



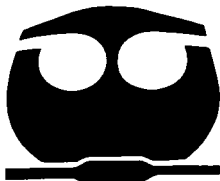
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO PRELIMINAR DE LA ACTIVIDAD NEUROFARMACOLOGICA DEL EXTRACTO METANOLICO DE *Ternstroemia pringlei Standl.*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

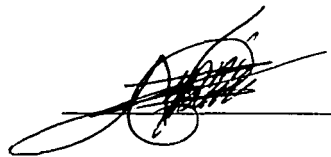
Presidente : Profra. Elia Brosla Naranjo Rodríguez
Vocal : Prof. Atonatiu Edmundo Gómez Martínez
Secretario : Prof. Andrés Navarrete Castro
1er. Suplente : Profra. Liliana Aguilar Contreras
2o. Suplente : Prof. Alejandro Ortiz Osornio

Sitio donde se desarrolló el tema :

Laboratorio 126, Conjunto "E". Facultad de Química,
U.N.A.M.

Asesor :

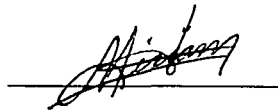
Dr. Andrés Navarrete Castro



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Andrés Navarrete Castro', written over a horizontal line.

Sustentante:

Miriam Isabel Serrano Andrade



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Miriam Isabel Serrano Andrade', written over a horizontal line.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico a través del Proyecto IN212300.

A todos mis compañeros del Laboratorio 126, los que están y los que ya se fueron, por su apoyo e invaluable consejos.

Al Dr. Andrés Navarrete Castro de manera muy especial, por el tiempo dedicado a este trabajo y sobretodo por su amistad, apoyo y la gran confianza que ha depositado en mi.

DEDICATORIAS

A mi madre

Porque a ti te debo mi ser entero y la fuerza y valor con los que enfrento día a día la vida.

A mi padre

Porque tu nobleza, generosidad y apoyo incondicional me han permitido salir adelante.

A mi hermana

Porque a pesar de nuestras diferencias nunca has dejado de demostrarme tu cariño.

A Braulio

Porque siempre has estado a mi lado, porque nunca me has dejado caer y porque en todo momento me has demostrado ser el amor de mi vida.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	
I. Organización del sistema nervioso	3
II. Trastornos neuropsiquiátricos	16
III. Plantas con actividad neurofarmacológica	25
IV. Generalidades de <i>Temstroemia pringlei</i> Standl.	32
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
HIPÓTESIS	36
OBJETIVOS	37
MATERIALES Y MÉTODOS	38
RESULTADOS	42
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	57
PERSPECTIVAS	58
BIBLIOGRAFÍA	59

INTRODUCCIÓN

El desarrollo científico y tecnológico ha proporcionado un gran número de satisfactores que nos permite tener una vida más cómoda y saludable. Los avances médicos, han logrado ampliar la esperanza de vida en cerca de 40 años; en la década de los 20's, el promedio de vida apenas alcanzaba los 30 años, mientras que hoy en día la cifra es en promedio, de 70 años (O.M.S., 2000).

Al mismo tiempo, este desarrollo ha promovido un crecimiento acelerado que ha agravado ciertos problemas de salud, como el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio, todos ellos padecimientos relacionados con el sistema nervioso. Por esta razón es que al hablar de medicamentos, las benzodiacepinas se encuentran como uno de los productos farmacéuticos más consumidos en el mundo industrializado (Roth, 1990).

En este mismo sentido, la síntesis de nuevos compuestos con *actividad neurofarmacológica*, ha incorporado importantes sustancias a la terapéutica de trastornos neuropsiquiátricos; la fluoxetina, la buspirona y el zolpidem, son algunos ejemplos. Sin embargo, todas estas sustancias presentan ciertos inconvenientes debido a sus efectos colaterales.

