Figura 12), obtenida a partir del opio de las cápsulas de adormidera es considerado el analgésico por excelencia pero inductor de dependencia física y psíquica.
- Bisbencilisoquinoleínicos: dímeros como la tubocurarina y otros alcaloides de los curares o extractos complejos constituidos por especies vegetales diversas y de diferentes actividades terapéuticas. Se utilizan como pre-anestésicos y relajantes musculares.
- Fenetilisoquinoleínicos: Este tipo de alcaloides es poco común en la naturaleza; se han encontrado en especies de la familia *Liliaceae*, en las que el principal alcaloide es la colchicina (Figura 13) aislado de *Colchicum autumnale* usado en el tratamiento de la gota, tiene acción anti-inflamatoria y es un muy buen analgésico natural.
- Alcaloides de las *Amarilidaceae*: sólo existen en esta familia botánica. Por ejemplo en los narcisos, junquillos, ubicados en bulbos sobre todo, aunque pueden encontrarse en partes aéreas. No se utilizan con fines terapéuticos.
- Isoquinolein-monoterpénicos: son los alcaloides que incorporan una unidad de secologanósido (monoterpenos) en su ruta biosintética. Son los alcaloides de las *Rubiaceae*. Ejemplo: los alcaloides de las ipecacuanas (género *Cephaelis spp.*) como la cefelina y emetina (cefelina metil éster) (Figura 13), que poseen propiedades eméticas y antidisentéricas.

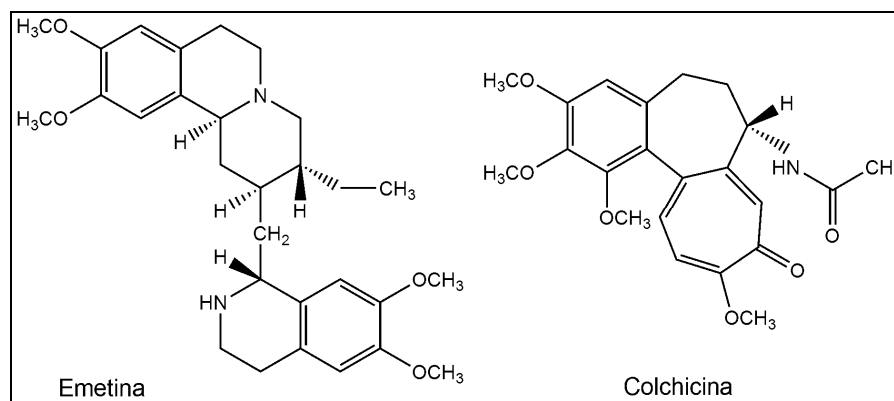


Figura 13. Otros alcaloides derivados de los aminoácidos fenilalanina y tirosina

Es un grupo muy amplio de gran interés por su actividad farmacológica. Algunos autores incluyen además en este grupo a los alcaloides feniletilamínicos, cuyo nitrógeno no forma parte de un heterociclo y son considerados protoalcaloides, pudiendo citar a la efedrina (Figura 5), extraída de sumidades de la efedra y a la mescalina (Capítulo 3: Figura 2), presente en el peyote (*Lophophora willamsii*), con propiedades alucinógenas; considerados también ambos compuestos como aminas aromáticas.

IV. Alcaloides derivados del triptófano

Es un grupo muy numeroso de alcaloides (tal vez el más amplio de todos) que fue estudiado con detenimiento, a partir del aislamiento de la reserpina extraída de las raíces de la rawolfia (*Rauwolfia reserpina*, de la familia *Apocinaceae*) (Figura 3), por sus propiedades antihipertensivas y su poder tranquilizante. Años más tarde, el interés terapéutico de estas estructuras aumentó con el descubrimiento de las propiedades antitumorales de los alcaloides de tipo bisindólico (como la vinblastina) de la vinca (*Catharanthus roseus*). El aminoácido L-triptófano contiene el grupo indólico y es el precursor de estos alcaloides; aunque proceden en realidad de la triptamina, producto de la descarboxilación del triptófano, que se une en casi todos los casos a otras unidades, como son las unidades de mevalonato, acetato, de un aldehído monoterpénico (secologanósido) y otros compuestos. Es decir que tienen un origen biosintético mixto. A modo de ejemplo se esquematiza la ruta de síntesis a partir del triptófano en la figura 14:

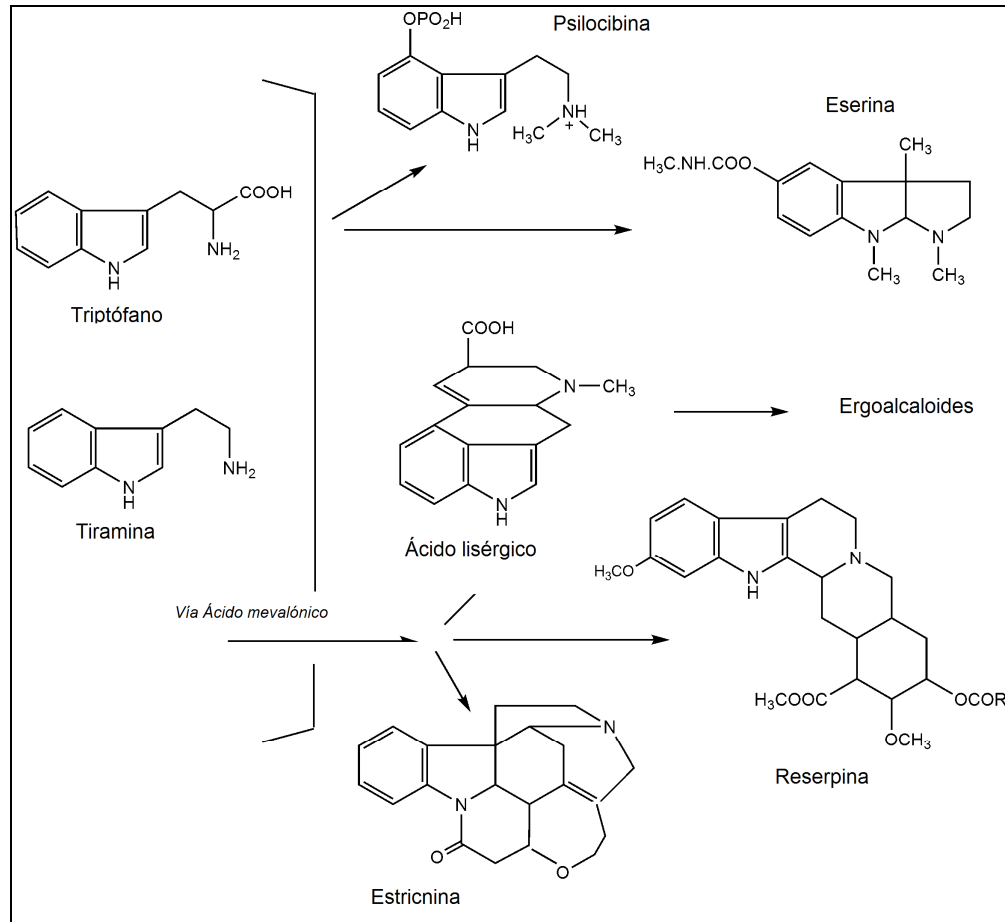


Figura 14. Ruta de síntesis de alcaloides derivados del triptófano. Fuente: Trease y Evans 1986: 621, modificado

Se los puede clasificar por su estructura en subgrupos:

1) Aminas simples y carbolinas:

Son derivados de la triptamina que poseen propiedades alucinógenas como la psicocina y psicocibina presentes en el peyote y la gramínea de poco interés farmacológico pero sustancia de defensa en varias plantas (ver: Aminas vegetales en Capítulo 3). Las carbolinas se forman por condensación de un aldehído o cetoácido con la triptamina, por ejemplo el harmano y harmina, y otros en *Passiflora incarnata* (Figura 15).

