



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TOXICIDAD DE PLANTAS MEDICINALES:
HYOSCIAMUS NIGER, ATROPA BELLADONA.
RECUPERACIÓN DE USO, PERSPECTIVA
TERAPÉUTICA Y TOXICOLÓGICA**

Autor: Cristina Escrigas Fernández

Tutor: Rubén Martín Lázaro

Convocatoria: Julio

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción y objetivos.....	2
3. Material y métodos.....	4
4. Discusión	
Composición química de las Solanáceas.....	4
Perspectiva toxicológica.....	5
a. Acción farmacológica	
b. Diagnóstico	
c. Manifestaciones clínicas	
d. Tratamiento	
Perspectiva terapéutica	10
Recuperación de su uso	12
5. Conclusiones.....	14
Referencias bibliográficas.....	15

Nota de agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer este trabajo a mi tutor, Rubén Martín Lázaro, por guiarme y darme la oportunidad de aunar en un mismo trabajo dos campos tan bonitos como son la toxicología y la farmacognosia. Y en segundo lugar, a mis padres y hermanas, por confiar tanto en mí, y darme siempre ese empujón cuando me ha hecho falta.

Abreviaturas

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

DPPH: 2,2-difenil-1-picril-hidrazil

CL50: Concentración Letal 50

CL95: Concentración Letal 95

1. RESUMEN

Hyosciamus niger L. y *Atropa belladonna* L. son dos plantas pertenecientes a la familia de las solanáceas. Ampliamente conocidas por su toxicidad, así como por su interés farmacológico, siendo fuente, entre otros, de alcaloides con efectos anticolinérgicos. Se ha realizado una revisión bibliográfica de la toxicidad y de la recuperación de su uso, para ello, se han consultado bases de datos como Medline, Pubmed, Toxnet, AEMPS. La toxicidad de *Atropa belladonna* e *Hyosciamus niger* se conoce desde hace siglos. Su interés farmacológico se debe a la presencia de alcaloides tropánicos tanto en semillas, sumidades floridas, frutos, así como en hojas, considerándose estas últimas la droga en ambas especies. Estos alcaloides inhiben los efectos muscarínicos de la acetilcolina y por tanto bloquean la vía parasimpática produciendo efectos tales como disminución de secreciones (salival, sudor, gástrica, bronquial...), relajación de la musculatura lisa bronquial e intestinal (broncodilatación y efectos antiespasmódicos), midriasis, aumento del ritmo cardíaco, vómitos, náuseas, así como alucinaciones, excitación y delirio, pudiendo llegar a un síndrome atropínico. Sus intoxicaciones suelen ser de tipo accidental en niños y lúdico-recreativo en adultos. Hoy en día siguen abiertas líneas de investigación por otros posibles efectos farmacológicos a parte de los ya desarrollados efectos anticolinérgicos de sus alcaloides.

Palabras clave: *Atropa belladonna*, *Hyosciamus niger*, toxicidad, anticolinérgicos

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Hyosciamus niger y *Atropa belladonna* pertenecen a la familia de las Solanáceas. Forman parte de aquellas plantas comúnmente denominadas Solanáceas midriáticas, por uno de los múltiples efectos de sus alcaloides tropánicos. El núcleo tropánico es un heterociclo nitrogenado bicíclico “8-aza biciclo [3, 2,1] octano”. Los alcaloides tropánicos derivados de este núcleo tienen una distribución muy reducida, encontrándose en las solanáceas, eritroxiláceas así como de forma menos habitual en convolvuláceas, proteáceas, euforbiáceas etc. Se caracterizan por ser ésteres de un ácido orgánico variable y de un alcohol unido a un 3-tropanol. Es característico de las solanáceas que la función alcohólica sea en 3- α .¹

Los alcaloides tropánicos hacen de *Atropa belladonna* e *Hyosciamus niger* una fuente interesante de principios activos. Pero a su vez, son los responsables de su alta toxicidad, siendo ambas plantas protagonistas de muchos casos de intoxicaciones tanto accidentales como “voluntarias” de tipo recreativo.

La atropina, uno de sus principales alcaloides, obtenida de sus hojas y bayas fue aislada por primera vez en 1831. Pero no fue hasta 1867 cuando Von Bezold demostró el bloqueo producido de los efectos cardíacos de la estimulación vagal. Hoy en día forma parte de presentaciones farmacéuticas tales como atropina sulfato en ampollas utilizado como preanestésico y espasmolítico, así como formando parte de colirios para producir midriasis.²

Hyosciamus niger, beleño negro o hierba loca, se conoce desde la Edad Media. A lo largo de la historia se ha relatado su uso en brujería, así como formando parte de los “brebajes mágicos” de la época, por todo ello ha servido como fuente de inspiración en la literatura, como en la obra de Shakespeare, Hamlet, cuyo padre se cree que fue envenenado con beleño negro. Se conoce su uso en la medicina tradicional china e india, donde se utilizaba para el tratamiento del dolor de estómago, tos fuerte, psicosis y dolores neurálgicos. En Estados Unidos se cultiva como planta medicinal y ornamental. De forma más reciente ha sido relacionada con casos de intoxicación penal.³