Adicionalmente, el desarrollo de nuevos remedios ha encontrado en los productos naturales una opción viable, pues el descubrimiento de un gran número de fármacos, es el resultado del estudio científico de plantas bien reconocidas y empleadas en la medicina popular. En los últimos años, las plantas medicinales han causado una revolución en cuanto a la obtención de principios activos y las investigaciones se han enfocado a la identificación, caracterización y análisis de aquellas sustancias responsables de la actividad terapéutica (Lozoya, et al., 1987).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

Al respecto de plantas con actividad neurofarmacológica, existe un gran número de estudios realizados y de ellos han surgido preparaciones fitofarmacéuticas de trascendencia. Por ejemplo especies como *Valeriana* spp. (valeriana), *Passiflora* spp. (pasiflora), *Galphimia* sp. (calderona), *Annona* sp. (anona), entre otras, han demostrado poseer una actividad ansiolítica, sedante-hipnótica y/o anticonvulsiva importante (Cerrato, 1998).

Esto sin mencionar a otras especies como el *Ginkgo biloba* (ginkgo), *Piper methysticum* (Kava-kava), y *Panax ginseng* (ginseng) con otras propiedades neurofarmacológicas trascendentes, y que incluso son ya ampliamente distribuidas por la industria farmacéutica en todo el mundo.

Sin embargo, no todo está hecho y menos en un país con tanta riqueza de flora medicinal como el nuestro. En este sentido son muchas las especies vegetales a las que se les atribuye actividad neurofarmacológica que faltan por estudiar. Entre ellas se encuentra *Ternstroemia pringlei* Standl., mejor conocida como Flor de Tila.

La flor de tila tiene usos medicinales diversos que han sido difundidos a través de todo el país; entre ellos están el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y hematológicas así como el tratamiento de padecimientos psiquiátricos como la ansiedad y el insomnio (Frei, et al., 1998).

Sin embargo, a pesar de que la flor de tila es una planta ampliamente utilizada para el tratamiento de la ansiedad, no existe ningún reporte científico o estudio sistemático sobre su actividad neurofarmacológica. De ahí la importancia de realizar un estudio preliminar sobre su actividad que pueda proporcionar las bases que sustenten su uso tradicional.

MARCO TEÓRICO

I. Organización del sistema nervioso

A lo largo de la evolución hubo de desarrollarse un sistema eficiente de control, con objeto de coordinar entre sí las funciones orgánicas cada vez más complejas de los seres vivos y poder adaptar su capacidad de una forma más rápida a las condiciones ambientales en constante modificación. Este sistema de control está constituido por el *sistema nervioso* (SN).

El SN está altamente integrado pero se puede dividir en dos pares de subsistemas sobrepuestos: los sistemas nerviosos *central* y *periférico* y los sistemas nerviosos *autónomo* y *somático* (Marieh, 2000).

1. Sistemas nerviosos central y periférico: Estos dos subsistemas se definen principalmente por su localización anatómica.
 - a. El *sistema nervioso central* (SNC) incluye al encéfalo y a la médula espinal. Su función principal es la de coordinar las actividades de interrelación con el medio ambiente. Para ello recibe todos los impulsos que llegan a través de múltiples vías nerviosas.
 - b. El *sistema nervioso periférico* (SNP) incluye al resto del tejido nervioso: ganglios y fibras nerviosas. Su función principal es la de comunicación con los órganos periféricos.
 2. Sistemas nerviosos autónomo y somático: Estos dos subsistemas se definen de acuerdo a la función pero también tienen características anatómicas distintivas. Cada uno tiene componentes del SNC y del SNP.
-

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

- a. El *sistema nervioso autónomo* (SNA) controla las funciones viscerales (por ejemplo, secreción glandular y contracción de músculo liso) y tiene vías motoras sensitivas. El SNA se subdivide en los sistemas simpático y parasimpático, que por lo general tienen efectos antagónicos cuando inervan al mismo órgano. Las fibras nerviosas del simpático parten de la médula espinal, por las regiones lumbar y torácica. Las fibras nerviosas del parasimpático, en cambio, salen del sistema nervioso central por el nervio vago y por la región sacra de la médula espinal.

- b. El *sistema nervioso somático* (SNS) incluye todo el tejido nervioso excepto el sistema nervioso autónomo. Controla la percepción somatosensorial (por ejemplo, tacto, calor, frío) y funciones somatomotoras (voluntarias).