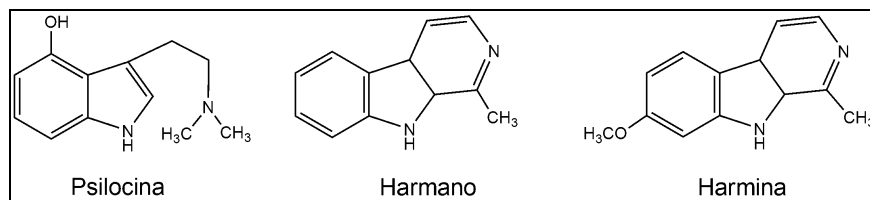


Figura 15. Estructura de algunas aminas simples y carbolinas

2) Indolinas o alcaloides procedentes de la ciclación de la triptamina:

Dentro de este grupo podemos encontrar a la eserina o fisostigmina y la eseridina del Haba del Calabar o nuez de Eseré (*Physostigma venenosum*), alcaloide inhibidor de la enzima colinesterasa (Figura 16).

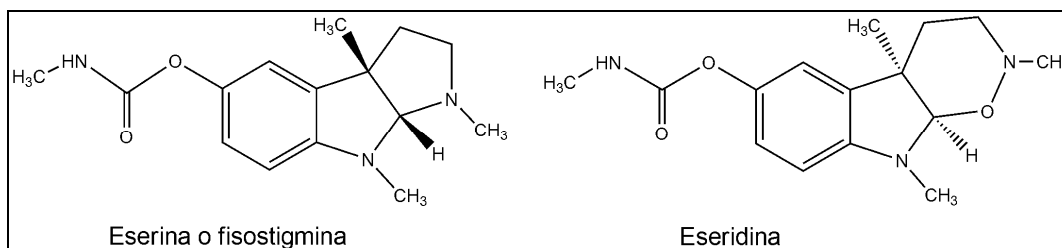


Figura 16. Alcaloides derivados de la triptamina: indolinas

3) Alcaloides indol-monoterpénicos:

Estos alcaloides constituyen un grupo muy amplio, aproximadamente 2.000 compuestos diferentes, restringidos a un pequeño número de familias, entre ellas: *Loganiaceae*, *Rubiaceae* y *Apocynaceae*, siendo esta última la más importante en cuanto a alcaloides aislados. Se caracterizan por tener un único precursor común: la strictosidina. La variabilidad estructural puede ir unida a la parte triptamínica de la estructura; por ejemplo, el triptófano puede que se incorpore sin que sufra una descarboxilación, como en el caso de la adifolina de algunas especies de la familia *Rubiaceae* o perder carbonos de la cadena etanamina de la triptamina, como ocurre en la estructura de la elipticina (alcaloide con actividad antitumoral presente en especies de la familia *Apocynaceae*). En la figura 17 se detallan las estructuras de ambos ejemplos.

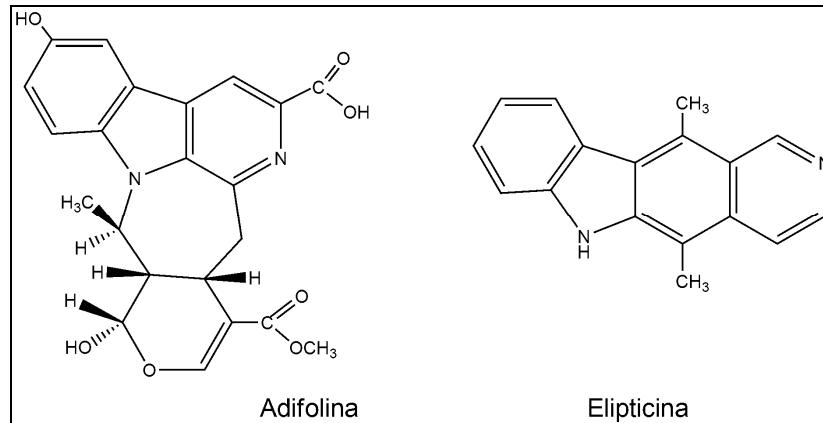


Figura 17. Alcaloides derivados de la triptamina: adifolina y elipticina

Otra variabilidad estructural muy importante es debida a la fracción monoterpénica, que proviene del secologanósido y es susceptible de diferentes reagrupamientos dando origen a estructuras tetra a heptacíclicas. Algunos ejemplos que podemos citar dentro de este grupo son: la ajmalina (Figura 4), la vindolinina, anodina; otros con estructura dimérica (producida por dimerización durante la biosíntesis) como la amataína (en *Apocynaceae*) o la toxiferina (bloqueante muscular aislado de *Strychnos spp*). En general poseen actividad farmacológica o toxicidad muy potente. La vincristina y la vinblastina (Figura 18), extraídos de raíces y hojas de la vinca de Madagascar (*Catharanthus roseus*), poseen actividad antimitótica y se utilizan en el tratamiento de ciertas leucemias; la brucina que en altas dosis produce una gran estimulación de todo el sistema nervioso central, al igual que la estricnina (Figura 4) que se utiliza como rodenticida; la reserpina (Figura 14) con actividad antihipertensiva y muchos otros ejemplos con actividad farmacológica.

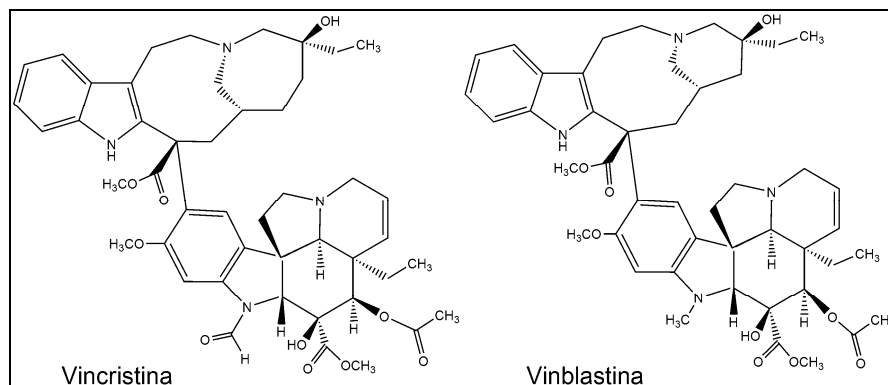


Figura 18. Alcaloides derivados del triptófano aislados de *Vinca spp*

Algunos casos particulares que se incluyen dentro de este grupo, presentan una estructura con núcleo quinoleínico, producto de un reagrupamiento que transforma el núcleo indólico en una quinoleína (pero derivan de la estrictosidina). Es el caso de la quinina y la cinconina (Figura 19), extraídos de la corteza de la quina (*Cinchona officinalis*) con propiedades antimaláricas y antifibrilantes, respectivamente. Durante varios siglos la quinina fue el único agente capaz de curar el paludismo.