Hyosciamus niger se trata de una planta herbácea anual o bianual. Puede localizarse en Europa, parte de Asia y América del Norte. Llegando a alcanzar un metro de altura. El tallo de la planta adulta es erecto, frondoso, ramificado y cubierto de pelos glandulares largos.³ Sus hojas alternas de forma ovalada y margen dentado con nerviaciones pronunciadas son consideradas la principal droga de la planta.³ Su raíz es gruesa y carnosa. Las flores son

de color amarillo – pardo predominando un color violáceo en el centro de la flor, así como en el dibujo venoso de su corola. Crecen en forma de racimos en las axilas de las hojas superiores.³ En su fruto pixidio, podemos encontrar numerosas semillas negras de 1,5 milímetros de largo. Se conocen dos momentos de floración en función de si es anual (julio-agosto) o bianual (mayo y junio).

Por otra parte, en Europa se estima que se comenzó a utilizar *Atropa belladonna* hacia el siglo XVI. Su nombre tiene origen en las damas italianas (“*Bella donna*”) que utilizaban la planta para acentuar su mirada por el efecto midriático de sus alcaloides. Mientras que, el término *Atropa* procede de la mitología griega, Átropos, hermana mayor de las Parcas encargada de cortar el hilo de la vida, lo cual sería una descripción muy acertada por la severa toxicidad de esta planta.⁴ Al igual que *Hyosciamus niger*, *Atropa belladonna* ha sido relacionada con rituales de brujería, sus potentes efectos psicotrópicos y su elevada toxicidad hacían de ella un complemento perfecto para este tipo de prácticas en el pasado.

Atropa belladonna procede de Europa, norte de África, oeste de Asia y con menor frecuencia se puede encontrar en Norteamérica. Se caracteriza por ser una planta vivaz, alcanzando los 1,5 metros de altura, con un rizoma carnoso, hojas ovaladas y alternas, flores solitarias de color violáceo-pardo y fruto en forma de baya. El color negro brillante de su fruto hace especialmente vulnerables a los niños que se pueden intoxicar al confundirlas con otras bayas comestibles.⁵ Su germinación es lenta, en terrenos calcáreos y su contenido en alcaloides tropánicos se ve muy condicionado por el sol que recibe. A mayor cantidad de sol, la planta se desarrolla más y presentará mayor proporción de alcaloides.

En ambas especies la Farmacopea Europea considera como droga a las hojas desecadas, que pueden ser hojas solas, mezcladas con sumidades floridas y a veces fructíferas. El contenido mínimo de sus alcaloides también se encuentra definido.¹

Los análisis microscópicos de la droga muestran células epidérmicas con paredes onduladas y cutícula lisa en el beleño y estriada en la belladonna. El oxalato cálcico puede verse en abundancia en ambas drogas, situado en la nerviación en el beleño y bajo la fila en empalizada en las células de todos los parénquimas en la belladonna. Además el beleño presenta formas cristalinas de mayor tamaño (mayoritariamente prismas simples o dobles de 5 a 20µm). La morfología de los elementos del tricoma es muy interesante para el análisis de las drogas pulverizadas. En la belladonna se trata de pelos tectores pluricelulares, uniseriados y

escasos y en el beleño, pelos secretores muy abundantes a menudo fragmentados y numerosos pelos tectores.¹

Los objetivos que se plantean en este trabajo son; realizar una revisión bibliográfica de la toxicidad de *Atropa belladonna* e *Hyosciamus niger*, conocer el uso que tienen en la actualidad en comparación al pasado, así como plantear su perspectiva terapéutica en relación a nuevas líneas de investigación.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar la revisión bibliográfica de la toxicidad de *Atropa belladonna* e *Hyosciamus niger* se consultaron libros de farmacognosia como “Farmacognosia: fitoquímica plantas medicinales” de Jean Bruneton y de botánica como el “Manual de teoría y práctica” de Jose María Egea y Pilar Torrente Paños sentando las bases del trabajo. Para la discusión se consultaron artículos científicos en bases de datos como PubMed, Medline, filtrando por el nombre de ambas plantas seguido de toxicidad. Se consultaron bases de datos de toxicología como Toxnet para estudiar los casos más relevantes de los últimos años y todo lo referente a la sintomatología, diagnóstico y tratamientos empleados. En relación al estado actual y pasado de las presentaciones farmacéuticas se recurrió a la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). A partir de la discusión se pudieron establecer unas conclusiones que respondieron al objetivo del trabajo.

4. DISCUSIÓN

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Las solanáceas midriáticas son ricas en sales minerales (12-15% en la belladonna y 18-20% en el beleño). *Hyosciamus niger* contiene un porcentaje de alcaloides tropánicos del 0,04-0,15% siendo el porcentaje de escopolamina del 25-50%.¹ Pero los análisis por cromatografía de gas de extracción han revelado hasta treinta y cuatro alcaloides diferentes.³

Los alcaloides tropánicos en el caso de la *Atropa belladonna* representan un 0,3-0,6% siendo la hiosciamina y su racémico atropina 90-95%, un 2-5% escopolamina y trazas de

atropanina y belladonina. También contiene pequeñas cantidades de escopoletol, la 7-hidroxi-6-metoxi-cumarina.¹

