



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

Toxicidad de plantas medicinales: *Hyoscyamus niger*,
Atropa belladonna. Recuperación de uso, perspectiva
terapéutica y toxicológica

Autor: Marta Luisa Barroso Rodríguez

D.N.I.: 03919472-L

Tutor: Rubén Martín Lázaro

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	3
METODOLOGÍA.....	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
1. <i>Hyoscyamus niger</i> L.....	4
1.1. Historia.....	5
1.2. Composición química	5
1.3. Mecanismo de acción.....	6
1.4. Usos	7
1.5. Toxicidad.....	9
2. <i>Atropa belladonna</i> L.....	10
2.1. Historia.....	10
2.2. Composición química	11
2.3. Mecanismo de acción.....	11
2.4. Usos	12
2.5. Toxicidad.....	14
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA	16

RESUMEN

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la perspectiva de uso y la toxicidad de *Hyoscyamus niger* L. y *Atropa belladonna* L., dos plantas de la familia Solanaceae que fueron muy utilizadas en la antigüedad y que actualmente se encuentran en desuso (Ver secciones 1.4 y 2.4). Para ello, se han revisado artículos científicos obtenidos de diversas bases de datos, libros sobre fitoterapia e información de sociedades científicas como se describe en el apartado “Material y métodos”. Los resultados mostraron que *Hyoscyamus niger* L. posee propiedades antipiréticas, antiinflamatorias y analgésicas y *Atropa belladonna* L. actividad antiinflamatoria, analgésica y neurofarmacológica, inmunoprotectora y gastroprotectora. La toxicidad se produce en su mayoría por su ingestión con fines recreativos, debido al estado de alucinación que pueden llegar a producir. Estas plantas han sido importantes tanto en la fitoterapia (1) por ser la base de principios activos que se utilizan en la actualidad para el desarrollo de fármacos como los anticolinérgicos como por su uso delictivo en la sumisión química o como droga de abuso. Aunque los resultados obtenidos son esperanzadores, será necesaria una mayor investigación para recuperar el uso de estas plantas como fuente de principios activos nuevos que de lugar a medicamentos seguros y eficaces para el tratamiento de enfermedades.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Desde la antigüedad, el uso de las plantas con propiedades medicinales ha estado siempre unido al hombre tanto para sanar sus enfermedades como para elevar su estado de ánimo. Algunas plantas (como es el caso de *Hyoscyamus niger* L. y *Atropa belladonna* L.) por sus componentes con actividad psicotrópica y alucinógena han tenido, además del poder curativo, una connotación mágica y religiosa (2,3).

La importancia del uso de productos naturales con propiedades terapéuticas se observa en que el 25% de medicamentos prescritos en todo el mundo provienen de plantas. De los 252 medicamentos considerados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como básicos y esenciales, el 11% son exclusivamente de origen vegetal y un número significativo son sintéticos obtenidos a partir de precursores naturales (3).

Según la Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT) se define fitoterapia como la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica para prevenir, aliviar o curar un estado patológico, o con el objetivo de mantener la salud (4).

En los preparados fitoterápicos se emplean productos de origen vegetal cuyos márgenes terapéuticos suelen ser amplios tanto en la prevención y tratamiento de enfermedades como para la mejora de la calidad de vida. Además, es necesario que tengan calidad, seguridad y eficacia contrastados, así como herramientas de información rigurosas y fiables para los profesionales sanitarios.

El principal campo de acción de la fitoterapia son las afecciones leves y moderadas, así como las enfermedades crónicas, resultando adecuadas en la terapia de más del 90% de las afecciones tratadas habitualmente en atención primaria (4).

Dentro de los preparados fitoterápicos, destacan los medicamentos tradicionales a base de plantas (MTP), que son medicamentos a base de plantas que tienen indicaciones apropiadas exclusivamente para medicamentos tradicionales a base de plantas, que pueden ser usados sin prescripción, que se administren siempre de acuerdo con una dosis o posología determinadas, que se trate de preparados para uso por vía oral, externo o por inhalación, que haya transcurrido el periodo de uso tradicional, consistente en un periodo mínimo de treinta años, de los cuales al menos quince, se haya utilizado en la Unión Europea y que la información sobre uso tradicional sea suficiente y el producto demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso establecidas (5).

Los medicamentos tradicionales a base de plantas solo podrán ser dispensados en oficinas de farmacia tal como establece la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos.

Este Trabajo de Fin de Grado (TFG), se centrará en el estudio del uso y toxicidad de dos plantas medicinales: *Hyoscyamus niger* L. y *Atropa belladonna* L.

