



**FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE**

Trabajo fin de grado

Perspectivas terapéuticas de *Datura stramonium L.*

Alumno: Marta Rubio Aguilar

Tutor: Rubén Martín Lázaro

Convocatoria: Junio de 2016

ÍNDICE	PÁG.
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	6
- Actividad antiasmática	6
- Actividad anticolinérgica	6
- Actividad larvicida y repelente de mosquitos	6
- Actividad antifúngica	7
- Actividad bioplaguicida	7
- Actividad alelopática	8
- Actividad antibacteriana	8
- Actividad anticancerosa	9
- Actividad antiinflamatoria	9
- Otras	9
DISCUSIONES.....	10
CONCLUSIONES.....	11
BIBLIOGRAFÍA	12

RESUMEN:

Desde la antigüedad las plantas han formado la base de la medicina tradicional. En la actualidad el interés por la medicina fitoterápica se encuentra en auge *Datura stramonium* L. (DSA) debido a sus propiedades ha sido utilizada tanto en medicina tradicional como en rituales religiosos, de brujería, etc. Se trata de una planta muy utilizada con gran valor económico y medicinal. El objetivo del trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre actividades farmacológicas y aplicaciones terapéuticas de DSA y proponer potenciales usos terapéuticos. Esta planta presenta diferentes actividades farmacológicas. Los alcaloides tropánicos que presenta son capaces de bloquear los receptores M₂ de músculo liso bronquial, presenta por tanto actividad antiasmática. La acción anticolinérgica de los alcaloides tropánicos la hace idónea para el tratamiento de la intoxicación con organofosforados. La actividad de diferentes extractos de esta planta fue estudiada y valorada para diferentes actividades como; larvicida y repelente de mosquitos, antifúngica, bioplaguicida, alelopática, antibacteriana, anticancerosa y antiinflamatoria. Estudios también han valorado su idoneidad para la obtención de biodiesel. Debido a su carácter cosmopolita y a sus actividades farmacológicas es una planta con alto interés económico en la actualidad. A pesar de que muchas de sus actividades han sido y están siendo estudiadas, tanto sus mecanismos de acción, como la totalidad de sus componentes son desconocidos. Es necesario por tanto, seguir investigando a cerca de DSA, sus componentes y sus actividades farmacológicas

PALABRAS CLAVE: *Datura stramonium* L., Actividad, Extracto, Planta.

INTRODUCCIÓN:

Durante miles de años se ha confiado en los productos naturales como recurso medicinal. La medicina basada en las plantas ha formado la base de la medicina tradicional que se ha usado durante siglos en diferentes países y civilizaciones. Hoy en día la medicina fitoterápica sigue desempeñando un papel fundamental en la sociedad. La OMS estima que el 80% de la población de los países en vía de desarrollo confía principalmente en las medicinas tradicionales para su asistencia médica primaria, en países desarrollados el porcentaje de personas que recurren a medicamentos fitoterápicos sigue en aumento (1). El retorno progresivo hacia el uso de productos de origen natural ha sido estimulado en parte por el avance y mejor conocimiento químico, farmacológico y clínico de las plantas medicinales y sus derivados, el desarrollo de nuevos métodos analíticos que garantizan la calidad de estos productos y el desarrollo de nuevas formas de preparación y administración (2).

En la industria farmacéutica las plantas medicinales son fuente de metabolitos secundarios, su diversidad química ha dirigido el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos a partir del producto natural o de análogos estructurales preparados por síntesis o semisíntesis.

DSA pertenece a la familia Solanaceae, se trata de una planta herbácea anual muy extendida por las zonas templadas. Crece en zonas cálidas, en suelos húmedos con alto contenido en nitratos, aunque es capaz de adaptarse a todo tipo de suelos. Sus componentes bioactivos principales son los alcaloides tropánicos atropina, hiosciamina y escopolamina. Su contenido en alcaloides totales está comprendido entre 0,2 y 0,5%. En la época de recolección, la hiosciamina y escopolamina representan respectivamente 2/3 y 1/3 de los alcaloides totales.(3).