El tejido nervioso se compone principalmente de *neuronas*, que transmiten mensajes electroquímicos y de las células de sostén que las rodean. Las neuronas tienen un cuerpo celular, también llamado *soma*, formado por el núcleo, el citoplasma circundante y la membrana plasmática; un número variable de prolongaciones citoplásmicas llamadas *dendritas*, que reciben los mensajes y los transportan al soma y una prolongación citoplásmica única llamada *axón* que transmite mensajes a las células blanco (Fawcett, 1995).

Las neuronas realizan todas las funciones especializadas atribuidas al SN. Se caracterizan por su irritabilidad, es decir, una respuesta rápida y dramática a los estímulos débiles. Las funciones principales de las neuronas son: (1) recibir e integrar en forma simultánea los diversos estímulos, (2) traducir el estímulo en un cambio de potencial de membrana, (3) propagar esta diferencia de potencial

rápidamente a través de grandes distancias y a lo largo de vías específicas, (4) traducir el mensaje eléctrico en neurotransmisores específicos, y (5) llevar neurotransmisores a las células blanco (Marieh, 2000).

Por otra parte, las células de sostén también llamadas *glia* o *neuroglia*, presentan una estructura variable de acuerdo a sus funciones, que incluyen sostén estructural y nutricional de las neuronas, aislamiento eléctrico y aumento (mediante las vainas de mielina) de la velocidad de conducción del impulso a lo largo de los axones. Dentro de este tipo celular se encuentran los astrocitos, oligodendrocitos y la microglia (Fawcett, 1995).

Al igual que otras membranas biológicas, las membranas de las células nerviosas están compuestas de una bicapa lipídica y como tal, representan una barrera física entre los compartimientos intracelular y extracelular. Las propiedades eléctricas de las neuronas están dadas, precisamente, por la capacidad de controlar el movimiento de iones y de manera selectiva, concentrarlos de un solo lado de la membrana. Los gradientes iónicos resultantes producen una diferencia de cargas a través de la membrana, referida como diferencia de potencial (voltaje) o *potencial de membrana*. El potencial de membrana es el mecanismo principal mediante el cual la información es almacenada y procesada en el SN (Ganong, 1995).

El determinante primario del potencial de membrana de las células nerviosas es la distribución relativa de tres iones principales: sodio (Na^+), potasio (K^+) y cloruro (Cl^-). Aunque las concentraciones totales de estos tres iones es similar, su distribución dentro y fuera de la célula es diferente. Los iones Na^+ y Cl^- se encuentran en concentraciones mayores fuera de la célula, mientras que el K^+ es más abundante en el interior (Minneman, 1994).

Existen dos clases de moléculas proteicas en la membrana celular que permiten controlar el movimiento de iones. Las *bombas* y los *canales*. Las primeras transportan activamente iones de un lado de la membrana hacia el otro en contra de su gradiente de concentración, de tal manera que el proceso es dependiente de ATP. Los canales en cambio, son estructuras que permiten el paso de iones específicos a través de la membrana, a favor del gradiente de concentración. La apertura y cierre de canales iónicos puede ser voltaje-dependiente o ligando-dependiente (Minneman, 1994).

El movimiento de los iones Na^+ puede realizarse a través de canales que se encuentran cerrados en estado de reposo o bien a través de la bomba ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, que permanece activa de manera constante y que intercambia tres iones Na^+ por cada dos iones K^+ . El movimiento de iones K^+ puede realizarse a través de canales que se encuentran abiertos en estado de reposo o también a través de la bomba ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Finalmente, el movimiento de los iones Cl^- se realiza a través de canales iónicos específicos (Ganong, 1995).

Como resultado de todos los movimientos de cargas, el interior de la neurona es negativa con respecto al exterior y el potencial de membrana en estado de reposo oscila entre -90 y -40 mV, dependiendo de la actividad relativa de las bombas y canales (Feldman, et al., 2000).

Los estímulos que ingresan a las células nerviosas consisten de ligeros cambios en el potencial de membrana causados por la acción de diversas sustancias. Cuando la magnitud de tales estímulos es suficiente para provocar una disminución sustancial del potencial de reposo, puede desencadenarse un *potencial de acción*, fenómeno que propaga rápidamente los impulsos eléctricos a través del axón y hasta las terminaciones nerviosas (Ganong, 1995).