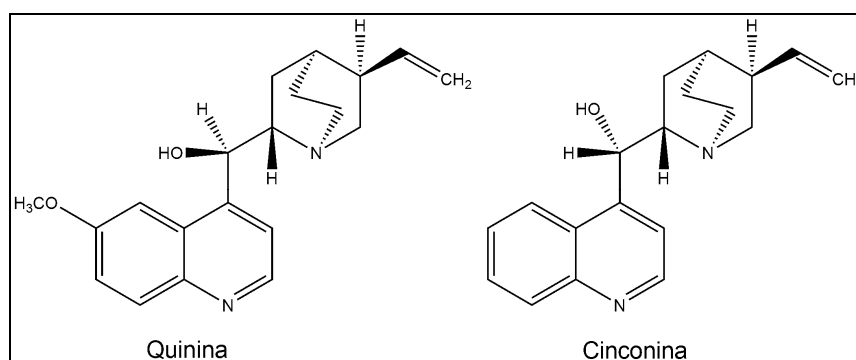


Figura 19. Alcaloides de la quina

4) Alcaloides derivados de la ergolina o ergolínicos:

Su estructura química corresponde a la unión de un núcleo nitrogenado correspondiente a un indol con una quinoleína hidrogenada (tetraciclo octahidro-indol-quinoleínico). Se los encuentra presentes en hongos (*Ascomycetes*) y algunas especies de *Convolvulaceae*, de alto interés terapéutico. Estos alcaloides se clasifican según el ciclo básico en:

- ergolinas: como la festuclavina y el dihidrolisergol (con grupos metilo e hidroximetilo en el C₈, respectivamente).
- 8- ergolenos: como la agroclavina, la elimoclavina y ácido paspálico (metil, hidroximetil y carboxil derivados en el C₈ respectivamente) presentes en géneros de la familia *Convolvulaceae*.
- 9- ergolenos: dentro de este grupo se citan a los alcaloides obtenidos de un hongo (del género *Claviceps*) de interés agronómico. Pueden tener estructura de aminoácidos, como la ergometrina; de péptido con ciclol (elemento estructural), como la ergopeptina; o de péptido sin ciclol como las ergopeptamas.
- 6, 7- secoergolinas: como la chanoclavina.
- pro-ergolinas: dentro de este grupo se encuentran las estructuras relacionadas como por ejemplo el dimetilalil-triptófano (precursor biosintético y los ácidos clavicipíticos).

En la figura 20 se representa la estructura básica de la ergolina y la de algunos derivados ergolínicos:

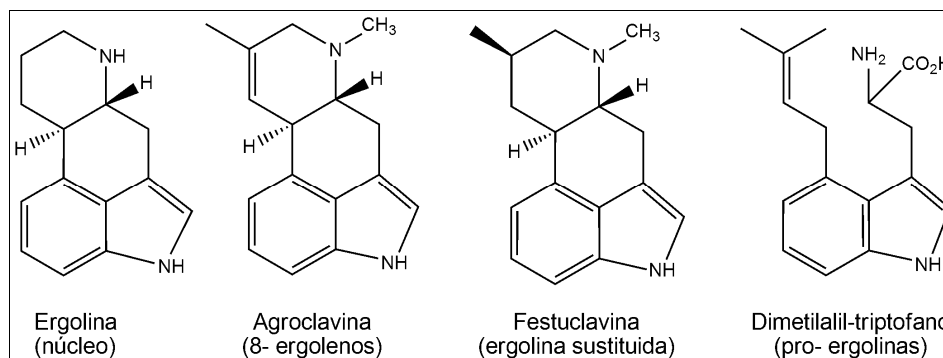


Figura 20. Alcaloides ergolínicos (derivados del triptófano)

Dentro del grupo de los derivados de la ergolina encontramos algunos ejemplos de importancia agronómica, como los alcaloides presentes en festuca y centeno.

- La primera referencia con respecto a la toxicidad de *Festuca arundinacea* (festuca alta) en nuestro país fue en Balcarce en 1972 donde se describieron

por primera vez casos de esta intoxicación. Los alcaloides ergolínicos encontrados (ergovalina, ergovalinina y chanoclavina), están asociados a la infección por el hongo endófito *Neotyphodium coenophyalum* (o *Acremonium coenophyalum* de la familia *Clavicipitaceae*). Se detectan en plantas y semillas de esta planta que resultan tóxicos para animales produciendo lo que se conoce como Festucosis. La presencia de estas toxinas permite algunas explicaciones a síntomas como el efecto anemizante, menor consumo de alimentos, bajo aprovechamiento de la celulosa, reingesta de invierno, asoleado del verano en bovinos, problemas en gestación y/o parto, bajas en la producción de leche y carne y hasta la muerte del animal; aunque no se ha llegado a tener una completa explicación de toda su problemática. La festuca produce además alcaloides pirrolizidínicos (lolinas) que aumentan de manera significativa sus niveles cuando se encuentra el hongo en simbiosis; y también un tipo de alcaloides del grupo diazofenantrénicos, como el caso de la perlolina de acción hipoglucemiante, aunque dicho efecto no estaría ligado a la festucosis. En la actualidad se utiliza la cantidad detectada de ergovalina como una medida de la contaminación endofítica de la semilla de festuca.

- Los alcaloides presentes en el centeno (*Secale cereale*, familia *Poaceae*), conforman una mezcla de alcaloides peptídicos o ergopéptidos (Figura 21), obtenidos del esclerocio del hongo *Claviceps purpurea* (de color pardo grisáceo o pardo purpúrea) que parasita el ovario de la flor, por lo que recibe el nombre de “Cornezuelo del centeno”, aunque también es parásito de otras gramíneas (trigo, triticale, cebada, avena, festuca, pasto ovillo, entre otros). Los alcaloides que sintetiza este hongo se denominan ergoalcaloides y son sustancias activas, altamente tóxicos, aunque en medicina se los emplea como vasoconstrictores. La droga es de composición compleja y contiene trazas de clavinas y dos grandes grupos representados por las ergopeptinas (80 %) y por un 20 % de amidas simples del ácido lisérgico. Las amidas simples poseen como compuesto mayoritario a la ergometrina, y una amida del ácido lisérgico (la ergina) en pequeñas cantidades. Por otro lado las ergopeptinas son insolubles en agua, están conformadas por la ergotamina y la “ergotoxina” que constituyen una mezcla de ergocornina, ergocriptina, ergocristina, y otros

(ergostina, ergoptina, ergonina, ergobutina, ergobutirina, etc.), que no poseen tanto interés terapéutico.