Figura 1: Hojas (A), flor (B) y semillas (C) de DSA

Debido a sus propiedades alucinógenas DSA ha sido utilizada a lo largo de la historia por diversas culturas en sus ritos religiosos, rituales de brujería y con fines delictivos por sectas. En la actualidad se ha observado un preocupante aumento de su consumo como droga de uso recreativo.

Se trata de una planta ampliamente utilizada con gran valor medicinal y económico. Es utilizada como fuente industrial de alcaloides tropánicos a partir de los cuales se obtienen los denominados anticolinérgicos hemisintéticos (clorhidrato de N-óxido de atropina, bromhidrato de N-óxido de escopolamina, bromuro de N-isopropil atropina o bromuro de ipratropio, bromuro de N-etil escopolamina y bromuro de oxitropio)(3). En los últimos años se han investigado intensamente técnicas de ingeniería genética con el fin de obtener una herramienta para la producción de alcaloides tropánicos en diferentes especies de plantas, pero debido a la complicada ruta metabólica de biosíntesis y al desconocimiento del genoma del género *Datura sp.*, sigue siendo más rentable la obtención de los principios activos mediante extracción a partir de la planta intacta.

Si hablamos de su valor medicinal, destaca desde la antigüedad por su utilización para el tratamiento de diferentes afecciones. Los vapores resultantes de la infusión de las hojas han sido utilizadas para el tratamiento de reumatismos, gota y hemorroides, las hojas secas y fumadas se utilizan en el tratamiento de la bronquitis y alivio del asma. El zumo de los frutos es aplicado vía tópica para el tratamiento de la caspa y la alopecia. También en heridas y llagas dolorosas. Las semillas son utilizadas como sedantes, para el tratamiento del insomnio, así como para el espasmo bronquial y el asma. Se trata de una planta con potenciales usos terapéuticos, sus actividades farmacológicas siguen siendo objeto de estudio (4).

OBJETIVO:

El objetivo del presente estudio ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre las actividades farmacológicas y aplicaciones terapéuticas de DSA con el fin de proponer una posible recuperación de su uso dado su potencial terapéutico y sus perspectivas de uso.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Para cumplir con los objetivos del trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica. La búsqueda de información se realizó en las bases de datos PudMed, ScienceDirect y Toxnet. Se acotó la búsqueda a los años 2004-2016. Se consultó el libro Jean Bruneton; Farmacognosia, Fitoquímica y Plantas medicinales además de las siguientes páginas webs; www.who.int, www.bancomundial.org y www.madrimasd.org.

RESULTADOS:

ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS:

- **Actividad antiasmática:**

DSA presenta en su composición alcaloides tropánicos, entre los que se encuentran atropina y escopolamina. Estas sustancias, son capaces de bloquear los receptores muscarínicos, en especial los receptores M₂ de músculo liso bronquial, produciendo así broncodilatación. Hoy en día en algunas partes del mundo se siguen administrando de manera fumada las hojas de DSA para aliviar los síntomas producidos por el asma (4).

- **Actividad anticolinérgica:**

Esta actividad se deriva también de su contenido en atropina y otros compuestos anticolinérgicos. Debido a esta composición, el extracto de las semillas de DSA es capaz de producir un efecto anticolinérgico central rápido. Esta actividad farmacológica es de gran utilidad en el tratamiento de intoxicaciones con organofosforados, donde la demanda de atropina por parte del paciente intoxicado es altísima. La utilización del extracto estandarizado de semillas de DSA no sólo es útil tras la intoxicación con organofosforados, ya que estudios realizados en ratas han demostrado que el tratamiento previo con estos extractos aumenta significativamente la supervivencia después de una exposición severa a organofosforados (5).