Un potencial de acción se genera por una compleja secuencia de eventos que se inicia con un cambio de voltaje. Como resultado de un estímulo, se permite la entrada de iones Na^+ , reduciendo en forma gradual la diferencia de potencial a través de la membrana. Cuando esta *despolarización* de membrana alcanza un nivel crítico (por ejemplo, cuando se reduce de -90 mV a -70 mV), se alcanza el *umbral* y se promueve la apertura de los canales de Na^+ dependientes de voltaje. Los iones Na^+ fluyen entonces hacia el interior de la célula e invierten el potencial de membrana, es decir, el interior se hace positivo con respecto al exterior. (Guyton, 1996).

La inversión del potencial de membrana provoca que se abran los canales de K^+ dependientes de voltaje y estos iones salen de la célula, regresando la membrana a su potencial de reposo (*repolarización*). La membrana puede alcanzar incluso una mayor diferencia de potencial o *hiperpolarización*, antes de estabilizarse a niveles normales de reposo. El intervalo de 1 a 2 mseg entre el disparo de un potencial de acción y la restauración del potencial de reposo, durante el cual no se puede generar otro impulso, se conoce como periodo refractario. Durante este periodo refractario la bomba ATPasa Na^+-K^+ contribuye a restaurar el equilibrio normal de iones Na^+ y K^+ dentro y fuera de la célula (Ganong, 1995).

Para garantizar una transferencia e integración efectivas, el sistema nervioso requiere que las neuronas transmitan la información codificada, a las neuronas adyacentes o a otras células blanco. Dado que las terminales axónicas están separadas de las células adyacentes por una distancia aproximada de 20 nm, debe existir una vía que permita el paso de la señal. Lo anterior se logra mediante áreas especializadas de comunicación alrededor de las terminales nerviosas denominadas *sinapsis* (Ver Figura 1) (Minneman, 1994).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

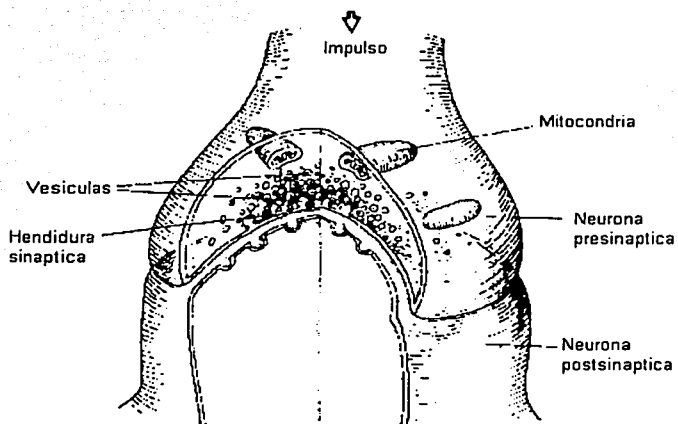


FIGURA 1. Descripción anatómica de una sinapsis entre dos neuronas con indicación de los distintos elementos que participan en el proceso de transmisión de impulsos nerviosos (Minneman, 1994).

A medida que el axón de la *neurona presináptica* se acerca a su punto terminal, éste exhibe una serie de especializaciones subcelulares como dilataciones (*varicosidades*) y ensanchamientos (*botones sinápticos*) llenos de mitocondrias y una gran cantidad de vesículas sinápticas. Esta región se denomina *terminal sináptica* porque constituye la porción "transmisora" de información de la sinapsis (Feldman, et al., 2000).

La terminal sináptica forma una zona especializada de contacto con la célula adyacente, a la cual se le denomina *neurona postsináptica*, y constituye la porción "receptora" de la sinapsis. El espacio entre ambas neuronas (presináptica y postsináptica) se denomina *hendidura sináptica* (Feldman, et al., 2000).

La comunicación a través de la hendidura sináptica puede ser de tipo eléctrica (organismos invertebrados) o química (organismos superiores). La primera se realiza a través de puentes físicos constituidos por proteínas que unen ambas neuronas y que permiten la continuación del estímulo. La sinapsis química en cambio, se realiza a través de sustancias conocidas como *neurotransmisores*, que al ser liberadas por la neurona presináptica viajan a través de la hendidura sináptica y alcanzan sus respectivos *receptores* en la neurona postsináptica logrando de esta manera transmitir el impulso nervioso (Minneman, 1994).