Hyoscyamus niger L. (conocido popularmente como beleño negro o hierba loca) ha sido usada como medicina desde hace siglos para el tratamiento de varias afecciones, entre las que destacan: bronquitis, insomnio, convulsiones, asma, etc (6).

En el caso de *Atropa belladonna* L. destaca su uso para tratar párkinson, cólicos, como analgésico, como sedante para los espasmos bronquiales del asma y la tos ferina, etc (7).

En la antigüedad, ambas plantas fueron muy importantes desde el punto de vista religioso y mágico (eran las principales plantas usadas por los brujos en sus rituales).

Destaca también su uso delictivo, ya que ambas se emplean como droga de abuso y para la sumisión química gracias a uno de sus principios activos, la escopolamina (8).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que las propiedades anticolinérgicas de la hiosciamina, la atropina y la escopolamina responsables de su acción terapéutica, hacen que ambas plantas medicinales puedan resultar tóxicas, produciendo delirio, alucinaciones, taquicardia, midriasis, boca seca, retención urinaria y vómitos (9,10).

Sus diferencias residen fundamentalmente en sus concentraciones: *Atropa belladonna* L. posee alta concentración de hiosciamina pero poca escopolamina (11), mientras que en *Hyoscyamus niger* L. la escopolamina es especialmente abundante.

OBJETIVOS

El objetivo de este TFG es realizar una revisión bibliográfica que permita ver la importancia de los componentes de dichas plantas y las actividades que derivan de ellos para poder entender mejor y analizar tanto el uso ancestral como las perspectivas de uso que podrían tener *Hyoscyamus niger* L. y *Atropa belladonna* L., tan importantes a lo largo de la historia de la fitoterapia y que actualmente se encuentran en desuso (Ver sección 2.4). Se analizará también la perspectiva toxicológica de ambas especies.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se ha analizado la información de artículos de investigación obtenidos en las bases de artículos PubMed, ScienceDirect y Google Académico.

Se han usado documentos de sociedades científicas como la Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT) e información de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), usando su sección CIMA (Centro de Información de Medicamentos) para la consulta de fichas técnicas de medicamentos.

Además se ha consultado páginas web como Medline y Pediamecum, la base de datos de toxicología Toxnet y diversos libros sobre fitoterapia.

Como gestor bibliográfico se ha empleado Mendeley.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde la antigüedad, *Hyoscyamus niger* L. y *Atropa belladonna* L. se han asociado en Europa con la brujería, siendo la Edad Media el periodo en el que mayor importancia tuvieron, ya que permitían realizar lo que ellos creían una comunicación alucinógena con las fuerzas sobrenaturales. Las principales plantas que producían este efecto eran *Atropa belladonna* L., *Hyoscyamus niger* L. y *Datura stramonium* L (12).

1. *Hyoscyamus niger* L.

Hyoscyamus niger L. es una planta conocida como beleño negro, que pertenece a la familia Solanaceae. Es nativa de Europa, Asia Central y Occidental y América del Norte. Crece en terrenos arenosos, sobre todo en terraplenes y bordes de carreteras. Alcanza una altura de más de 60 cm. Se puede presentar en dos formas diferentes: anual y bianual.

El tallo de la planta es erecto, simple (var. *annua*) o ramificado (var. *biennis*) y densamente cubierto de pelos glandulares. Las hojas son de forma lanceolada con algunos pelos en sus márgenes inferiores. Sus flores son de un color amarillo pardusco

con el centro y los nervios de color púrpura y crecen en racimos en las axilas de las brácteas. En el caso de la planta anual se pueden ver en julio o agosto mientras que las de la planta bianual de mayo y junio (6). Es una planta de olor fuerte, sobre todo al triturarla.

La planta contiene alcaloides tropánicos con propiedades anticolinérgicas como la hiosciamina, la atropina y la escopolamina (6).

1.1. Historia

Entre sus usos históricos destaca como Dioscórides en el siglo I d.C. ya usaba el beleño negro para el tratamiento del insomnio y el dolor, sobre todo el dolor de muelas, recomendando su raíz con vinagre como un enjuague bucal (6,13).

En la Edad Media su empleo más conocido era como ingrediente principal de algunas pócimas usadas por los brujos para untarlas en sus escobas y subirse desnudos, consiguiendo correr sobre fuego debido al estado de alucinación que les producía (6).

En el siglo XI se aplicaba esta planta para matar lo que ellos creían que eran gusanos que causaban el dolor de muelas (6).