- **Actividad larvicida y repelente de mosquitos:**

Los mosquitos son los responsables de la propagación de enfermedades como la malaria, el dengue o el chikunguinya. Estas enfermedades constituyen una amenaza real

para el ser humano. Un estudio reciente valoró la actividad larvicida y repelente de la ovoposición de los extractos etanólicos de diferentes plantas entre las que se encontraban DSA. Se valoró la actividad larvicida y disuasoria de la ovoposición frente a las especies de mosquito; *Aedes aegypti* (Transmisor del Dengue, Fiebre amarilla, Chikungunya y Zika), *Anopheles stephensi* (vector de la Malaria) y *Culex quinquefasciatus* (vector de filariasis). Los resultados del bioensayo concluyeron que a una concentración del 0,1% el extracto etanólico de DSA reducía la puesta de huevos en un 99% contra *Aedes*, un 99,4% contra *Anopheles* y un 82% contra *Culex*. De las plantas estudiadas DSA fue la de mayor potencial frente a la ovoposición de los mosquitos (6,7)

- Actividad antifúngica:

Debido a la aparición de múltiples resistencias a los fármacos antifúngicos, en la actualidad muchos estudios se encaminan a identificar nuevas moléculas con actividad antifúngica. El pericarpio de DSA es rico en un péptido con actividad antifúngica demostrada frente a *Candida albicans*. Dicho péptido ha sido purificado y secuenciado. Gracias a la secuenciación hoy se sabe que se trata de un péptido rico en hidroxiprolinas al que han llamado "Datucina". DSA es por lo tanto una fuente potencial de Datucina, péptido antifúngico con posible utilidad en la quimioterapia antifúngica. Otros estudios se han centrado en la valoración de la actividad antifúngica del extracto de DSA en diferente disolvente orgánico. También se probó la actividad antifúngica frente a *Aspergillus niger* (8).

- Actividad bioplaguicida:

El efecto antifúngico del extracto de DSA ha sido estudiado en varias ocasiones. El extracto etanólico fue estudiado en la inhibición de los hongos patógenos del cultivo de espárragos, *Fusarium oxysporum* y *Stemphylium vesicarium*. El extracto fue añadido al medio de cultivo, Agar Sabouraud. El extracto etanólico de DSA en una concentración del 15 % (v/v), demostró ser un efectivo controlador biológico de *F. oxysporum* y *St. vesicarium*, inhibiendo el crecimiento del fitopatógeno. Otro estudio demostró la actividad antifúngica del extracto metanólico, se evaluó su efecto in vitro sobre el agente causal de la falsa cenicienta del cártamo así como su efecto en la germinación de la semilla de cártamo. En una concentración del 10% (v/v) el extracto inhibió el 75% del crecimiento de *Ramularia cercosporoides* U. Braun & Crous.

Además, la aplicación del extracto no afectó a la producción de biomasa, ni a la germinación de las semillas de cártamo (9,10).

La actividad acaricida, repelente y disuasoria de la ovoposición de *Tretanychu urticae* Koch también ha sido estudiada. Más conocida como la araña de dos manchas, *Tretanychu urticae* Koch es un ácaro polífago responsable de graves plagas. Causa la defoliación y necrosis de hojas jóvenes y tallos. El control con acaricidas convencionales es complicado debido a su capacidad de desarrollo rápido de resistencias. Se investigó el potencial del extracto etanólico tanto de la hoja, como de las semillas de DSA y los resultados revelaron que estos extractos no solo tenían actividad acaricida, si no también repelente y disuasoria de la ovoposición de este ácaro (11).

- Actividad alelopática:

Se estudió la actividad alelopática del extracto acuoso de la semilla y hoja de DSA frente al crecimiento diversas plantas. Se confirmó el efecto inhibitorio del extracto para el crecimiento global de la planta, elongación de raíces y brotes. Se observó también, una disminución en el contenido de clorofila en las plantas tratadas con el extracto. El efecto inhibitorio aumentaba directamente proporcional a la concentración de extracto (12).