La sinapsis química requiere de un grado mucho mayor de especialización. Las neuronas presinápticas deben contar con mecanismos específicos de almacenamiento y liberación de los neurotransmisores en respuesta a un estímulo. Las neuronas postsinápticas por su parte, deben tener receptores para detectar la presencia de los diferentes neurotransmisores. Finalmente deben existir también mecanismos eficientes para la síntesis, degradación y reciclaje de los neurotransmisores (Nicoll, 2001).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.

Ahora bien, para que una sustancia pueda ser considerada un neurotransmisor es necesario que cumpla con los siguientes criterios (Bloom, 2001) :

1. Debe estar presente en las terminaciones nerviosas y la neurona debe ser capaz de sintetizar, almacenar e inactivar a tal sustancia
2. Debe liberarse como respuesta a un estímulo y su administración exógena debe mimetizar los efectos provocados por estimulación nerviosa
3. Los fármacos que actúen sobre enzimas y/o receptores relacionados con el supuesto transmisor deben afectar de manera predecible la respuesta del mismo

Las sustancias que actualmente se conocen como neurotransmisores en el cerebro de mamíferos, es un grupo de compuestos extremadamente heterogéneo. Están incluidos desde el pequeño aminoácido de dos carbonos glicina, hasta grandes péptidos de 30 a 40 aminoácidos (Feldman, et al., 2000).

La clasificación actual de los neurotransmisores se basa en varios criterios, que consideran aspectos químicos, fisiológicos y/o farmacológicos.

En el siguiente cuadro (Cuadro 1), se esquematizan los principales transmisores del sistema nervioso central: acetilcolina, dopamina, ácido gamma amino butírico (GABA), glutamato, aspartato, glicina, serotonina, noradrenalina, histamina, péptidos opioides y taquicinas.

Así mismo se hace referencia a su localización anatómica, sus receptores específicos, con sus respectivas sustancias agonistas, antagonistas y sus mecanismos de acción.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

CUADRO 1. Resumen de la farmacología de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central (Bloom, 2001; Nicoll, 2001).

Transmisor	Localización anatómica	Receptores : agonistas	Antagonistas	Mecanismos
Acetilcolina	Cuerpos celulares a todos los niveles; conexiones largas y cortas	Muscarínico (M ₁) : muscarina	Pirencepina, atropina	Excitatorio : disminución en la conductancia de K ⁺
		Muscarínico (M ₂) : betanecol	Atropina	Inhibitorio : aumento en la conductancia de K ⁺
	Unión neuromuscular	Nicotínico : nicotina	Dihidro-β-eritroidina	Excitatorio : aumento en la conductancia de cationes
Dopamina	Cuerpos celulares a todos los niveles; conexiones cortas, medianas y largas	D ₁ : SKF 38393	Fenotiacinas, SHC 23390	Inhibitorio : aumenta el AMPc
		D ₂ : Apomorfina	Fenotiacinas, butirofenonas	Inhibitorio : aumento en la conductancia de K ⁺
GABA	Interneuronas supraespinales; interneuronas espinales que participan en la inhibición presináptica	GABA _A : muscimol	Bicuculina, picrotoxina	Inhibitorio : aumento en la conductancia de Cl ⁻
		GABA _B : baclofén	2-OH saclofén, CGP 35348	Inhibitorio : aumento en la conductancia de K ⁺
Glutamato, Aspartato	Neuronas de relevo a todos los niveles	N-metil-D-aspartato (NMDA)	2-amino-5-fosfonovalerato, CPP	Excitatorio : aumento en la conductancia de Ca ²⁺
		AMPA, kainato quisqualato	CNQX, MCPG	Excitatorio : aumento en la conductancia de cationes

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

CUADRO 1. Resumen de la farmacología de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central (Bloom, 2001; Nicoll, 2001).