La atropina y escopolamina se encuentran fundamentalmente en las hojas. Mientras que en la raíz predominan la apoatropina (atropamina) y la cuscohigrina, aunque, la atropina y escopolamina también se encuentran presentes pero en menores proporciones. Y los principales alcaloides de las semillas son hiosciamina y en menor cantidad escopolamina y atropina.³

Algunos factores como el suelo, el clima, la edad de la planta, el estrés osmótico y la inyección de microorganismos pueden influenciar la síntesis de alcaloides en las plantas.³

Además podemos encontrar alcaloides nor-tropánicos como la calistegina que es un potente inhibidor de glucosidasa.³ Así como multitud de metabolitos secundarios como lignanos a los que se les asocia una actividad citotóxica en células de cáncer de próstata⁶, cumarolignanos, como la cleomiscosina A, con actividad antiinflamatoria, whitanólidos con una posible actividad antitumoral, antiinflamatoria, antimicrobiana y propiedades neuroregenerativas, saponinas, flavonoides, compuestos fenólicos, glicéridos etc.⁷

PERSPECTIVA TOXICOLÓGICA

Son consideradas plantas parasimpaticolíticas, su toxicidad se debe fundamentalmente a su composición química rica en alcaloides: atropina, hiosciamina y escopolamina. La hiosciamina se considera más activa y tóxica que la atropina.⁸ Sin embargo, la hiosciamina está presente en la planta fresca pero se pierde al sufrir un proceso de racemización. Son antagonistas competitivos de la acetilcolina. Inhiben los efectos muscarínicos de ésta y por tanto bloquean la vía parasimpática. Podemos diferenciar sus efectos según los diferentes sistemas.¹

Acción farmacológica

Al impedir la acción de la acetilcolina sobre el músculo liso, provocan en el tracto digestivo una inhibición motora que se puede manifestar como una disminución o incluso llegar a una supresión del peristaltismo gástrico. A su vez, en otros sistemas viscerales como el urinario también provocan una inhibición motora, con parálisis de uréteres y aumento de la presión vesical.¹ De aquí la relevancia de la atropina como espasmolítico al reducir el tono muscular, frecuencia y amplitud de las contracciones provocando enlentecimiento del tránsito.

Sobre el sistema cardiovascular, a dosis normales, la atropina provoca una elevación del ritmo cardíaco por supresión del tono vagal, pero a dosis pequeñas provoca una bradicardia paradójica. A nivel vascular sus efectos no son muy marcados, una leve elevación de la presión así como elevación de la resistencia vascular.¹

Sobre el sistema respiratorio ejerce una acción broncodilatadora y antisecretora.¹

La atropina provoca disminución de secreciones del aparato digestivo, (jugo gástrico y pancreático) así como disminución de secreciones sudorales y salivares.¹

Entre las acciones que ejerce la atropina, destaca su acción a nivel ocular, provoca una midriasis al bloquear el esfínter del iris y una cicloplejía por parálisis de los músculos ciliares, el ojo queda acomodado para la visión de objetos lejanos. Sumado a esto provoca elevación de la presión intraocular.¹

La atropina y la hiosciamina además de los efectos sobre el sistema nervioso autónomo, ejercen su acción sobre el sistema nervioso central. A dosis bajas provocan una acción depresiva mientras que a dosis muy superiores se manifiestan con una serie de fenómenos de excitación, angustia, alucinaciones conocidos como “delirio atropínico”. Presentan una farmacocinética de absorción y distribución rápida con una eliminación lenta de un 60% en las primeras 24 horas.¹

La escopolamina a diferencia de las anteriores tiene una marcada actividad sobre el sistema nervioso central, con episodios de depresión, hipnosis y amnesia. A dosis elevadas puede llegar a provocar trastornos en la locomoción, en la capacidad intelectual e incluso provocar un estado de coma.¹

Son muchos los casos presentados sobre intoxicación de *Atropa belladonna*, como se ha mencionado anteriormente, su fruto en baya, negro y brillante resulta especialmente atractivo a niños, por lo que se han encontrado muchos casos de intoxicación accidental. Pero no se trata del único tipo intoxicación, se han reportado casos de intento de suicidio en adultos⁹ así como casos por un uso inadecuado en terapéutica.

Como el caso de una niña de once años de edad que presentaba una tuberculosis nodo linfática, estaba tratada con rifampicina e isoniazida. Mostró un cuadro de ictericia como efecto secundario al tratamiento y fue tratada con *Atropa belladonna* con fines terapéuticos por parte de un herborista. La ingesta de las bayas había sido el día anterior así que un tratamiento

basado en carbón activo no habría resultado efectivo. Se trató por tanto de uno sintomático basado en oxigenoterapia, antiemético, protección del estómago y suministro de hidroelectrolitos. La particularidad de este caso fue la presencia de un síndrome atropínico incompleto con un predominio de la acción central. Lo que sugiere el hecho de que no todas las características del síndrome tóxico anticolinérgico tienen que estar presentes, pueden estar parcialmente y esto deberse a un posible híbrido de la especie.¹⁰