En la antigua medicina de Irán, esta planta fue utilizada para combatir la diarrea, el dolor de estómago y algunos desórdenes del sistema nervioso central como el párkinson y como anticonvulsivante (13).

Tradicionalmente en el sistema de medicina de China se ha utilizado para el tratamiento de la tos fuerte, neuralgia y psicosis maniaca (14).

1.2. Composición química

En cuanto a la composición química de *Hyoscyamus niger* L., se puede dividir en dos fracciones: compuestos no alcaloides y compuestos alcaloides.

En su composición de no-alcaloides destacan (6,15): lignanos (hyosmina, canabisina D, canabisina G, grossamida, hyosciamida), cumarinolignanos (cleomiscina A, cleomiscina B, hyosgerina), flavonoides (rutina, espiraeósido), saponinas, glicéridos, glicósidos esteroideos (atropósido A, atropósido C, atropósido E) y ácidos fenólicos (ácido vanillico, vainillina, pinosinol).

Sin embargo, la fracción de alcaloides ha sido más estudiada y analizada. Se han identificado unos 34 alcaloides, destacando los alcaloides tropánicos.

Los alcaloides tropánicos que contiene incluyen hiosciamina, atropina y escopolamina al igual que en las demás plantas pertenecientes a las solanáceas (*Atropa belladonna* L.). Otros alcaloides son tropina y escopolina que están presentes en trazas (7).

En las hojas el porcentaje de alcaloides es del 0,17%, en las raíces del 0,08% y en las semillas del 0,05%. Atropina y escopolamina se encuentran sobre todo en las hojas mientras que en las semillas se encuentran sobre todo hiosciamina y atropina (6).

Los alcaloides más importantes que se utilizan en medicina son hiosciamina y escopolamina, los cuales tienen propiedades analgésicas, antiespasmódicas, sedativas y midriáticas. Hiosciamina es el levo-isómero de la atropina, tiene la misma acción pero con el doble de potencia que la atropina.

1.3. Mecanismo de acción

La atropina, la hiosciamina (levo-isómero de la atropina) y la escopolamina son alcaloides tropánicos anticolinérgicos, lo que quiere decir que tienen actividad parasimpaticolítica (7).

En *Hyoscyamus niger* L. destaca su contenido en escopolamina, siendo el responsable de su acción terapéutica.

La escopolamina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos de la acetilcolina. Actúa bloqueando la fijación del neurotransmisor y con ello, el impulso nervioso parasimpático (6). Al ser antagonista competitivo, concentraciones elevadas de acetilcolina pueden revertir su acción.

Este efecto inhibitor es más prominente en los receptores muscarínicos que en los receptores nicotínicos, ganglionares o placas motoras (6).

Tiene estructura de amina terciaria y se diferencian de la hioscina y atropina (principios activos más abundantes en *Atropa belladonna* L.) en la presencia de un grupo epoxi, algo muy importante ya que le otorga diferencias en su acción, sobre todo a nivel del Sistema Nervioso Central.

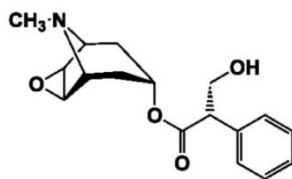


Figura 1. Estructura química de escopolamina

La escopolamina, tiene un menor efecto en el sistema nervioso periférico que la atropina pero es capaz de producir depresión del SNC, amnesia y fatiga a dosis bajas (0,5 mg). A mayores dosis produce delirio, vértigo, dificultad de movimiento y discurso e incluso somnolencia (6).

La administración oftálmica de escopolamina produce parálisis de la acomodación (cicloplejia) y midriasis de una forma más rápida que en el caso de la atropina, pero a la vez, de menor duración (6).

A nivel cardiaco, produce a dosis bajas bradicardia y a dosis altas taquicardia pero de corta duración. Esta actividad es menos marcada que en el caso de la atropina.

Otras acciones de la escopolamina son debidas a su potente efecto como supresor de la secreción de glándulas salivares, bronquiales (algo menor), gástricas, pancreáticas y sudoríparas. Inhibe la micción, reduce el tono gastrointestinal e inhibe la secreción de ácido gástrico.

1.4. Usos

Hyoscyamus niger L. fue utilizada más en la antigüedad que actualmente, sin embargo existen diversos estudios como el dirigido por Heidari Mahmoud Reza (13) en el que se demuestra que tiene propiedades muy beneficiosas para la salud (analgésica, antiinflamatoria y antipirética).