Transmisor	Localización anatómica	Receptores : agonistas	Antagonistas	Mecanismos
Glicina	Interneuronas espinales y del tallo encefálico	Taurina, β -alanina	Estricnina	Inhibitorio : aumento en la conductancia de Cl^-
Serotonina	Cuerpos celulares en mesencéfalo y protuberancia anular	5-HT _{1A} : LSD, 8-OH DPAT	Metergolina, espiperona	Inhibitorio : aumento en la conductancia de K^+
		5-HT _{2A} : LSD, DOB	Ketanserina	Excitatorio : disminución en la conductancia de K^+
		5-HT ₃ : 2-metil-5-HT, fenilbiguanida	ICS 205930 Ondansetron	Excitatorio : aumento en la conductancia de cationes
		5-HT ₄ : BIMU 8	GR 1138089	Excitatorio : disminución en la conductancia de K^+
Noradrenalina	Cuerpos celulares en protuberancia anular y tallo encefálico	α_1 : fenilefrina	Prazosina	Excitatorio : disminución en la conductancia de K^+
		α_2 : clonidina	Yohimbina	Excitatorio : disminución en la conductancia de K^+
		β_1 : isoproterenol	Atenolol	Excitatorio : disminución en la conductancia de K^+
		β_2 : salbutamol	Butoxamina	Inhibitorio : aumento en AMPc

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

CUADRO 1. Resumen de la farmacología de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central (Bloom, 2001; Nicoll, 2001).

Transmisor	Localización anatómica	Receptores : agonistas	Antagonistas	Mecanismos
Histamina	Neuronas de hipotálamo posterior	H ₁ : fenilhistamina	Mepiramina	Excitatorio : disminución en la conductancia de K ⁺
		H ₂ : dimaprit	Cimetidina	Excitatorio : disminución en la conductancia de K ⁺
Péptidos opioides	Cuerpos celulares a todos los niveles; conexiones largas y cortas	μ : bendorfina	Naloxona	Inhibitorio : aumento en la conductancia de K ⁺
		δ : encefalina	Naloxona	
		κ : dinorfina	Naloxona	
Taquicinas	Neuronas sensitivas, cuerpos celulares y conexiones largas y cortas	NK ₁ : Sustancia P	CP99994	Excitatorio : disminución en la conductancia de K ⁺
		NK ₂ : NKA 410	SR48968	
		NK ₃ : GR 13867	NKB	

Abreviaturas: ACPD, *trans*-1-amino-ciclopentil-1,3-dicarboxilato; AMPA, DL-α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato; BIMU8, clorhidrato de (endo-N-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,3-dihidro-3-isopropil-2-oxo-1-H-bencimidazol-1-carboxamida; CGP 35348, ácido 3-aminopropil (dietoximetil) fosfínico; CNQX, 6-ciano-7-nitroquinolino-2,3-diona; CCP, ácido 3-(2-carboxipiperazina-4-il) propil-1-fosfónico; DOB, 5-bromo-2,5-dimetoxianfetamina; GR 113808, [1-[2-[(metilsufonil) amino] etil]-4-piperidinil] metil-1-metil-1-H-indol-3-carboxilato; 8-OH DPAT, 8-hidroxi-2 (di-n-propilamino) tetralina; MCPG, (±)-α-metil-4-carboxifenilglicina.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.

En un amplio sentido, todas las sustancias que muestran *actividad neurofarmacológica* producen sus efectos al modificar alguna de las etapas involucradas en la transmisión sináptica (Figura 2).

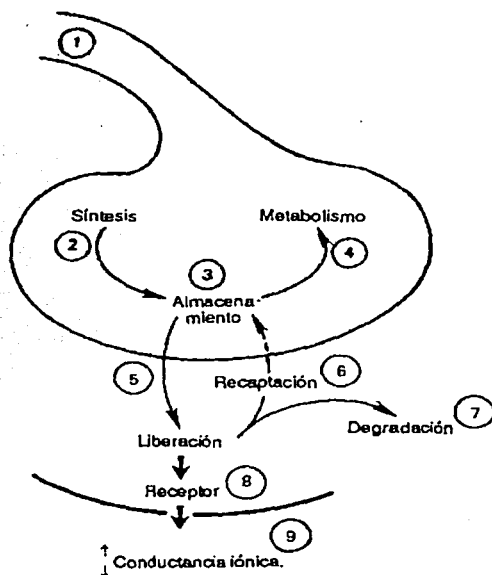


FIGURA 2. Sitios de acción farmacológica; (1) potencial de acción en la fibra presináptica; (2) síntesis del neurotransmisor; (3) almacenamiento; (4) metabolismo; (5) liberación; (6) recaptura; (7) degradación; (8) receptor del neurotransmisor; (9) aumento o disminución inducidas por el receptor en la conductancia iónica. (Nicoll, 2001).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