Las intoxicaciones por *Hyoscyamus niger* tienen tanto un carácter recreativo como accidental por parte de niños y adultos.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas que se describen en los casos de toxicidad analizados son: boca seca, confusión, incoherencia en el habla, incapacidad para reconocer a los miembros de su familia, midriasis, alteraciones visuales y auditivas, alucinaciones, vómitos incontrolables. Estos síntomas coinciden con una exacerbación de los efectos anticolinérgicos sobre sistema parasimpático y sobre sistema nervioso central llevado a cabo por los alcaloides tropánicos descritos anteriormente. Los efectos centrales son dosis dependientes.¹⁰

Podríamos diferenciar dos tipos de síndrome anticolinérgico en función de si los síntomas son periféricos o centrales (como en el caso descrito anteriormente). Éstos se pueden presentar en sucesión o ambos al mismo tiempo.¹¹

GRADO	Síndrome anticolinérgico periférico	Síndrome anticolinérgico central
I	Xerostomía, depresión secreciones bronquiales y sudoríparas, hipotensión (origen ganglionar)	Cambios de humor, ataxia y alteraciones de la marcha
II	Midriasis, visión borrosa (cicloplejía), perturbación de la acomodación visual, anomalías en la conducción cardíaca	Déficit atención, alteración de la memoria
III	Retención urinaria, fleo adinámico	Desorientación, alucinaciones

Tabla 1. Síntomas en función del grado de síndrome anticolinérgico periférico y central.

Diagnóstico

Para confirmar la intoxicación por *Atropa belladonna* e *Hyoscyamus niger* y establecer el diagnóstico, es fundamental conocer la historia clínica del paciente. La sintomatología,

como el síndrome anticolinérgico o las alucinaciones resultan de gran utilidad para orientar el diagnóstico. Pero el problema radica en que hay multitud de plantas dentro y fuera de las solanáceas que pueden provocar este síndrome. Podemos destacar algunos ejemplos como: *Brugmansia*, *Cestrum nactornum*, *Cestrum dirunum*, *Datura stramonium*, *Erythroxylum*, *Lantana*, *Lyciumhalimifolium*, *Mandragora officinarum*, *Solandra*.

Otros diagnósticos difíciles se presentan cuando el paciente ha estado expuesto a fármacos con propiedades anticolinérgicas como antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, antipsicóticos, neurolépticos, antiparkinsonianos, ciclopléjicos broncodilatadores y antiespasmódicos. Así como a ciertas setas consideradas tóxicas como *Amanita muscaria*, *gemmnata* o *pantherina*.³ A continuación se recogen algunos principios activos que pueden provocar síndrome anticolinérgico sobretodo en situaciones de sobredosificación:³

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA	PRINCIPIO ACTIVO
Antihistamínicos	Clorfeniramina, bromofeniramina, ciproheptadina, dimenhidrato, difenhidramina, hidroxizina, loratadina, prometazina, tripolidina
Antiparkinsonianos	Amantadina, trihexifenidil hidrocloreuro
Antipsicóticos	Clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, perfenazina, pimozina, trifluoperazina
Antiespasmódicos (Aparato genitourinario)	Flavoxato hidrocloreuro
Antiespasmódicos (Aparato gastrointestinal)	Atropina, belladona, hiosciamina, escopolamina
Broncodilatadores	Ipratropio bromuro
Ciclopléjicos	Ciclopentolato, tropicamida
Relajantes musculares	Metocarbamol, metoxaleno
Antidepresivos	Amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, melitraceno
Otros	Ciclobenzaprina, carbamazepina

Tabla 2. Lista de principios activos que pueden causar síndrome anticolinérgico, sobretodo en situaciones de sobredosificación

Tratamiento

Para fijar un correcto tratamiento en la intoxicación por *Atropa belladonna* e *Hyosciamus niger* es necesario tener en cuenta determinados factores. Algunos de ellos son: la identificación de la droga/especie, el tiempo pasado desde la ingestión, la cantidad consumida¹², si ha habido una frecuencia de consumo, un policonsumo (en ocasiones el consumo de varias sustancias puede potenciar los efectos de las mismas o producir interacciones y por tanto, complicar el tratamiento¹³), estado/patologías del paciente antes de la intoxicación.

El objetivo primordial en el tratamiento es la estabilización de los pacientes, para ello, se establece un tratamiento sintomático¹⁴ así como una terapia de soporte apropiada. Tras conseguir la estabilización de los pacientes, el primer paso sería un lavado gástrico, evaluando el beneficio-riesgo y protegiendo siempre las vías aéreas. La ingestión debe haber sido reciente, de hasta 48 horas aprovechando el efecto inhibitorio sobre la motilidad gastrointestinal de los alcaloides tropánicos. En niños, donde es común este tipo de intoxicación se debe tener en cuanto el riesgo de desequilibrio de electrolitos que esta técnica supone.³

Otra alternativa podría ser la administración de carbón activo, siempre teniendo en cuenta que cuando sea necesario administrar otro medicamento, deben considerarse otras vías de administración, ya que el carbón activo adsorbe la mayoría de fármacos. Además prestando atención a los casos hipersensibilidad.²

Pueden administrarse benzodiazepinas para sedar al paciente si se encuentra muy agitado. En algunos casos donde el paciente presenta hipertermia se recurre a terapia de apoyo de enfriamiento externo.³