En ese estudio se evaluó el efecto del extracto metanólico de *Hyoscyamus niger* L. (con dosis de 12'5, 25, 50, 100, 200, 300, 400 mg/kg) en las convulsiones inducidas por picrotoxina en ratones. Los grupos control recibieron fenobarbital como control positivo y solución salina como control negativo.

El extracto a altas dosis (100, 200 y 300 mg/kg) demostró producir un retraso en el comienzo de las convulsiones mientras que las dosis más bajas del extracto no mostraron efecto significativo.

Las dosis de 200, 300 y 400 mg/kg aumentaban la duración de las convulsiones pero disminuían la severidad de las mismas respecto al control.

Sin embargo, el extracto de esta planta no tenía ningún efecto en la tasa de mortalidad por convulsiones inducidas por picrotoxinas, siendo la tasa de mortalidad del 100%.

Con este estudio se demostró que el extracto metanólico antagoniza débilmente las convulsiones inducidas por picrotoxinas y mucho menos efectivo en ese sentido que fenobarbital. El mecanismo exacto que produce su actividad anticonvulsivante no está determinado todavía y es necesario elucidar el componente responsable y su mecanismo en futuras investigaciones.

Otro estudio dirigido por Sajeli Begum (14) evalúa el efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético del extracto metanólico de semillas *Hyoscyamus niger* L. en ratas y ratones.

El efecto analgésico se evaluó con 2 métodos: la técnica del plato caliente y la técnica de las contorsiones inducidas.

El efecto antiinflamatorio se midió también con 2 métodos: la técnica del edema plantar inducido por carragenina y la inflamación sub-crónica de granuloma inducido por pellet de algodón.

Finalmente, el efecto antipirético se evaluó dividiendo a las ratas en 5 grupos con 5 ratas en cada grupo y se midió la temperatura rectal a intervalos predeterminados. Se les administró el extracto de *Hyoscyamus niger* L. a dos grupos, cada uno a una dosis (400 y 800 mg/kg), a otro grupo el vehículo y a otro paracetamol. Los resultados muestran una disminución significativa de la temperatura.

Con este estudio se demuestra que el extracto metanólico de semillas de *Hyoscyamus niger* L. posee potente actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Además, hay muchos medicamentos como los anticolinérgicos que se están usando a partir de moléculas obtenidas de alcaloides (escopolamina) que contiene esta planta, apoyando así su recuperación de uso con fines terapéuticos.

1.5. Toxicidad

Debido a la alta concentración de escopolamina, la ingestión de esta planta produce en un primer momento somnolencia para después, por excitación del SNC producir inquietud, alucinaciones, delirio y episodios maniacos. Todas las partes de la planta son tóxicas (6).

Por el mal olor y sabor de la planta, los animales evitan ingerirlas al igual que ocurre en los humanos aunque sí se dan algunos casos de intoxicación por su ingestión. Los pacientes que resultan intoxicados, suelen presentar síntomas como midriasis, taquicardia, arritmias, agitación, convulsiones y coma (6).

En la base de datos Toxnet existen un total de 51 citas sobre toxicidad de *Hyoscyamus niger* L. y su tratamiento, lo que pone de manifiesto la importancia del estudio de la toxicidad de esta planta, a fin de conseguir un uso seguro de la misma.

Una de ellas es sobre estudio dirigido por Hakan Doneray (16) en el que se evalúa los resultados clínicos en niños con intoxicación por *Hyoscyamus niger* L. que no recibieron fisostigmina para su tratamiento.

Este estudio retrospectivo se realizó con niños de edades entre 2 y 10 años con intoxicación por ingesta de *Hyoscyamus niger* L. confirmada tras mostrar fotografías de las plantas a los pacientes y a sus padres.

La mayor parte de los pacientes presentaban agresividad, dificultad de lenguaje, dilatación de pupilas, enrojecimiento, somnolencia, taquicardia, mareos, ataxia, agitación y alucinaciones visuales.

A todos se les realizó un lavado gástrico y se les administró carbón activo y los que presentaban agitación y convulsiones fueron tratados con diazepam o fenobarbital. Ningún paciente tuvo complicaciones, requirió ventilación mecánica o murió. Todos los pacientes fueron dados de alta con buena salud.

Concluyeron que la intoxicación por *Hyoscyamus niger* L. en niños responde a la terapia de soporte y el uso rutinario de fisostigmina en todos los casos es innecesario. Consideran que la fisostigmina debe ser usada sólo si se produce un paro respiratorio o coma.

2. *Atropa belladonna* L.