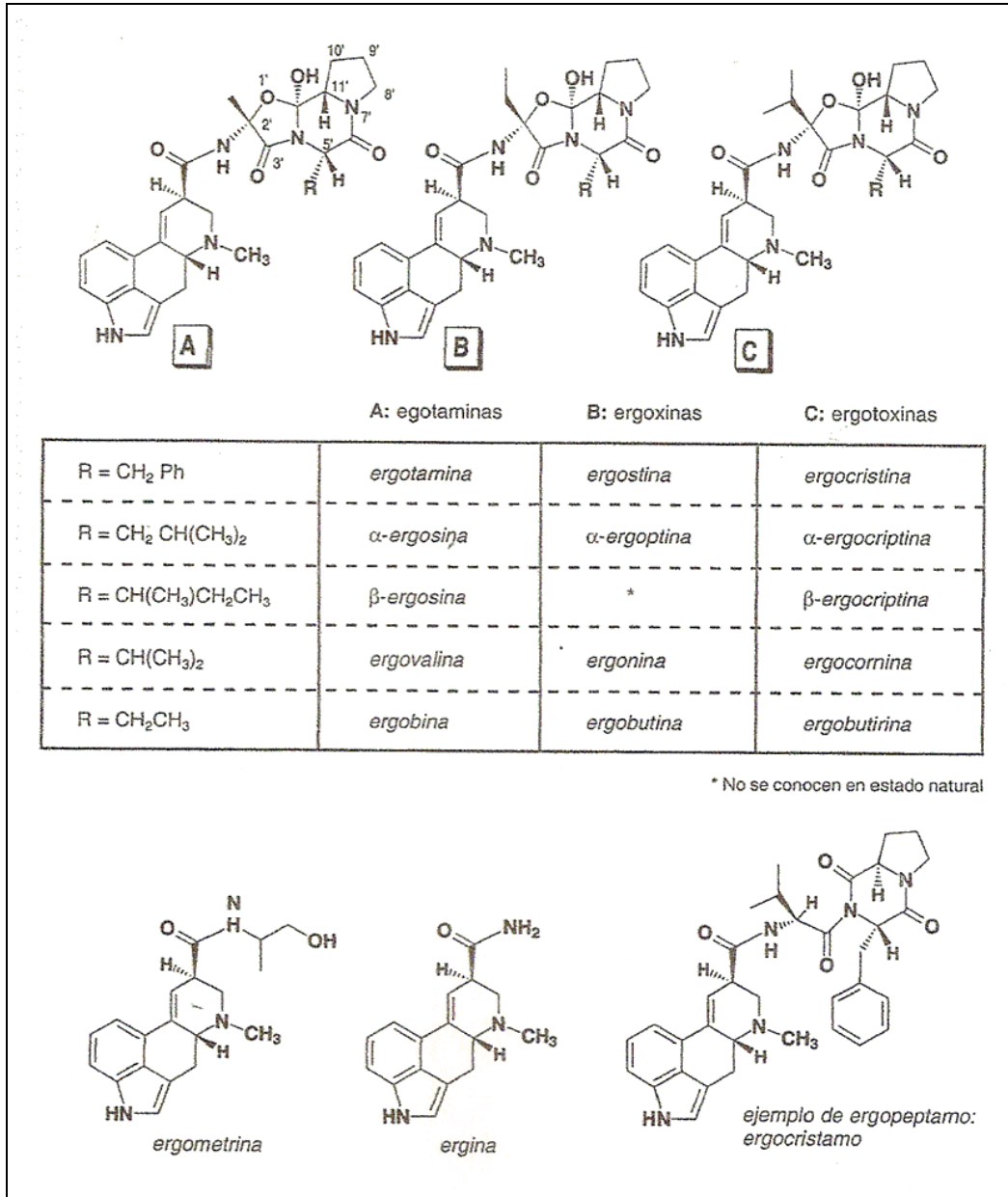


Figura 21. Principales alcaloides del cornezuolo del centeno (*Claviceps purpurea*). Fuente: Bruneton 2001: 979

El envenenamiento en el ganado por la ingesta de ergoalcaloides se conoce con el nombre de ergotismo o micotoxicosis causada por consumo de granos,

de alimentos elaborados con éstos, henificados o ensilados contaminados por el hongo.

En cuanto a su toxicidad en humanos se puede decir que tienen acción sobre el sistema nervioso simpático anulándolo, con disminución de la tensión, aumento de la vasodilatación cerebral y coronaria y efecto analgésico. Las epidemias de ergotismo se presentaron durante siglos en Europa Occidental como consecuencia de la ingestión de cereales contaminados por el hongo, con dos tipos de síntomas: gangrena o delirio convulsivo. Con el progreso de la agricultura y la diversificación de la alimentación, la frecuencia de casos de ergotismo disminuyó rápidamente, aunque en el año 1978 se refirieron alrededor de 50 muertes en Etiopía por consumo de cereales infectados.

En 1918 se consignó el aislamiento de la ergotamina y desde allí se puso en evidencia la actividad farmacológica de los alcaloides del cornezuelo del centeno, que es compleja y se debe principalmente a la analogía estructural que presentan con las aminas biógenas: nor-adrenalina, dopamina y serotonina (Figura 22). Esta analogía explica la afinidad de estos alcaloides y de sus derivados por los correspondientes receptores y su capacidad para ejercer efectos agonistas o antagonistas (Bruneton, 2001: 980).

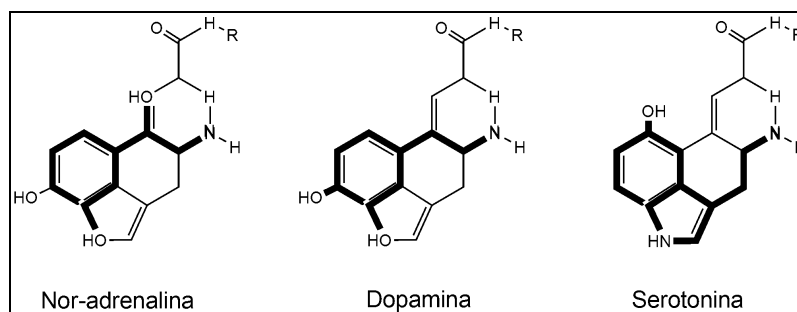


Figura 22. Analogías de los alcaloides del cornezuelo del centeno con aminas biógenas
Fuente: Bruneton 2001: 980

Por otro lado estos alcaloides al igual que sus derivados semisintéticos, tienen acciones terapéuticas. Por ejemplo, la ergometrina se utiliza como oxiótico en útero a término (aumenta las contracciones de la fibra muscular uterina para inducir el parto) y antihemorrágico post-parto; mientras que la ergotamina y ergotoxina tienen aplicación como vasoconstrictores para prevenir migrañas a

dosis bajas y vasodilatadores a dosis altas. Otro derivado de estos alcaloides es la dietilamida del ácido lisérgico, conocido como LSD, que es un potente y específico psicotomimético (alucinógeno que, con apenas un rango de microgramos, provoca esquizofrenia temporal en sus consumidores).

V. *Alcaloides derivados del ácido antranílico*

Este grupo de alcaloides abarca quinoleínas, quinazolininas y acridonas y su precursor es el ácido antranílico (que proviene de la aminación del ácido isocorísmico) que a su vez puede conjugarse con otros compuestos, es decir que tiene un origen mixto (como en el caso de las furoquinoleínas). Las funciones con las que se los vincula son: la actividad alelopática y también la resistencia de especies de algunas familias (como las *Poaceae*) frente a depredadores (insectos, hongos, bacterias, etc.). En cuanto a su distribución, para el caso de las quinoleínas y acridonas lo hacen en forma restringida (centrándose en la familia de las *Rutaceae*) y las quinazolininas en las familias *Acantaceae*, *Rutaceae*, *Zigofilaceae*, *Fabaceae*, y algunas especies de otras familias. Ejemplos: platidesmina, acronicina, vaticina, arborina, febrifugina, entre otros.

VI. *Alcaloides derivados de la histidina*

La histidina es el aminoácido del cual derivan los alcaloides imidazólicos. Estos alcaloides constituyen un grupo muy pequeño y de localización muy restringida en la naturaleza, como en algunas pocas especies de las familias *Rutaceae*, *Euforbiaceae*, *Fabaceae*, *Cactaceae*, etc. Cabe citar en este grupo a la pilocarpina (Figura 23) presente en *Pilocarpus spp.* (*Rutaceae*), especie arbustiva de la que se extrae este alcaloide, que posee actividad parasimpaticomimética y se emplea principalmente en forma de colirio en el tratamiento de glaucoma.

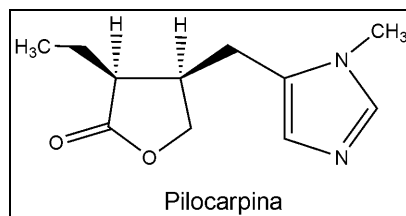


Figura 23. Alcaloide aislado de *Pilocarpus spp*

VII. Alcaloides derivados del metabolismo terpénico

Estos alcaloides son considerados por algunos autores como pseudoalcaloides ya que, como ya se ha mencionado anteriormente, no provienen de aminoácidos sino que son terpenoides que posteriormente incorporan el nitrógeno a sus moléculas. Se los puede dividir en subgrupos según las unidades de isopreno presentes en sus estructuras:

a) Alcaloides mono y sesquiterpénicos:

Son poco numerosos y de escaso interés farmacológico. Como ejemplo de monoterpénico se cita a la β -esquitantina en *Skytanthus acutus* (cuerno de cabra). Se han encontrado alcaloides sesquiterpénicos en rizomas de plantas acuáticas o nenúfares de los géneros *Nuphar* y *Nymphaea* (*Nymphaeaceae*), la mayoría con estructura quinolizidínica (nufarolidina, desoxinufaridina, nufacristina), otros piperidínicos (como la nufamina), e incluso algunos que incorporan azufre (como la tiobinufaridina) (Figura 24). Otros ejemplos dentro de este grupo son los alcaloides que se encuentran en los frutos del bonetero o evónimo (*Evonymus europaeus*). Muchas de las especies de *Dendrobium* (*Orchidaceae*) contienen alcaloides sesquiterpénicos. El más conocido es la dendrobina utilizada por los chinos por sus propiedades analgésicas, antipiréticas e hipotensoras.