Cuando la gravedad de la situación lo requiera se puede recurrir al antídoto específico, la fisostigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa. La fisostigmina provoca un aumento de la acetilcolina al impedir que esta sea degradada, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y por tanto paliar tanto los síntomas periféricos como centrales. Esta especialmente recomendada en casos de taquicardia, somnolencia, coma o paros respiratorios. La dosis recomendada de la fisostigmina es de 1 a 2 mg en adultos y 0,02 mg/ kg (máximo 0,5 mg) por vía intravenosa en niños infundidos durante al menos 5 minutos. Si no es suficiente podría repetirse a los 10- 15 minutos.³

Mientras que la mayoría de autores recomiendan el uso de fisostigmina, un estudio realizado a 23 niños con intoxicación por *Hyosciamus niger* en Turquía donde la fisostigmina

no está disponible señaló que su uso como antídoto era innecesario. Tras un tratamiento de lavado de estómago y terapia de soporte, los niños mejoraban, no requerían ventilación mecánica y no presentaban complicaciones. Todos los pacientes fueron dados de alta en 48 horas en un perfecto estado de salud.¹¹ Algunos autores proponen, en caso de no disponibilidad de la fisostigmina, el uso de neostigmina, aunque, no pase la barrera hematoencefálica.¹⁴

PERSPECTIVA TERAPÉUTICA

En los últimos años se han abierto nuevas líneas de investigación en relación a la *Atropa belladonna* por mostrar una cierta actividad antimicrobiana, acaricida y un cierto potencial antioxidante. Un estudio mostró una posible actividad antimicrobiana por parte de extractos etanólicos de *Atropa belladonna*. Se comprobó esta actividad sobre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Salmonella typhi*. Presentó una actividad más significativa frente a *S. aureus* que frente a *E.coli*. Frente a *S. typhi* no presentó actividad antimicrobiana. Se utilizaron como control positivo los antibióticos ampicilina, cloranfenicol y ciprofloxacino y como control negativo disolventes tales como metanol y etanol.¹⁵

En el mismo estudio se comprobó la actividad antioxidante de esta misma especie. Es ya conocida la importancia de los compuestos antioxidantes de las plantas, lo que se manifiesta en el mantenimiento de buenas condiciones de salud, en temas tan actuales como la prevención del cáncer y las enfermedades del corazón. Las dos causas de muerte con mayor incidencia en la población española.¹⁶ La actividad antioxidante que mostró *Atropa belladonna* fue por eliminación de radicales libres observado por un ensayo DPPH. La planta mostró actividad antioxidante en todas las concentraciones de disolventes ensayados durante el estudio. Los extractos metanólicos tuvieron mayor actividad antioxidante en comparación con los extractos etanólicos.¹⁵

Extractos metanólicos de *Atropa belladonna* demostraron una eficacia in vitro contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Se utilizaron cinco concentraciones del extracto (1,25%, 2,5%, 5%, 10% y 20%) así como atropina y escopolamina al 0,1%. En la prueba de inmersión de adultos la concentración al 20% del extracto metanólico fue la que resultó letal. Los valores de CL50 y CL95 fueron respectivamente 6,875% y 17,306%. El extracto causó una reducción significativa en la producción en masa de huevo a una concentración de 10%. En larvas, el extracto fue letal a una concentración del 10% y 20% después de un contacto de 24 horas. Los valores de CL50 Y CL95 fueron respectivamente 1,321% y 4,935%.

Por otro lado, la escopolamina mostró un 93,3% de mortalidad en garrapatas adultas y la atropina un 60%. Pero causaron un 100% de bloqueo en la eclosión de huevos y un 100% de mortalidad en larvas. Por tanto, la escopolamina y atropina demostraron ser más potentes que el extracto metanólico.¹⁷

En otro estudio de 2014 se demostró la actividad in vivo analgésica, antiinflamatoria y los efectos neurofarmacológicos del extracto metanólico de *Atropa belladonna*. La actividad analgésica se midió por ensayo de inhibición de contorsiones inducidas por ácido acético. La actividad neurofarmacológica fue evaluada mediante diferentes pruebas y en distintas condiciones. La actividad anti-inflamatoria se evaluó en la pata trasera de roedores con inflamación inducida por formalina. El extracto mostró actividad analgésica con un porcentaje de inhibición de la respuesta de retorcimiento en dosis de 100 y 300 mg de peso / kg de peso corporal altamente significativa. El extracto también mostró un valor significativo para la actividad antiinflamatoria. Los resultados del estudio indican claramente la presencia de propiedades analgésicas, neurofarmacológicas y antiinflamatorias de la planta, lo que exige una mayor investigación.¹⁸