Atropa belladonna L. es una planta perenne perteneciente a la familia Solanaceae. Es nativa de Europa, norte de África, y oeste de Asia, crece en terrenos calcáreos y sombríos. Alcanza una altura de hasta 150 cm.

Su tallo es muy ramificado. Sus hojas son alternas, largas y ovaladas, de color verde, con un peciolo corto que se junta de dos en dos a nivel de la inflorescencia. Su fruto es una baya que pasa de color verde a color negro brillante en su maduración, con un cáliz permanente. Sus flores, normalmente solitarias, poseen una corola campanulada con lóbulos de color violáceo, con 5 pétalos y 5 sépalos.

Atropa belladonna L., al igual que *Hyoscyamus niger* L. contiene alcaloides tropánicos con propiedades anticolinérgicas como la hiosciamina, la atropina y la escopolamina y su concentración también se ve influida por las condiciones atmosféricas tienen una gran influencia sobre el contenido de alcaloides de *Atropa belladonna* L., siendo mayor en temporadas secas y soleadas (17).

2.1. Historia

Su nombre *Atropa belladonna* L. deriva de “*Atropos*”, una de las tres Moiras (diosas del destino) de la Mitología Griega y *belladonna* significa “mujer hermosa” en italiano (9).

Ha sido utilizada durante siglos en muchos rituales religiosos en América del Norte y América del Sur.

En la Edad Media, al igual que ocurría con el beleño negro, su empleo más conocido era como ingrediente de algunas pócimas usadas por los brujos para untarlas en sus escobas y subirse desnudos, consiguiendo correr sobre fuego debido al estado de alucinación que les producía.

En el siglo XVI, las mujeres venecianas usaban esta planta para dilatar sus pupilas y enrojecer sus mejillas para ser más atractivas.

2.2. Composición química

Atropa belladonna L. es una planta rica en alcaloides tropánicos, sobre todo hiosciamina y escopolamina (7,18).

El contenido en alcaloides totales de la hoja oscila entre 0,3 y 0,6%, siendo la hiosciamina la mayoritaria (90%) encontrándose junto a pequeñas porciones de escopolamina (2%) y sus productos de deshidratación (apoatropina y apoescopolamina) (19).

En cuanto a su fracción de no alcaloides, se han aislado un total de 8 glicósidos esteroideos: atropósidos A, B, C, D, E, F, G y H cuyas estructuras han sido elucidadas.

2.3. Mecanismo de acción

Atropina y escopolamina tienen actividad anticolinérgica/parasimpaticolítica, es decir, bloquean el impulso nervioso del sistema nervioso parasimpático (2).

En *Atropa belladonna* L., destaca la atropina que inhibe de forma competitiva y reversible la unión de la acetilcolina a sus receptores, al igual que la escopolamina.

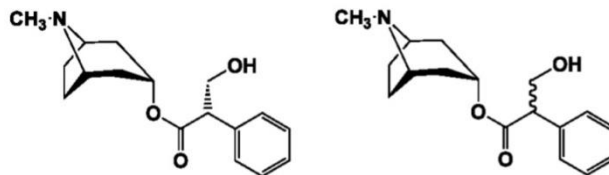


Figura 2. Estructura química de la hiosciamina (izquierda) y atropina (derecha)

A nivel cardíaco produce en un primer momento una bradicardia pasajera para después aumentar la frecuencia por supresión del efecto paralizante vagal.

En el SNC a dosis bajas produce depresión y sedación mientras que a dosis elevadas produce agitación, desorientación, aumento de reflejos, alucinaciones, delirio, confusión mental e insomnio.

Produce una relajación de las fibras e inhibición motora, es decir, produce disminución del tono y peristaltismo intestinal, parálisis uretral, aumento de la presión intravesical y disminución del tono de las vías biliares.

A nivel ocular, induce midriasis, parálisis de acomodación (ciclopejia) y aumento de la presión intraocular.

Sus efectos sobre la presión no son importantes, solo a dosis tóxicas se observa una vasodilatación de los capilares cutáneos. Disminuye la secreción salivar, sudoral, gástrica, pancreática, bronquial y lacrimal.

2.4. Usos

Faraw Owais dirigió un estudio (7) para investigar in vivo (en ratones albinos), la actividad analgésica, antiinflamatoria y neurofarmacológica del extracto metanólico de *Atropa belladonna* L.

El efecto analgésico se evaluó utilizando el test de las contorsiones inducidas por ácido acético en ratones.