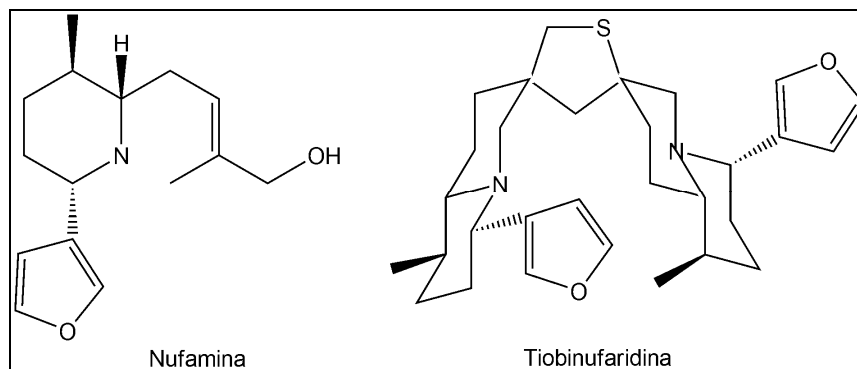


Figura 24. Estructuras químicas de alcaloides de las *Nymphaeaceae*

b) Alcaloides diterpénicos

Se caracterizan por su gran toxicidad (neurotóxicos), ya que con sólo 2-5 mg puede producirse la muerte en el ser humano. Se encuentran en su mayoría distribuidos en especies de la familia de las *Ranunculaceae* (*Aconitum* y *Delphinium*) y en algunas de la familia *Rosaceae* (*Spiraea japonica*) y en *Garrya spp.*, el único género de la familia *Garryaceae*. Su estructura es siempre compleja pero su esqueleto posee 19 ó 20 átomos de carbono; es decir diterpénicos, del tipo atisina, veatchina o delnudina; o *norditerpénicos*, tipo aconitina, licoctonina o heteratisina (Figura 25).

Los ejemplos más citados son la aconina (Figura 25) y aconitina (Figura 6) presentes en raíces de acónito. La planta ornamental conocida como espuela de caballero o pie de alondra (*Delphinium consolida* L.) es potencialmente tóxica, con casos habituales de pérdidas en ganado en América del Norte especialmente.

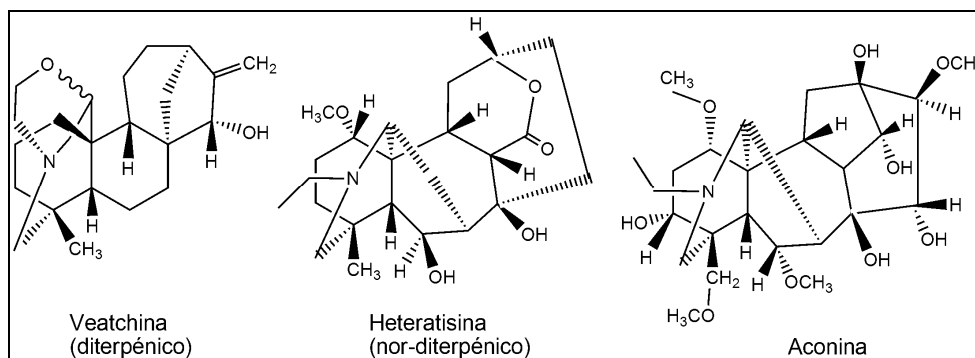


Figura 25. Ejemplos de estructuras de alcaloides diterpénicos

c) Alcaloides triterpénicos:

Son muy raros, con pocos ejemplos. Quizás la única conocida es la dafnifilina, en la especie asiática *Daphniphyllum*.

d) Alcaloides esteroidicos:

Dentro de este grupo encontramos diversas familias que sintetizan este tipo de alcaloides, como las *Apocinaceae* (conesina en *Holarrhena spp*), *Buxaceae* (buxina en boj común o *Buxus sempervirens*), *Liliaceae* (jervina y protoveratrina en *Veratrum album*) y *Solanaceae* (glucoalcaloides de la dulcamara *Solanum dulcamara*, hierba mora *Solanum nigrum* y de la papa *Solanum tuberosum*). Estos últimos presentan estructura de glicósidos es decir que están unidos a azúcares. Por ejemplo, la α solanina es un trisacárido derivado de la solanidina, al igual que la solamargina (Figura 26). Mientras que el tubérculo de papa contiene menos de 20 mg de alcaloides por cada 100 g de material fresco, los brotes, hojas y flores pueden contener concentraciones letales.

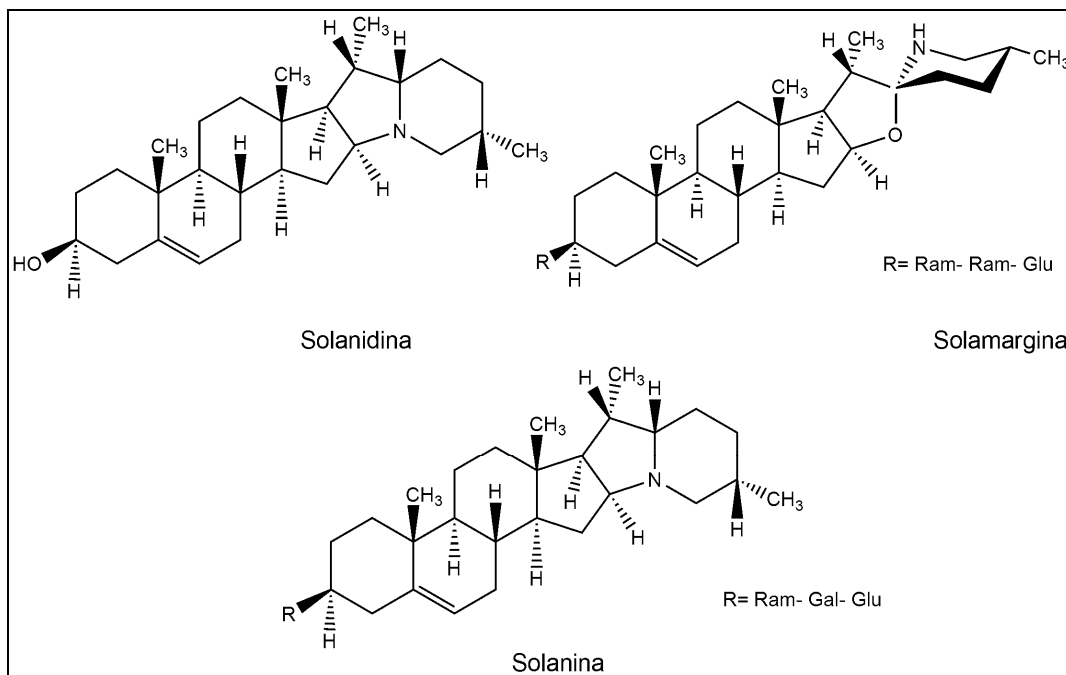


Figura 26. Alcaloides esteroidicos

Otro ejemplo de alcaloide esteroídico presente en tomate (*Solanum lycopersicum*) es la tomatina, tetrasacárido de la tomatidina (Figura 27).