Los efectos de un fármaco pueden ser a nivel presináptico o postsináptico. Los fármacos que actúan en la síntesis, como la hemicolina y *p*-clorofenilalanina; almacenamiento, como la reserpina y vesamicol; metabolismo, como fenelcina y liberación de neurotransmisores, como las anfetaminas, caen en la categoría de acción a nivel presináptico (Feldman, et al., 2000).

En la región postsináptica, el receptor de neurotransmisores constituye el sitio primario de la acción de fármacos. Las benzodiacepinas, que interactúan con el receptor de GABA_A; la buspirona, agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} y el haloperidol, antagonista de receptores dopaminérgicos, son algunos ejemplos (Bloom, 2001).

La alta selectividad de los fármacos con actividad sobre el sistema nervioso se basa casi por completo en el hecho de que diferentes grupos de neuronas utilizan diferentes neurotransmisores. Además de que tales sustancias generalmente son segregadas en sistemas neuronales que apoyan muy diversas funciones del sistema nervioso (Feldman, et al., 2000).

El que ocurra esta diferenciación en la distribución de los diversos neurotransmisores, ha permitido un mejor entendimiento de la fisiología del sistema nervioso, así como la obtención de importantes medicamentos para el tratamiento de diversos padecimientos psiquiátricos como: ansiedad, insomnio, depresión, epilepsia, entre otros.

II. Trastornos neuropsiquiátricos

Una vez estudiados los conceptos relacionados con la organización del sistema nervioso, a continuación se revisarán brevemente algunos trastornos asociados con defectos en la neurotransmisión; se abordan aspectos relacionados con la fisiopatología y la terapéutica indicada para cada trastorno.

Ansiedad

La ansiedad es un fenómeno que ocurre en respuesta a factores estresantes que pueden ser fisiológicos y/o ambientales. Sin embargo, aunque la ansiedad es considerada un estado emocional común a los seres humanos, ésta puede volverse un estado patológico (Clement, et al., 1998).

La ansiedad puede aparecer como una manifestación de un trastorno psiquiátrico primario o de manera secundaria a una enfermedad somática crónica, como el cáncer, la diabetes, la hipertensión, entre otras. Este tipo de trastorno es más frecuente que cualquier otro tipo de alteración psiquiátrica; no obstante, a menudo pasa desapercibido y no recibe tratamiento (Judd, et al., 1999).

Los trastornos de ansiedad pueden aparecer en diversas formas clínicamente reconocibles: crisis de pánico, fobias diversas, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, alteraciones de la alimentación, además de otros trastornos de la personalidad (Leaman, 1999).

Algunos de los signos y síntomas que se presentan en cuadros de ansiedad son: tensión motora incrementada (temblores, cansancio y tensión muscular), hiperactividad autonómica (taquicardia, boca seca y manos frías) y estado de hiperexcitación (Gale y Oakley 2000).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

A nivel molecular, diversos estudios farmacológicos revelan que son varios los neurotransmisores implicados en los trastornos de ansiedad, siendo los más importantes el GABA, la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA) (Ninan, 1999).

El GABA es cuantitativamente el principal transmisor inhibitor del SNC. De hecho, la actividad neuronal está regulada por el balance entre los impulsos excitatorios (glutamaérgicos, en su mayoría) y la actividad *GABAérgica* inhibitoria. Si el equilibrio se rompe a favor del GABA, aparecen síntomas de sedación, amnesia y ataxia; en cambio, ante cualquier atenuación de la actividad *GABAérgica* se produce ansiedad, insomnio e hiperreactividad nerviosa. (Clement y Chapouthier, 1998).