Las contorsiones fueron inducidas por la administración intraperitoneal de una solución ácido acético al 0,6% 30 minutos antes de la administración del extracto metanólico de *Atropa belladonna* L. Los resultados obtenidos en comparación con el grupo control fueron estadísticamente significativos con las dos concentraciones del extracto de belladonna (100 mg y 300 mg), lo que reveló la presencia de fitoquímicos que requieren mayor investigación.

La actividad neurofarmacológica se evaluó mediante el test de campo abierto y frecuencia con la que el animal se dispone en posición vertical (*rearing*), test del laberinto elevado en cruz, test de natación, inmersión de cabeza y pruebas de tracción.

En todos los test se encontraron resultados significativos con las dos dosis del extracto en comparación con el grupo control.

La actividad antiinflamatoria se evaluó con el test de la formalina (el estímulo doloroso se induce por la inyección de formalina en la pata trasera izquierda del ratón).

Los resultados mostraron un efecto dosis-dependiente en comparación con el grupo control. Según los investigadores, la actividad analgésica podría deberse a la presencia de fitoquímicos que bloquean la síntesis de prostaglandinas.

Este estudio concluye que el extracto de *Atropa belladonna* L. posee actividad antiinflamatoria, analgésica y neurofarmacológica. Apoya el uso tradicional de esta planta en el dolor, pero se requiere más investigación y aislar los compuestos responsables.

En otra investigación (20) se evaluó el efecto de dosis bajas de *Atropa belladonna* L. en el comportamiento por estrés inducido y en las alteraciones inmunológicas y gástricas. Los resultados mostraron que *A. belladonna* posee propiedades inmunoprotectoras y gastroprotectoras y es capaz de revertir los efectos del estrés en el comportamiento (lo que podría estar relacionado con el efecto ansiolítico de la planta).

Munir dirigió un estudio (21) que reveló que el extracto etanólico de *Atropa belladonna* L. posee alta actividad antioxidante y actividad antimicrobiana, tanto contra gram positivos (*S. auerus*) como contra gram negativos (*E. coli*).

En la actualidad, se encuentran 3 presentaciones autorizadas por la AEMPS: *pomada belladonna orravan* (como antipruginoso), *Tanagel R15 cápsulas* y *Tanagel 15 comprimidos* (como antidiarreico junto al opio).

Sin embargo, la tendencia es revocar estas presentaciones al igual que fueron revocadas ya otras como: *Alofedina comprimidos recubiertos* (con belladonna polvo, indicado como laxante), *Carminativo juvenus* (con belladonna tintura, indicado como antiespasmódico del aparato digestivo), *Crislaxo comprimidos* (indicado como laxante), *Laxante Bescansa grageas* (indicado como laxante) y *Trigastronol polvo* (con belladonna extracto seco, indicado para la hiperacidez gástrica).

Medicamento	Principios Activos	Laboratorio titular	Estado del medicamento	Condiciones de Prescripción y Uso	Estado comercialización
<u>ALOFEDINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - N.R.: 1021</u>	NUEZ VOMICA EXTO, IPECACUANA POLVO, ALOE FEROX MILL., BELLADONA POLVO, PODOFILINO	Tecsolpar S.A.	Revocado	Sin Receta	No comercializado
<u>CARMINATIVO JUVENTUS - N.R.: 41861</u>	BELLADONA TINTURA, SODIO BICARBONATO, ESENCIA PIMPINELLA ANISUM	Laboratorios Juventus, S.A.	Revocado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	No comercializado
<u>CRISLAXO COMPRIMIDOS - N.R.: 45217</u>	ACIBAR, SEN, RUIBARBO, HINOJO, CASCARA SAGRADA, AZUFRE SUBLIMADO, BELLADONA, ANIS ESTRELLADO	Quimifar, S.A.	Revocado	Sin Receta	No comercializado
<u>LAXANTE BESCANSA GRAGEAS - N.R.: 36709</u>	FENOLFTALEINA, RUIBARBO, ALOINA, BELLADONA	R. Bescansa, S.L.	Revocado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	No comercializado
<u>POMADA BELLADONA ORRAVAN POMADA - N.R.: 34491</u>	BELLADONA EXTO BLANDO	Laboratorio Farmaceutico Orravan, S.L.	Autorizado	Sin Receta	Comercializado
<u>TANAGEL CAPSULAS - N.R.: 40849</u>	GELATINA TANATO, BELLADONA EXTO, OPIO EXTO	Laboratorios Francisco Durban, S.A.	Autorizado	Sin Receta	Comercializado
<u>TANAGEL COMPRIMIDOS - N.R.: 12855</u>	GELATINA TANATO, BELLADONA EXTO, OPIO EXTO	Laboratorios Francisco Durban, S.A.	Autorizado	Sin Receta	Comercializado
<u>TRIGASTRONOL POLVO - N.R.: 918968</u>	SALICILATO BISMUTO, HINOJO SACARURO, CALCIO CARBONATO, MAGNESIO CARBONATO, MAGNESIO DIOXIDO, BELLADONA EXTO SECO, BISMUTO NITRATO BASICO, CITRICO ACIDO, CITRATO SODIO, SODIO BICARBONATO	Escaned	Revocado	Sin Receta	No comercializado