Existen así mismo líneas de investigación abiertas en relación a *Hyosциamus niger*. Se realizó un estudio para conocer los efectos de su extracto metanólico en ratones con convulsiones inducidas por picrotoxina. Se utilizaron siete grupos de animales tratados con diferentes dosis del extracto (12.5, 25, 50, 100, 300,400 mg/kg/ip) 20 minutos antes de tratarlos con la picrotoxina (12mg/kg/i.p.). Los ratones control recibieron fenobarbital (40 mg/kg/ i.p.) como control positivo y solución salina (10 ml/Kg) como control negativo. La latencia de ataque, duración de la convulsión y la tasa de mortalidad se determinó en los diferentes grupos. Los resultados de este estudio mostraron que la latencia de las convulsiones se incrementó en grupos que fueron pretratados con dosis de 100, 200, 300 y 400 mg/ kg de extracto. Además el extracto metanólico de *Hyosциamus niger* retrasa el tiempo de la muerte en ratones en comparación con el control que fue significativa con dosis de 200, 300 y 400 mg/kg. En conclusión, los resultados mostraron que el extracto metanólico de *Hyosциamus niger* posee actividad anticonvulsiva contra convulsiones inducidas por picrotoxina en ratones. Pero el mecanismo por el cual la planta ejerce su actividad anticonvulsiva está aún por determinar.¹⁹

En otro estudio se realizó una evaluación farmacológica del extracto metanólico de las semillas de *Hyosциamus niger*. Se demostró una potente actividad analgésica y

antiinflamatoria por parte del extracto. Sin embargo, el estudio mostró que para ser eficaz como antipirético debía suministrarse a una dosis dos veces mayor en comparación con la actividad analgésica. Se cree que la cleomiscosina A presente en las semillas es la implicada en la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico de *Hyosciamus niger*.²⁰

Tras apreciarse niveles de L-DOPA en *Hyosciamus niger* se empezó a evaluar un posible papel neuroprotector. Extractos metanólicos de sus semillas mostraron actividad antiparkinsoniana en ratones. Se administró el extracto metanólico a ratones parkinsonianos dos veces al día durante dos días y se analizaron las funciones motoras y los niveles de dopamina del cuerpo estriado. Se observó una atenuación de la discapacidad motora así como una atenuación de la pérdida de dopamina. El extracto provocaba una inhibición de la MAO (enzima encargada de la degradación de dopamina, por lo tanto, su inhibición aumentaría los niveles de esta) y una inhibición del aumento de radicales hidroxilo en las mitocondrias.²¹

RECUPERACIÓN DE SU USO

A lo largo de la historia, se ha descrito el uso de *Atropa belladonna* e *Hyosciamus niger* en preparaciones como el bálsamo tranquilo, utilizado como calmante, ungüentos como el ungüento populeón como se cita en el Quijote de Miguel de Cervantes, así como formando parte de la composición de cigarrillos balsámicos antiasmáticos junto a otras solanáceas como *Datura stramonium*.

Por otro lado, la escopolamina se asociaba a la morfina para provocar sueño crepuscular con el fin de aliviar el dolor del parto. Además, constituía el denominado “suero de la verdad” utilizado en batallas a lo largo de la historia.²²

En la actualidad el interés farmacéutico de *Atropa belladonna* e *Hyosciamus niger* son fundamentalmente la (-)- hiosciscina y su racémico (\pm) atropina que han constituido el punto de partida en la química de síntesis de la mayoría de anticolinérgicos.

Podemos encontrar fármacos con alcaloides tropánicos como principio activo (atropina, escopolamina, hiosciamina), análogos semisintéticos como ipratropio, anisotropina, oxitropio, o sintéticos pero basados en los primeros como tropicamida, ciclopentolato bromhidrato, utilizados como colirios de acción rápida, o fármacos antiparkinsonianos.²³

De los fármacos anticolinérgicos con alcaloides tropánicos como principio activo destacamos el sulfato de atropina indicado como preanestésico (reduce las secreciones y el riesgo de inhibición vagal sobre el corazón), como espasmolítico en cólicos de hígado, riñón y

síndrome de colon irritable, como estimulante cardíaco en bradicardia inducida, así como antídoto en intoxicaciones por organofosforados o anticolinesterásicos, se ha demostrado una reducción de la mortalidad en ratones pretratados con atropina como antídoto a la intoxicación inducida por organofosforados.²⁴

La atropina utilizada como colirio tiene una duración de efecto muy largo por lo que su uso en oftalmología en ocasiones puede resultar poco práctico. Por ello se recurre a derivados sintéticos de acción más rápida y corta.²³ Especial atención merecen los colirios midriáticos atropínicos en niños, se han presentado casos de intoxicación por paso sistémico de la atropina.²⁵

La escopolamina está presente en fármacos anticolinérgicos en forma de butilbromuro de escopolamina como antiespasmódico (buscapina[®]), se acompaña de analgésicos en procesos post-operatorios así como para la profilaxis de cinetosis como antiemético. Ensayos clínicos han demostrado la seguridad y eficacia de los parches transdérmicos de escopolamina en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios.²⁶

El bromuro de ipratropio, ya citado como análogo de semisíntesis, se utiliza para el tratamiento del mantenimiento del broncoespasmo asociado a EPOC, pertenece al grupo de los denominados broncodilatadores anticolinérgicos⁸, que actúan relajando la musculatura de los bronquios, facilitando el paso del aire y por tanto, la respiración.²