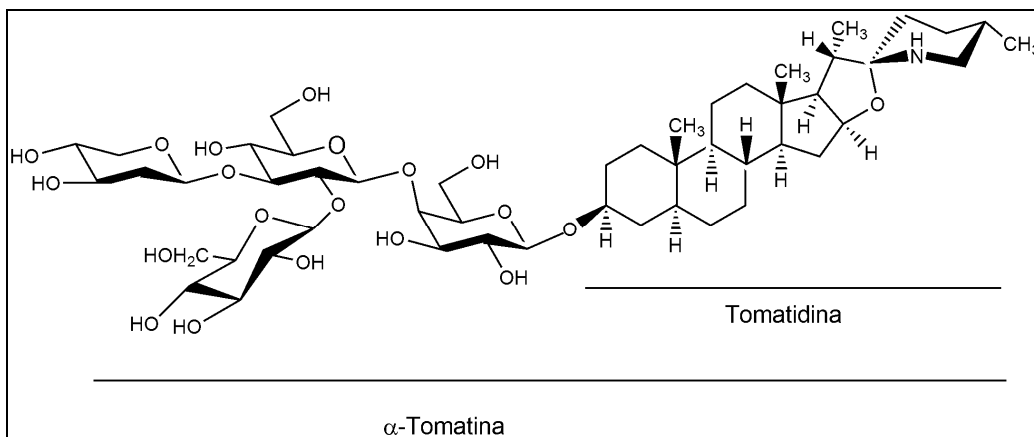


Figura 27. Alcaloide esteroídico en tomate

VIII. Otros alcaloides: bases xánticas

Son alcaloides derivados de la xantina que poseen cuatro átomos de nitrógeno heterocíclicos. Químicamente derivan del anillo de la purina formado por condensación de una pirimidina con un imidazol. Las bases púricas de mayor interés por su uso en terapéutica son: 1,3,7- trimetilxantina, 1,3- dimetilxantina y 3,7- dimetilxantina, conocidas respectivamente como cafeína, teofilina y teobromina (Figura 28).

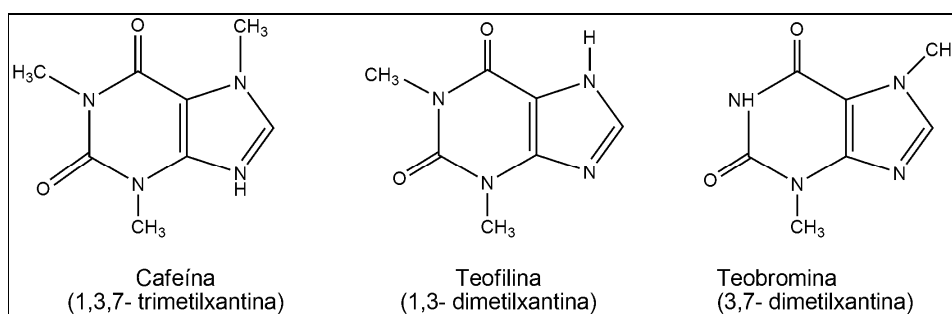


Figura 28. Estructura química de alcaloides derivados de la xantina

Presentan características especiales, tales como poseer un comportamiento anfótero y ser solubles en agua caliente y cloroformo (insolubles en agua fría y

en éter etílico), por lo que para muchos autores no se trataría de auténticos alcaloides. Las metilxantinas tienen en general un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central, originando un aumento de la capacidad de alerta, pudiendo en altas dosis inducir nerviosismo, temblores e insomnio (cafeína: asociada a analgésicos y antihistamínicos). Son broncodilatadores, por relajación del músculo liso bronquial, especialmente la teofilina utilizada para los enfermos de asma. Sobre el corazón tienen efectos positivos y sobre los vasos producen por lo general dilatación, aunque pueden inducir vasoconstricción en el lecho vascular cerebral. Por otro lado, las metilxantinas presentan un ligero efecto diurético consistente en un aumento de la filtración glomerular y una disminución de la reabsorción tubular. Parece ser que el mecanismo de acción de estos alcaloides también está relacionado con la regulación celular de las enzimas implicadas en el metabolismo energético, induciendo una disminución de la síntesis de glucógeno y una activación de la glucogenólisis y de la lipólisis en las células hepáticas, adipocitos y células musculares. Por esta razón, las acciones de las drogas que contienen estos alcaloides presentan cierta similitud con otros compuestos como las catecolaminas en cuanto a su influencia sobre el metabolismo energético. La cafeína es consumida de forma habitual por la mayoría de la población mundial. Se encuentra presente en diversas plantas, especialmente en el café (*Coffea arabica*, *Rubiaceae*), té (*Camelia sinensis*, *Teaceae*), guaraná (*Paullinia cupana*, *Sapindaceae*) y yerba mate (*Ilex paraguariensis*, *Aquifoliaceae*).

Métodos de extracción, identificación y cuantificación de alcaloides

El conocimiento de la solubilidad de los alcaloides y de sus sales posee considerable importancia farmacéutica, no sólo porque con frecuencia se administran productos alcaloídicos en solución, sino porque las diferencias de solubilidad entre los mismos dan lugar a métodos para su aislamiento a partir del material vegetal y para su separación de las sustancias no alcaloídicas también presentes en los extractos. Pese a que las solubilidades de los

distintos alcaloides y de sus sales son muy diversas (como cabía esperar de su estructura sumamente variada), puede decirse que, en general, las bases libres son muy poco solubles en agua, pero solubles en los disolventes orgánicos; y que con las sales suele ocurrir lo contrario, siendo generalmente solubles en agua y escasamente solubles en disolventes orgánicos. Por ejemplo, el clorhidrato de estricnina es mucho más soluble en agua que la estricnina base. Existen muchas excepciones a las anteriores generalizaciones: la cafeína (base) es extraída fácilmente del té con agua caliente y la colchicina es soluble en agua ácida, neutra o alcalina. Además diferentes sales de un mismo alcaloide muestran diferencias en lo que se refiere a solubilidad (por ejemplo, el sulfato de quinina es tan sólo soluble en una concentración de aproximadamente 1 parte en 1000 partes de agua), mientras que 1 parte de clorhidrato de quinina es soluble en menos de 1 parte de agua.

También se tiene en cuenta, para la separación y purificación de alcaloides, si son o no oxigenados ya que, los que no contienen oxígeno en su molécula, son generalmente volátiles (como los del tabaco) y se los extraerá entonces por métodos de destilación. Si son cuaternarios se tendrá en cuenta la solubilidad diferencial, pero considerando que algunos alcaloides no cumplen con la regla general, debiendo investigar sus características propias de solubilidad.

Los métodos de extracción varían según la magnitud y la finalidad de la operación, así como la materia prima. A veces se realizan extracciones a gran escala, en el campo, basadas en los principios señalados y se envían luego las mezclas impuras de alcaloides a una factoría para proceder a su separación y purificación que puede realizarse, a veces, por precipitación o cristalización fraccionada de sales (como oxalatos, tartratos o picratos). Esto se ha realizado con los alcaloides de la quina y de la coca en Sudamérica y en Indonesia, enviándose en bruto a Europa, Estados Unidos o Japón para su procesamiento.

Las técnicas de destilación, como ya se ha dicho, se utilizan para separar alcaloides volátiles y se realizan alcalinizando un extracto acuoso con una sosa cáustica, carbonato sódico o hidróxido de sodio al 10%, que provoca la liberación del alcaloide y luego es destilado por arrastre con vapor de agua,

recogiendo los alcaloides destilados sobre una solución ácida diluida, valorada y en exceso (titulación por retorno) para ser cuantificados. Esta metodología es la empleada para extraer y valorar alcaloides como la conina y la nicotina.

La materia prima y el objetivo que se persiga con la extracción de alcaloides determinará la metodología a seguir. En general los procedimientos a implementarse se separan por etapas:

- *Operaciones previas*: se trata de acondicionar el material antes de ser sometido a la extracción. Estos procedimientos pueden abarcar secado, pulverización, desengrasado, etc. Muchas veces se requiere de un tratamiento de secado previo, para reducir el tenor de humedad, con el fin de conservar la materia prima recién cosechada ante la posibilidad de no poder hacer la extracción en el momento de corte. Este secado generalmente evita procesos de pérdida o degradación de los alcaloides. La molienda del material hasta el estado de polvo hace que los disolventes, que se utilizarán durante la extracción propiamente dicha, puedan tener un mayor contacto con el material facilitando su aislamiento.