Figura 3. Medicamentos con *Atropa belladonna*, sección CIMA de la AEMPS (22)

Actualmente, las tres presentaciones autorizadas por la AEMPS se encuentran en desuso. Así por ejemplo, dos de los principales almacenes distribuidores de la Comunidad de Madrid como Cofares y Hefame, tienen dado de alta *Tanagel R15 cápsulas* (es decir, su referencia se encuentra dado de alta en su base de datos pero no lo pueden conseguir) y *Tanagel 15 comprimidos* lo tienen descatalogado, siendo la única presentación que tienen disponible la *pomada belladonna orraván*.

Sin embargo, estudios como los mencionados en párrafos anteriores sobre posibles usos para el tratamiento de enfermedades, junto a los medicamentos (anticolinérgicos) obtenidos a partir de principios activos (como la atropina) que se encuentran en esta planta, apoyan la recuperación de su uso con fines terapéuticos. Otros ejemplos son: atrovent, cuyo principio activo es Ipratropio (anticolinérgico derivado de la atropina y administrado por vía de inhalación como broncodilatador usado para reducir síntomas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el asma) que podría ser obtenido a partir de la atropina que contiene esta planta, Spiriva cuyo principio activo es tiotropio (un compuesto amonio cuaternario relacionado estructuralmente con la atropina) y otros inhaladores. Es decir, existen medicamentos que hoy en día se usan habitualmente, que se han obtenido o se podrían haber obtenido a partir de alcaloides contenidos en alguna de las especies vistas.

2.5. Toxicidad

En la base de datos Toxnet existen un total de 478 citas sobre toxicidad de *Atropa belladonna* L. lo que pone de manifiesto la importancia de la toxicidad de esta planta. Una de ellas es una revisión retrospectiva dirigida por Miguel Glatstein (23) realizada con todos los niños que acudieron tras una ingestión de anticolinérgicos, entre abril de 2001 y noviembre de 2010, en el hospital pediátrico de Toronto.

Se seleccionaron 10 niños de edades comprendidas entre 15 y 18 años. En la mayoría de los casos la ingestión se había producido con fines recreativos y 2 de ellos para suicidarse. La hospitalización ocurrió 12 horas después de la ingestión y ni los niños ni los padres sabían la cantidad de alcaloides de belladonna ingeridos. En los niños se producían diferencias en el nivel de consciencia, alucinaciones visuales, agresividad y agitación entre otros síntomas. Los tratamientos incluían carbón, fluidos, midazolam y haloperidol. Los 2 pacientes que el consumo de anticolinérgicos fue con intención suicida, fueron tratados con midazolam y el antídoto fisostigmina.

CONCLUSIONES

Tanto en el caso de *Hyoscyamus niger* L., como en el de *Atropa belladonna* L., se trata de plantas conocidas desde la antigüedad y alrededor de las cuales se han forjado gran cantidad de mitos y leyendas, debido especialmente a sus propiedades alucinógenas. Aunque son plantas tóxicas, ninguno de los casos de ingesta estudiados resultó mortal. Además, se trata de plantas con múltiples propiedades beneficiosas por lo que sería recomendable su uso para la fabricación de distintos medicamentos.

Se ha demostrado que *Hyoscyamus niger* L. posee propiedades importantes que podrían ser utilizadas en la terapéutica tales como analgesia, antiinflamatoria, acción anticonvulsionante y antipirética.

En el caso de *Atropa belladonna* L., destacan propiedades como analgesia, antiinflamatoria, actividad neurofarmacológica, antimicrobiana y antioxidante, propiedades inmunoprotectoras y gastroprotectoras, además de ser capaz de revertir los efectos del estrés en el comportamiento.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos durante la realización de esta revisión bibliográfica, sería útil la recuperación del uso de *Hyoscyamus niger* L. y *Atropa belladonna* L.

Son plantas que de por sí tienen múltiples propiedades (analgesia, antiinflamatoria, etc.) que podrían resultar útiles en la terapéutica pero que además, se pueden usar como fuente de principios activos (atropina, escopolamina) para la elaboración de medicamentos.