Pero también podemos encontrar presentaciones farmacéuticas con *Atropa belladonna* como principal componente, se trata de la pomada belladona orravan de Laboratorios orravan, autorizada en septiembre de 1960 y cuyo único principio activo es extracto blando de belladona (preparación de consistencia semisólida), un antipruriginoso, incluyendo antihistamínicos, anestésicos, etc. Las otras dos presentaciones autorizadas son tanagel cápsulas y tanagel comprimidos cuyos principios activos son extracto de belladona y extracto de opio. Se trata de antipropulsivos es decir, antidiarreicos, de laboratorios Francisco Durban, S.A., autorizados en mayo de 1965 y mayo de 1930 respectivamente. Los tres medicamentos se dispensan sin receta.²

Sin embargo, encontramos 5 presentaciones farmacéuticas más que contienen *Atropa belladonna* pero que se encuentran recientemente revocadas. Se trata principalmente de laxantes de contacto como alofedina comprimidos recubiertos (revocado 04/11/2014), laxante bescansa grageas (revocado 03/07/2014), crislaxo comprimidos (revocado 03/06/2013), de

antiácidos como trigastronol polvo (revocado 05/05/2012) y de un producto para el tracto alimentario o metabolismo carminativo juvenus (revocado 02/12/2015).²

Podemos ver una tendencia a la desaparición de las presentaciones farmacéuticas con extracto de belladona, fueron revocadas 5 de las 8 que recoge la AEMPS. Actualmente encontramos otras alternativas que actúan de manera más específica en los receptores diana, más seguros y con menos efectos secundarios. Por el contrario, los anticolinérgicos derivados de los alcaloides tropánicos continúan siendo los tratamientos de elección para las indicaciones señaladas.

Además de todos los mencionados podemos encontrar medicamentos con *Atropa belladonna* como componente principal de carácter homeopático. Algunos ejemplos son Viburcol y Chamodent utilizados en niños para aliviar los síntomas típicos de la dentición. También encontramos belladona en medicamentos homeopáticos para la migraña en niños.²⁷

No encontramos ninguna especialidad farmacéutica que contenga *Hyosциamus niger* en España.

Por todas las aplicaciones terapéuticas que ambas plantas presentan en la actualidad así como por las nuevas líneas de investigación que podrían llegar a ofrecer alternativas a la terapéutica de hoy en día (alternativas a los AINEs y sus efectos secundarios gastrointestinales, como antimicrobianos ofreciendo soluciones a las resistencias de antibióticos, etc...) considero factible e interesante la recuperación del interés y uso de *Atropa belladonna* e *Hyosциamus niger*.

5. CONCLUSIONES

Por los numerosos casos de intoxicación de *Hyosциamus niger* y *Atropa belladonna*, así como de otras plantas, se plantea la necesidad de educar y sensibilizar a la población de la peligrosidad de éstas. En muchas ocasiones, lo natural se cree sinónimo de inocuo y es necesario que nosotros, como profesionales sanitarios, concienciamos a la población y desmitifiquemos este tipo de creencias.

Atropa belladonna e *Hyosциamus niger*, han supuesto un gran avance en la farmacología, siendo fuente de alcaloides tropánicos, punto de partida de la química de síntesis de fármacos anticolinérgicos, continúan siendo el tratamiento de elección en las indicaciones descritas. Sin embargo, las presentaciones con *Atropa belladonna* e *Hyosциamus*

niger como principal componente tienden a la desaparición por existir otras alternativas más seguras con menos efectos secundarios.

La recuperación de su uso sería interesante para seguir potenciando las aplicaciones terapéuticas ya desarrolladas, así como para investigar en profundidad posibles alternativas terapéuticas en relación a las nuevas líneas de investigación, dado que:

Los extractos etanólicos de *Atropa belladonna* han demostrado una actividad antimicrobiana y un potencial antioxidante. Los extractos metanólicos una actividad analgésica, antiinflamatoria, propiedades neurofarmacológicas y una cierta actividad acaricida.

Los extractos metanólicos de *Hyoscyamus niger* han mostrado una actividad anticonvulsiva, analgésica, antiinflamatoria y cierto carácter neurprotector en ratones parkinsonianos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bruneton J, Alcaloides tropánicos. Bruneton J, Farmacognosia: Fitoquímica plantas medicinales. 2ª ed. Zaragoza: Acribia, S.A., 2001 p.797- 823.
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do>
3. Alizadeh A, Moshiri M, Alizadeh J, Balali-Mood M. Black henbane and its toxicity – a descriptive review. Avicenna J Phytomed, 2014; Vol 4 (5): 297-311.
4. Barahona M.V, Olivos L, Artalejo A.R. Sistema nervioso autónomo: fármacos antagonistas muscarínicos. Lorenzo P, Velázquez: Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Madrid: Editorial Médica panamericana, 2008; Cap 7 p. 133-143.
5. F. Laffarguea, C. Oudota, A. Constantyb, A. Bedub, S. Ketterer-Martinonb. Un cas d'intoxication aigue par la belladone (*Atropa belladonna*) chez une enfant de 2 ans – fait clinique. Elsevier Masson, 2010; Vol 18: p. 186-188.
6. Cui-Ying Ma, Wing K peung Liu, and Chun-Tao Che. Lignanamides and Nonalkaloidal Components of *Hyoscyamus niger* Seeds. J Nat. Prod, 2002; Vol 65: p. 206-209.