- *Extracción*:

Dada la importancia de los alcaloides se han desarrollado diversos métodos para obtenerlos, resultando muchos muy particulares, lo que no sorprende por la enorme variedad de estructuras que los caracteriza y el amplio rango de solubilidad y de otras propiedades que presentan (Lock de Ugaz, 1994: 225). Teniendo en cuenta principalmente el carácter básico y las características de solubilidad de cada alcaloide se utilizan diferentes disolventes, como por ejemplo: solventes orgánicos en medio básico, alcohol en medio neutro o levemente ácido, agua en medio ácido o vapor de agua para las extracciones por destilación (para generar el arrastre de los mismos cuando se trata de alcaloides volátiles). El contacto de estos disolventes con el material puede realizarse por maceración, mezcla, agitación, extracción continua, etc. A modo de ejemplo se plantean dos formas de llegar a un extracto alcaloídico:

- Procedimiento A: La materia prima pulverizada se macera con agua o alcohol débilmente acidificados (con ácido diluido como el HCl 1N, H₂SO₄ 1N, o ácidos acético o tartárico al 10%). El extracto que contiene a los alcaloides al estado de sales (además de otros compuestos que se solubilizan en el solvente polar) es luego alcalinizado con una base (amoníaco, hidróxido de calcio o carbonato de sodio) para liberar a los alcaloides de su combinación salina y puedan finalmente ser extraídos con solventes orgánicos como el cloroformo, diclorometano, éter etílico, entre otros, obteniéndose por separación en una ampolla de decantación el llamado “extracto crudo”. Para purificar este extracto se lo agita a continuación con agua acidulada y se deja reposar para su separación en capas (utilizando la misma ampolla de decantación). Las sales de los alcaloides se encuentran ahora en el líquido acuoso, mientras que en la fase orgánica permanecen las impurezas (compuestos que se han solubilizado en ella y no forman parte de la fracción alcaloídica). Este procedimiento se repite varias veces para purificar el extracto.

- Procedimiento B: La materia prima, pulverizada, se humedece con soluciones diluidas de amoníaco o carbonato de sodio para liberar a los alcaloides. Seguidamente se procede a la extracción con disolventes orgánicos como cloroformo, diclorometano, éter etílico, acetato de etilo, etc., que no sólo disolverán a los alcaloides al estado libre, sino que contendrán otros componentes liposolubles de la muestra. El extracto se trata luego con agua acidificada para que los alcaloides libres de la fracción orgánica formen sales y pasen así a la fracción acuosa. Las impurezas como los pigmentos y otros compuestos liposolubles no se solubilizarán en el extracto acuoso por poseer diferente solubilidad y se eliminan por separación de capas en ampollas de decantación. Los alcaloides son precipitados seguidamente por adición de un exceso de bicarbonato sódico o amoníaco, separándose por filtración o extracción con disolventes orgánicos.

Cabe aclarar que estos dos procedimientos son generales, y debe tenerse en cuenta que cada material vegetal tiene su metodología de extracción.

En escala de laboratorio el aislamiento de los alcaloides de cualquier vegetal que los contenga tiene como principio la separación de bases débiles,

medianas y fuertes debido a la acción de solventes de creciente polaridad y variaciones de pH (Sharapin, 2000: 75).

- *Purificación*: Las técnicas para la obtención de alcaloides puros incluyen procesos que permiten eliminar las impurezas y la metodología utilizada suele ser la aplicación de técnicas de extracciones sucesivas (por cambio de disolventes), de cristalización o técnicas cromatográficas: en capa fina (CCF), cromatografía gaseosa (CG), en columna (CC), o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los métodos cromatográficos son especialmente útiles cuando se trata de mezclas complejas o cuando sólo se necesitan pequeñas cantidades de alcaloides.

- *Identificación y valoración*:

Los alcaloides no pueden ser identificados y valorados por un simple y único método ya que constituyen un grupo muy amplio y heterogéneo. En general es difícil identificar alcaloides de una nueva especie si no se tiene alguna idea aproximada del tipo de alcaloide que se pretende aislar. La enorme cantidad de estructuras y propiedades, sumado a las diferentes solubilidades, hace que cualquier tipo de método de *screening fitoquímico* pueda fallar en la detección de compuestos particulares.

Una vez extraídos los alcaloides se los somete a pruebas de identificación o detección preliminar. La mayoría de los alcaloides en soluciones neutras o ligeramente ácidas, precipitan o dan coloraciones con una serie de reactivos que, por tal motivo, han sido denominados *reactivos generales de alcaloides*. Ellos son:

- el reactivo de Mayer - Valser (solución acuosa de tetrayodomercuriato de potasio),
- el reactivo de Wagner (solución de yodo en yoduro potásico),
- el de Dragendorff (solución de yoduro potásico bismúctico),
- el reactivo de Hager o Popoff (solución saturada de ácido pícrico),
- la solución de ácido tánico,
- el *p*-dimetilamino benzaldehído,

- el ácido sílico túngstico (reactivo de Bertrand).

Los tres primeros reactivos precipitan a los alcaloides de las soluciones acuosas débilmente acidificadas, bajo la forma de poli-yodatos complejos. Los precipitados pueden ser amorfos o cristalinos y de color variado: crema (Mayer), amarillo (Hager), castaño-rojizo (Wagner). Algunos alcaloides se apartan de esta regla y no dan positiva estas reacciones (la cafeína, derivado de la purina, no precipita como la mayoría de los alcaloides). Algunos de los reactivos específicos para estos alcaloides son:

- el reactivo de Van Urk (*p*- dimetil-amino-benzaldehído en HCl) para alcaloides que poseen núcleos indólicos, color azul-violáceo,
- el reactivo de Murexida (clorato potásico con una gota de HCl), que da color púrpura para las metil-xantinas,
- y el reactivo de Vitali Morin (ácido nítrico fumante en potasa alcohólica), que da reacción positiva para los núcleos tropánicos con la aparición de un color violeta.

Con referencia a la valoración o cuantificación de alcaloides de un material vegetal se pueden aplicar métodos volumétricos, gravimétricos, colorimétricos, cromatográficos (CCF, CG, HPLC), espectrofotométricos; muchas veces específicos para cada tipo de alcaloide.

Caracterización de estructuras: Debido a la gran diversidad de estructuras que pueden presentar los alcaloides, el hecho de tener como referencia la familia y el género de la planta del cual ha sido aislado, reduce el problema de su identificación a un número menor de posibilidades y clasifica al alcaloide dentro de un determinado tipo. Luego se aplican pruebas cromatográficas y de reacciones de identificación, junto con registros de espectroscopía UV e IR, Espectroscopía de Masas; RMN de protón, C13; Rayos X; con mediciones de Rotación específica, de Dispersión rotatoria óptica, Dicroísmo circular óptico, etc. Estas técnicas espectroscópicas incorporadas en las últimas décadas

permiten establecer las estructuras de alcaloides desconocidos aún siendo complejas, en muy corto tiempo.

Alcaloides importantes

A continuación se resumen en orden alfabético los principales alcaloides:

Aconitina: Presente en el acónito. Es altamente venenoso.

Ajmalina: extraído de la *Rauwolfia serpentina*. Se utiliza como antiarrítmico (disminuye la excitabilidad del tejido cardíaco).

Atropina: del *Hyoscyamus niger*. Es anticolinérgico o antiespasmódico, analgésico.

Anfetamina: Sintetizado a partir de la efedrina. Tiene muchos derivados. Estimulante del sistema nervioso central.

Atropina: Se extrae de la *Atropa belladonna*, un arbusto venenoso. Tiene diversos usos en medicina.

Berberina: Este compuesto presenta actividad bacteriostática, bactericida, fungicida, antiviral, antiprotozoaria (antimalárica) e insecticida. En diferentes tipos de microorganismos inhibe el metabolismo.

Cafeína: Estimulante del sistema nervioso central, adictivo, se extrae del café (*Coffea arabica*). Cuando se extrae del guaraná se llama guaranina, del mate, mateína y del té, teína; pero son el mismo alcaloide.