- Actividad antibacteriana:

De igual manera que los antifúngicos, existe un aumento en la demanda de la comunidad científica por encontrar nuevos componentes antibacterianos. Los tratamientos antiinfecciosos se ven comprometidos por la aparición de bacterias resistentes. Los extractos acuosos y etanólicos de DSA fueron valorados frente a *Escherichia coli*, *Staphilococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Pseudomona aeruginosa*, por el método de difusión en agar. Se obtuvo una eficacia de inhibición significativa frente a estos microorganismos (la zona máxima de inhibición se presentó frente a *S. aureus*). Junto con DSA se valoraron los extractos de otras especies del genero *Datura sp.* y otras plantas como *Adhatoda vasica* y *Azadirachta*. La mezcla de los extractos de plantas resultó de igual eficacia que muchos de los antibióticos utilizados actualmente. (13,14)

Dentro de la actividad antibacteriana de DSA debe destacarse su actividad vibriocida. El extracto acuoso y en solventes orgánicos (metanol, etanol y acetona) de

DSA junto con el de otras 15 plantas medicinales fue sometido a un ensayo in vitro para demostrar su eficacia contra cepas estándar de *Vibrio cholerae*, *Vibrio cholerae* no-O1 y *Vibrio parahaemolyticus*. El método utilizado en la investigación fue el método de difusión en disco. Los resultados demostraron la actividad vibriocida de amplio espectro de DSA (15).

- Actividad anticancerosa:

Se ha estudiado el efecto del extracto acuoso de DSA frente a células cancerosas humanas. En los ensayos in vitro muchas de las células cancerosas resultaron sensibles al extracto, su supervivencia y crecimiento disminuían. Los resultados sugieren que el efecto citotóxico del extracto de DSA produce una interrupción en el metabolismo de los grupos tiol y en consecuencia, un aumento del estrés oxidativo celular. La actividad se atribuye por tanto a un desequilibrio de la capacidad oxidante/antioxidante interna de la célula (16).

- Actividad antiinflamatoria:

Se ha demostrado mediante un estudio en ratas que el extracto etanólico de DSA presenta actividad antiinflamatoria. La administración del extracto fue oral a unas concentraciones de entre 50 y 200 mg/kg, el efecto antiinflamatorio se comparó con el producido por Diclofenaco a una dosis de 5 mg/kg. Los resultados obtenidos corroboran el potencial uso del extracto como agente antiinflamatorio. Junto con DSA se estudiaron otras dos plantas medicinales. (17).

- Otras:

Estudios recientes han demostrado la viabilidad en la obtención de biodiesel a partir del aceite de la semilla de DSA. El rendimiento y las propiedades del combustible biodiesel obtenido identificaron a DSA como una especie promisoría para la obtención de biodiesel (18)

DISCUSIÓN:

El estramonio destaca por su contenido en alcaloides. Contiene sesenta y siete alcaloides, muchos de ellos tropánicos, destacando tres: atropina, hiosciamina y escopolamina (o hioscina). Son los que presentan una mayor actividad, siendo la hiosciamina la más activa y tóxica. Los alcaloides se empiezan a sintetizar a las dos semanas de la germinación y la concentración de alcaloides varía según las condiciones ambientales y la estación, siendo mayor en verano. Todas las partes de la planta presentan en su composición alcaloides, en especial, las semillas.

Debido a sus características botánicas y farmacológicas, se trata de una planta con altísimo interés económico. El principal impacto económico deriva de su presencia como mala hierba agrícola ocasionando graves pérdidas económicas. En España, está fuertemente ligada a cultivos de girasol, maíz, remolacha, olivar, viñedo, etc. A su carácter cosmopolita se suma su actividad alelopática. Su presencia modifica drásticamente la abundancia relativa de alimento, su composición y la dinámica de la microfauna del suelo (12). También debido a su amplia expansión en áreas naturales puede afectar negativamente al ganado. Desde un punto de vista contrario, su actividad alelopática y su potencialidad como bioplaguicida despiertan un interés económico positivo. En algunas regiones del mundo, los problemas de salud pública derivados del abuso en el uso de pesticidas, han obligado a los gobiernos a establecer políticas públicas que regulan y prohíben el empleo de algunos ingredientes activos en el control de plagas agrícolas, además el uso indiscriminado de estos productos está generando resistencias (19).