Sus propiedades son beneficiosas para el tratamiento de una gran cantidad de afecciones, siendo estas propiedades beneficiosas superiores a los efectos tóxicos que puedan presentar, algo que se puede evitar con un correcto uso de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ulbricht C, Basch E, Hammerness P, Vora M, Wylie J, Woods J. An Evidence-Based Systematic Review of Belladonna by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother*. Taylor & Francis; 2004;4(4):61–90.
2. Investig UNA. Evolución del uso de las plantas medicinales. *UNA Investig@ción*. 2009;I(1):1–14.
3. Scheffer J.J.C. Plants as source of new drugs. *Pharm Weekbl*. 1991;39:305.
4. Sociedad Española de Fitoterapia. ¿Qué es Fitoterapia?
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
6. Alizadeh A, Moshiri M, Alizadeh J, Balali-Mood M. Black henbane and its toxicity - a descriptive review. *Avicenna J phytomedicine*. 2014;4(5):297–311.
7. 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;27(6):2183–7.
8. Ponce García M del R. La Burundanga. *MOLEQLA (Revista Ciencias la Univ Pablo Olavide)*. 2015;(20):9–11.
9. Rajput H. Effects of *Atropa belladonna* as an Anti-Cholinergic. *Nat Prod Chem Res*. 2013;1(1):1–2.
10. Hocking GM. Henbane Healing Herb of Hercules and of Apollo. *Econ Bot*. 1947;1(3):306–16.
11. Ashtiana F, Sefidkonb F. Tropane alkaloids of *Atropa belladonna* L. and *Atropa acuminata* Royle ex Miers plants. *J Med Plants Res*. 2011;5(29):6515–22.
12. Schultes RE, Hofmann A, Rälsch C. *Plantas de los dioses: las fuerzas mágicas de las plantas alucinógenas*. Fondo de Cultura Económica; 2000.
13. Reza HM, Mohammad H, Golnaz E, Gholamreza S. Effect of methanolic extract

- of *Hyoscyamus niger* L. on the seizure induced by picrotoxin in mice. 2009;22(3):308–12.
14. Begum S, Saxena B, Goyal M, Ranjan R, Joshi VB, Rao C V., et al. Study of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of seeds of *Hyoscyamus niger* and isolation of a new coumarinolignan. *Fitoterapia*. Elsevier B.V.; 2010;81(3):178–84.
 15. Sajeli Begum A. Bioactive Non-alkaloidal Secondary Metabolites of *Hyoscyamus niger* Linn. Seeds: A Review. *Res J Seed Sci*. 2010;3(4):210–7.
 16. Doneray H, Orbak Z, Karakelleoglu C. Clinical outcomes in children with *hyoscyamus niger* intoxication no receiving physostigmine therapy. *Eur J Emerg Med*. 2007;14:348–50.
 17. Rita P, Animesh DK. ISSN 2230 – 8407 An updated overview on *Atropa Belladonna* L. *Int Res J Pharm*. 2011;2(11):11–7.
 18. Arráez-román D, Zurek G, Bäßmann C, Segura-carretero A, Fernández-gutiérrez A. Characterization of *Atropa belladonna* L . compounds by capillary electrophoresis- electrospray ionization-time of flight-mass spectrometry and capillary electrophoresis- electrospray ionization-ion trap-mass spectrometry. *Electrophoresis*. 2008;29:2112–6.
 19. Bruneton J, Fresno Á V. *Farmacognosia: fitoquímica, plantas medicinales*. Acribia; 2001.
 20. Bousta D, Soulimani R, Jarmouni I, Belon P, Falla J, Froment N, et al. Neurotropic, immunological and gastric effects of low doses of *Atropa belladonna* L., *Gelsemium sempervirens* L. and *Poumon* histamine in stressed mice. *J Ethnopharmacol*. 2001;74(3):205–15.
 21. Munir N, Iqbal AS, Altaf I, Bashir R, Sharif N, Saleem F, et al. Evaluation of antioxidant and antimicrobial potential of two endangered plant species *Atropa belladonna* and *Matricaria chamomilla*. *African J Tradit Complement Altern Med*. 2014;11(5):111–7.
 22. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Centro de

Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA.

23. Glatstein M, Alabdulrazzaq F, Scolnik D. Belladonna Alkaloid Intoxication : The 10-Year Experience of a Large Tertiary Care Pediatric Hospital. Am J Ther. 2016;23(1):74–7.