Cocaína: Estimulante adictivo del sistema nervioso central, concretamente del sistema dopaminérgico (bloqueante adrenérgico). Se extrae de la hoja de la coca (*Erythroxylon coca*). Puede ser empleada en cirugía (como anestésico tópico o local). La mayor parte de la producción se destina a la extracción de cocaína, para su comercio ilícito.

Codeína: Se extrae del *Papaver somniferum*. Analgésico y antitusivo (sedante), hipnótico.

Coniina: Se encuentra en la cicuta (*Conium maculatum*). Es una neurotoxina que provoca parálisis del sistema nervioso motor.

Colchicina: Extraída originalmente de plantas del género *Colchicum*. Es venenosa. En medicina se usa actualmente en el tratamiento de la gota y se investiga sus posibles propiedades anticancerígenas.

Efedrina: Extraída originalmente de *Ephedra vulgaris*, muy usada en la medicina tradicional china. Es un estimulante del sistema nervioso simpático. Se emplea en medicina como descongestivo nasal, broncodilatador (en enfermos de asma), etc.

Emetina: *Uragoga ipecacuanha* Emético, expectorante, antipirético.

Ergotamina: Es el principal alcaloide del cornezuelo, un hongo parásito que afecta sobre todo al centeno. Se usa como vasoconstrictor para prevenir la migraña. Es un precursor del LSD.

Escopolamina: *Hyoscyamus niger*, es narcótico, sedante. Produce somnolencia y pérdida temporal de memoria. Se emplea para tratar mareos y náuseas en viajes, como antiparkinsoniano y para dilatar las pupilas en oftalmología.

Estricnina: *Strychnos nux-vomica*. Veneno.

Gramina: Aunque se encuentra en varias especies de plantas, es más fácil sintetizarlo químicamente. Se emplea para la obtención de triptófano.

Heroína (diacetilmorfina): Se sintetiza a partir de la morfina. Al igual que ésta, es analgésica, pero también tiene ciertos efectos estimulantes. Es muy adictiva, y el opiáceo de acción más rápida. Más potente que la morfina pero menos duradero.

Higrina: Se encuentra en las hojas de coca.

Mescalina (trimetoxifeniletilamina): Aislado del peyote y otras plantas cactáceas. Es un alucinógeno.

Morfina: Se extrae del opio. Posee fuertes propiedades sedantes, analgésicas, narcóticas y anestésicas. Por eso, es el más utilizado en medicina contra el dolor, especialmente el grave. Muy adictiva.

Muscarina: Aislada originalmente del hongo mosca. Es un fuerte activador del sistema nervioso parasimpático periférico, pudiendo llegar a la muerte (su antídoto es la atropina).

Nicotina: se encuentra en *Nicotiana tabacum*. Tóxico. Es un potente veneno usado como insecticida en fumigación en invernaderos. A bajas dosis, es estimulante. Causa la adicción al tabaco.

Papaverina: Se extrae del opio de la amapola. Relajante muscular. Se usa en medicina en el tratamiento de espasmos viscerales, vaso-espasmos (corazón y cerebro), etc.

Pilocarpina: Se extrae de la hoja de los arbustos del *Pilocarpus jaborandi*. Estimulante del sistema parasimpático. Se usa en el tratamiento del glaucoma.

Piperina: Se extrae de la pimienta negra, siendo responsable de su acritud. Es depresora del SNC, anticonvulsivante (ratas). Derivados sintéticos de esta piperina se utilizan como anti-epiléptico. Se usa en medicina tradicional y como insecticida.

Psilocibina: Se extrae del género de hongos *Psilocybe*. Es un alucinógeno.

Quinina: en *Cinchona officinalis*. Tratamiento de la malaria.

Reserpina: extraído de la *Rauwolfia serpentina*. Propiedades neurolépticas y antihipertensivas.

Sanguinarina: De la amapola de California (*Eschscholzia californica*). Antibacteriano (dentífricos).

Vinblastina: *Catharanthus roseus*. Antineoplásico.

Vincristina: *Catharanthus roseus*. Antimitótico.

Bibliografía

- Bruneton, J. (2001). *Farmacognosia. Fitoquímica - Plantas Medicinales* (2.^a edición). Zaragoza: Acribia.

- Carod-Artal, F. J. (2003). "Síndromes neurológicos asociados con el consumo de plantas y hongos con componente tóxico (I). Síndromes neurotóxicos por ingesta de plantas, semillas y frutos". *Rev. Neurol.*, 36(9): 860-871.

- Croteau, R; Kutchan, T. M.; Lewis, N. G. (2000). Chapter 24: "Natural Products (Secondary Metabolites)". En: Buchanan, B; Grisse, W & Jones, R (eds). *Biochemistry and Molecular Biology of Plants* (pp 1250-1318). Maryland USA: American Society of Plant Physiologists.
- FAO/OMS. Programa conjunto sobre normas alimentarias. Comité del CODEX sobre contaminantes de los alimentos. Documento de debate sobre los alcaloides de pirrolizidina (AP). 5.^a Reunión. La Haya (Países Bajos), 21-25 de marzo de 2011. En línea:
<http://www.cclac.org/documentos/CCCF/2011/3%20Documentos/Documentos%20Espa%C3%B1ol/cf05_14s.pdf>.
- Farook, J. M.; Lewis, B.; Gaddis, J. G.; Littleton, J. M.; Barron, S. (2009). "Lobeline, a nicotinic partial agonist attenuates alcohol consumption and preference in male C57BL/6J mice". *Physiology and Behavior*, 97(3-4), 503-506.
- Harborne J. B. (1993). *Phytochemical Dictionary. A handbook of Bioactive compounds from Plants*. London- Washington DC: Taylor & Francis Ltd.
- Hong, Y.; Hu, H.Y.; Xie, X.; Sakoda, A.; Sagehashi, M.; Li, F. M. (2009). "Gramine-induced growth inhibition, oxidative damage and antioxidant responses in freshwater cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*". *Aquat Toxicol.*, 91(3): 262-69.
- Leicach, S. R. (2006). *Alelopatía. Interacciones químicas en la comunicación y defensa de las plantas* (1.^a edición). Buenos Aires: Eudeba.
- Lock de Ugaz, O. (1994). *Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de Productos Naturales*. (2.^a edición). Perú: Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú.
- Molyneux, R. J.; Panter, K. E. (2009). "Alkaloids Toxic to Livestock". In: Cordell, G.A. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, 67, 143-216). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
- Özççelik, B.; Kartal, M.; Orhan, I. (2011). "Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids". *Pharmaceutical Biology (Formerly International Journal of Pharmacognosy)*, 49 (4), 396-402.

- Panter, K. E.; James, L. F.; Gardner, D. R. (1999). "Lupines, poison-hemlock and *Nicotiana spp*: toxicity and teratogenicity in livestock". *J. Nat Tox.*, 1,117-134.
- Schmeltz I. (1971). *Naturally Occurring Insecticides*. (M. Jacobson, and D. G. Crosby, eds), New York: Marcel Dekker.
- Sharapin N. (2000). *Fundamento de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos*. Colombia: Pinzón R. (ed).
- Taiz, L.; Zeiger, E. (2010). *Plant Physiology*. 5^oEd. (Fifth Edition). Chapter 13. Secondary Metabolites and Plant Defense. Massachusetts. USA: Sinauer Associates.
- Trease, G. E.; Evans, W. C. (1986). *Tratado de Farmacognosia*. 12.^a Ed. Madrid, España: Interamericana.
- Valencia Ortiz, C. (1995). *Fundamentos de Fitoquímica*. Méjico: Trillas 235 pp.
- Villarroel Villarroel, L.; Gonzalez-Coloma, A.; Reina Artiles, M. (2009). "Insecticidas Naturales Nitrogenados", En: Burillo Alquézar, J.; Gonzalez-Coloma, A. (eds). *Insecticidas y repelentes de insectos de origen natural* (pp. 220). Zaragoza.: Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria. Gobierno de Aragón.