El interés económico de esta planta también se dispara si hablamos del potencial larvicida y disuasor de la ovoposición. En la última década, el aumento significativo en el control de vectores, como por ejemplo los de la malaria, mediante el uso de insecticidas ha dado como resultado un incremento de la resistencia en dichos vectores, si no se actúa y la resistencia sigue aumentando, las consecuencias serán desastrosas para la salud pública: se perderá gran parte de los avances logrados en la reducción de la transmisión de este tipo de enfermedades (19). Según la OMS más de 30 países latinoamericanos han confirmado casos de Zika, se estima que el número de infectados para el 2016 será de 4 millones de personas. Además del impacto directo sobre la salud

existe un gran impacto económico derivado del Zika; el Banco Mundial proyecta pérdidas de 3500 millones de dólares en 2016 (20).

Según el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades y la Agencia Europea de Medicamentos, cada año mueren en Europa 25.000 personas como consecuencia directa de infecciones por bacterias multirresistentes a los antibióticos, que además generan un impacto económico de 1.500 millones de euros. El uso inadecuado y el abuso en el consumo de los antibióticos están detrás de este rápido aumento de las resistencias bacterianas a los antibióticos (21). Las investigaciones en torno a la actividad antibacteriana de DSA estaría desde un punto de vista económico y de salud públicas justificadas.

Todos los estudios anteriormente citados coincidieron, ya que todos concluyeron con la idea de que DSA es una planta con potenciales actividades farmacológicas que dan crédito a su uso tradicional. Se trata de una planta con potenciales usos terapéuticos; fuente de nuevos antibacterianos, antifúngicos e insecticidas. Todos los estudios realizados en torno DSA resaltan la importancia de seguir investigando acerca de esta planta.

CONCLUSIONES:

1. DSA es una planta conocida y utilizada en terapéutica desde la antigüedad.
2. En los últimos años ha levantado el interés de la comunidad científica ya que se han desarrollado numerosos estudios en torno a su potencial terapéutico.
3. Sus propiedades farmacológicas cubren un amplio abanico terapéutica. DSA tiene claros usos potenciales; gracias a sus componentes es fuente de nuevos fungicidas, antibióticos y bioplaguicidas así como, de nuevos agentes antimosquitos.
4. Un conocimiento profundo de estos usos potenciales tendría un impacto económico positivo en áreas como medicina, agricultura y salud pública.

5. Destaca también su interés industrial, ya que además de servir en la industria farmacéutica como fuente de numerosos principios activos, se ha demostrado su valía para la obtención de biodiesel. Aún con todo esto, muchos de los componentes responsables de las actividades farmacológicas y sus mecanismos de acción no son conocidos.
6. Es necesaria la investigación cuantitativa y cualitativa de los componentes de DSA y la elucidación de sus mecanismos de acción.

BIBLIOGRAFÍA:

1. OMS. Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales. 22 de Junio de 2004. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>
2. Pandey, M., Debnath, M., Gupta, S., & Chikara, S. K. Phytomedicine: An ancient approach turning into future potential source of therapeutics. *J Pharmacognosy Phytother* 2011; 3(1), 113-17.
3. Jean Bruneton. Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas medicinales. 2^{ad} Edición. Acribia Editorial. 2001.
4. Das, S., Kumar, P., & Basu, S. P. Phytoconstituents and therapeutic potentials of *Datura stramonium* Linn. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2012; 2(3).
5. Theodore CB, Jasan C, Dallas B, Melanie O. Jimson weed extract as a protective agent in severe organophosphate toxicity. *Acad Emerg Med* 2004; 11(4): 335-338.
6. Swathi S, Muruganathan G, Ghosh SK, Pradeep AS. Larvicidal and repellent activities of ethanolic extract of *Datura stramonium* leaves against mosquitoes. *Int J Pharm Phytochem Res* 2012; 4(1): 25-27.
7. Swathi S, Muruganathan G, Ghosh SK. Ovoposition deterrent activity from the ethanolic extract of *Pongamia pinnata*, *Coleus forskohlii*, and *Datura stramonium* leaves against *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. *Pharmacognosy Magazine*. 2010; 6(24):320-322.