7. A. Sajeli Begum. Bioactive Non-alkaloidal Secondary Metabolites of *Hyoscyamus niger* Linn. Seeds: A Review. *Research Journal of Seed Science* 3, 2010; Vol 4: p. 210-217
8. Nicandro Mendoza Patiño. *Farmacología médica. Farmacología especial: fármacos anticolinérgicos*. Edit Med Panamericana, 2008; Cap 2.1.3. p. 229-239
9. Ulas Cıkla, Suha Turkmen, Yunus Karaca, Ahmet Faik Ayaz, Suleyman Turedi and Abdulkadir Gunduz. An *Atropa belladonna* L. poisoning with acute subdural hematoma. *Hum Exp Toxicol*, 2011; Vol 30 (12): p. 1998-2001
10. Mohamed Adnane Berdai, Smael Labib, Khadija Chetouani, Mustapha Harandou. *Atropa belladonna* intoxication: a case report. *The Pan African Medical Journal*, 2012. Disponible en <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/11/72/full/>
11. Doneray H, Orbak Z and Karakelleoglu C. Clinical outcomes in children with *hyoscyamus niger* intoxication not receiving physostigmine therapy. *Eur J Emerg Med*, 2007; Vol 14: p. 348-350.
12. F. Flesch. *Plantes toxiques : les dangers du retour à la nature*. SRLF et Springer-Verlag France, 2012; Vol 21: p. 525-532
13. Brun González. *Policonsumo de sustancias psicoactivas*. Espolea org. Documentos de trabajo, 2013.
14. Hüseyin Çaksen, Dursun Odabas, Sinan Akbayram, Yaar Cesur, Sükrü Arslan, Abdurrahman Üner and Ahmet Faik Öner. Deadly nightshade (*Atropa belladonna*) intoxication: an analysis of 49 children. *Hum Exp Toxicol*, 2003; Vol 22: p. 665- 668
15. Munir et al., Evaluation of antioxidant and antimicrobial potential of two endangered plant species *Atropa belladonna* and *Matricaria chamomilla*. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2014; Vol 11(5): p. 111-117.
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Patrones de mortalidad en España*, 2013. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016.
17. R. Godara, M. Katoch, R. Katoch, Anish Yadav, S. Parveen, Bhavna Vij, et al., In Vitro Acaricidal Activity of *Atropa belladonna* and Its Components, Scopolamine and Atropine, against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *The Scientific World Journal*. Vol 2014.
18. Owais F, Anwar S, Saeed F, Muhammad S, Ishtiaque S, Mohiuddin O. Analgesic, anti-inflammatory and neuropharmacological effects of *Atropa belladonna*. *Pak J Pharm Sci*, 2014; Vol 27 (6): p. 2183-2187.

19. Reza HM, Mohammad H, Golnaz E, Gholamreza S. Effect of methanolic extract of *Hyoscyamus niger* L. on the seizure induced by picritoxin in mice. *Pak J Pharm Sci*, 2009; Vol 22(3): p. 308-312.
20. Sajeli Begum, Bhagawati Saxena, Madhur Goyal, Rakesh Ranjan, Vijaya B. Joshi ,Ch V. Raoc, Sairam Krishnamurthy , Mahendra Sahai. Study of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of seeds of *Hyoscyamus niger* and isolation of a new coumarinolignan. Elsevier, 2009; Vol 81: p. 178-184.
21. T. Sengupta, J. Vinayagam, N. Nagashayana, B. Gowda, P. Jaisankar, K. P. Mohanakumar. Antiparkinsonian Effects of Aqueous Methanolic Extract of *Hyoscyamus niger* Seeds Result From its Monoamine Oxidase Inhibitory and Hydroxyl Radical Scavenging Potency. *Springer Neurochem Res*, 2011; Vol 36: p.177–186
22. P Joshi, A C Wicks, S K Munshi. Recurrent autumnal psychosis. *Postgrad Med J*, 2003; Vol 79: p. 239-240.
23. Sandro E. Bustamante, Miguel A. Morales. Farmacología de los antagonistas muscarínicos. *Bibl Univ Virtual. Edit del cardo*, 2003; p. 1-10.
24. Ataman Kose, Nurullah Gunay, Cuma Yildirim, Mehmet Tarakcioglu, Ibrahim Sari, Abdullah T. Demiryurek. Cardiac damage in acute organophosphate poisoning in rats: Effects of atropine and pralidoxime. Elsevier. *American Journal of Emergency*, 2009; Vol 27: p. 169-175
25. A. Princellea, V. Huea, I. Pruvosta, C. Potey, F. Dubosa, A. Martinota. Effets systémiques des collyres mydriatiques atropiniques chez deux enfants. Elsevier Masson, 2013; Vol 20: p. 391-394
26. María A.Antor, AlbertoA.Uribe, Natali Erminy-Falcon, JosephG.Werner, KeithA.Candiotti, JosephV .Pergolizzi and Sergio D.Bergese. The effect of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Frontiers in Pharmacology. Cardiovascular and Smooth Muscle Pharmacology*, 2014; Vol 5 (55): p. 1-8
27. Danno K, Colas A, Masson JL, Bordet MF. Homeopathic treatment of migraine in children: results of a prospective, multicenter, observational study. *J Altern Complement Med*, 2013; Vol 19 (2): p. 119-123