8. Al-ghamdi, A. A. Y. Inhibition of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* with *Datura* leaf and seed extracts. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014; 7(2).
9. Quintana-Obregón, Eber Addí, Plascencia-Jatomea, Maribel, Burgos-Hernández, Armando, Guerrero-Ruiz, José Cosme, Parra-Vergara, Norma Violeta, & Cortez-Rocha, Mario Onofre. Extracto metanólico de *Datura stramonium* para el control in vitro e in vivo de *Ramularia cercosporelloides*, agente causal de la falsa cenicilla del cártamo (*Carthamus tinctorius*). *Revista mexicana de micología* 2010; 31, 19-27.
10. Usha, K., Singh, B., Praseetha, P., Deepa, N., Agarwal, D. K., Agarwal, R., & Nagaraja, A. Antifungal activity of *Datura stramonium*, *Calotropis gigantea* and *Azadirachta indica* against *Fusarium mangiferae* and floral malformation in mango. *European journal of plant pathology*, 2009;124(4), 637-657.
11. Kurnal NA, Yalcin SCC. Acaricidal, repellent and oviposition deterrent activities of *Datura stramonium* L. against adult *Tetranychus urticae* (Koch). *J Pest Sci* 2009; 14: 54-57.
12. Elisante, F., Tarimo, M. T., & Ndakidemi, P. A. Allelopathic Effect of Seed and Leaf Aqueous Extracts of *Datura stramonium* on Leaf Chlorophyll Content, Shoot and Root Elongation of *Cenchrus ciliaris* and *Neonotonia wightii*. *American Journal of Plant Sciences*, 2013;4(12), 2332.
13. Gachande, B. D., & Khillare, E. M. In-vitro evaluation of *Datura* species for potential antimicrobial activity. *Bioscience Discovery*, 2013;4(1), 78-81.
14. Gupta, A. K., Ahirwar, N. K., Shinde, N., Choudhary, M., Rajput, Y. S., & Singh, A. Phytochemical screening and antimicrobial assessment of leaves of *Adhatoda vasica*, *Azadirachta indica* and *Datura stramonium*. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, 2013;1(1), 42-47.
15. Sharma A, Patel VK, Chaturvedi AN. Vibriocidal activity of certain medicinal plants used in Indian folklore medicine by tribals of Mahakoshal region of central India. *Indian J Pharmacol* 2009; 41(3): 129-133
16. Iman, M., Ahmad, Maher Y. Abdalla, Noor H. Mustafa, Esam Y. Qnais, Fuad A. Abdulla. *Datura* Aqueous Leaf Extract Enhances Cytotoxicity via Metabolic Oxidative Stress on Different Human Cancer Cells. *J. J. of Bio. Sci.* 2009; 2(1): 9-14.

17. Gupta S, Raghuvanshi M, Jain D. Comparative studies on anti-inflammatory activity of Coriandrum Sativum, Datura stramonium and Azadirachta Indica. Asian J Exp Biol Sci 2010; 1(1): 151-154.
18. Wang, R., Zhou, W. W., Hanna, M. A., Zhang, Y. P., Bhadury, P. S., Wang, Y., ... & Yang, S. Biodiesel preparation, optimization, and fuel properties from non-edible feedstock, Datura stramonium L. *Fuel*, 2012; 91(1), 182-186.
19. OMS. Plan mundial para el manejo de la resistencia a insecticidas en los vectores de malaria. Resumen ejecutivo (2012). Disponible en:
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/gpirm/es/>
20. Banco Mundial. Cinco impactos económicos del Zika en Latinoamérica. (22 de Febrero de 2016). Disponible en :
<http://www.bancomundial.org/es/news/feature/2016/02/22/cinco-impactos-economicos-zika-latinoamerica>
21. Sergio González Domínguez, Servicio de Informática y Comunicación, Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET), Universidad Complutense de Madrid. Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos. Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET) el 9 julio, 2015. Disponible en:
<http://www.madrimasd.org/blogs/alimentacion/2015/07/09/131363>