El sistema *serotoninérgico* también está involucrado en los trastornos de ansiedad. De hecho, este padecimiento está asociado con niveles incrementados de 5-HT, mientras que la ansiólisis tiende a relacionarse con una disminución en los niveles de este neurotransmisor. Entre todos los subtipos de receptores para 5-HT, los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂ y 5-HT₃ parecen ser los que participan en la fisiopatología de la ansiedad (Stein, 2000).

Además de los neurotransmisores ya mencionados, los sistemas *adrenérgico* y *dopaminérgico* también parecen involucrarse en los trastornos de ansiedad. El rol de la NA, se apoya en los efectos relacionados con los receptores α_2 . El sistema dopaminérgico, por su parte, está relacionado con acciones mediadas por los receptores D₁ y D₂ (Sullivan y Coplan, 1998).

Con base a lo anterior, se sobreentiende que los fármacos utilizados hoy en día para el manejo de la ansiedad y trastornos afines, son aquellos implicados con cualquiera de los sistemas de neurotransmisión antes mencionados.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

Las benzodiazepinas, moduladores de los receptores GABA_A, son sin duda los fármacos más efectivos hasta el momento para el tratamiento sintomático de la ansiedad, a pesar de las importantes reacciones adversas que conllevan su uso (sedación, incoordinación motora, relajación muscular, además del desarrollo de tolerancia y dependencia). A esta familia pertenecen el diazepam, lorazepam, alprazolam, clordiazepóxido, oxacepam y clonazepam (Moller, 1999).

Las azapironas, agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A}, cuyo principal representante es la buspirona, constituyen una opción importante por la gran ventaja que proporcionan al no producir sedación ni dependencia. Sin embargo, el hecho de que sus efectos se produzcan a largo plazo (15 días a un mes, después de iniciado el tratamiento), impide su uso para crisis agudas (Sramek, et al., 1996).

Los inhibidores de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina; los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), como la fenelcina; antidepresivos tricíclicos, como la imipramina; bloqueadores β-adrenérgicos como el propranolol; antihistamínicos, como la difenhidramina y agonistas adrenérgicos α₂, como la clonidina, son otros fármacos útiles en el manejo farmacológico de la ansiedad (Baldessarini, 2001; Trevor, et al., 2001).

Actualmente se encuentran en estudio sustancias como la pagoclona, modulador del receptor GABA_A y el MK-869, bloqueador de la sustancia P, fármacos que prometen un tratamiento ansiolítico efectivo con menos reacciones adversas (Brawman-Mintzer, 2001).

De manera adicional, la fitoterapia también ha encontrado remedios eficaces para el tratamiento de la ansiedad; plantas como la valeriana, pasiflora y el kava-kava, son algunos ejemplos importantes que se revisan en el siguiente apartado.

Insomnio

El insomnio, de acuerdo al DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), se define como la dificultad para conciliar o mantener el sueño o bien, como una alteración del patrón normal del sueño que conduce a la sensación de que éste es insuficiente.

El sueño es considerado como un estado fisiológico, caracterizado por una disminución en la actividad de todas las funciones corporales. El sueño fisiológico tiene una estructura específica, caracterizada por la sucesión de 4 o 5 ciclos de 90-120 minutos cada uno. Un ciclo se compone, en función de las ondas rítmicas emitidas por el cerebro, de 5 fases de duración desigual. Las fases I a la IV corresponden al sueño lento y la fase V al sueño rápido. (Kaplan, 1995).

La aparición de episodios de insomnio es extremadamente frecuente; cerca del 10% de la población presenta insomnio crónico y aproximadamente el 50% tiene insomnio significativo, en algún momento de su vida (Merck, 1999).

El insomnio puede ser un padecimiento primario (de larga evolución, con relación mínima o nula con fenómenos somáticos o psíquicos inmediatos) o secundario a problemas emocionales, dolor, trastornos físicos y uso o supresión de fármacos. (Mendelson, 1993).

En función del momento del sueño en el que se presente el insomnio, puede clasificarse en: insomnio inicial, asociado frecuentemente a ansiedad; insomnio medio o de sueño interrumpido, asociado a depresión; e insomnio terminal, asociado al uso de sedantes. La inversión del ritmo del sueño, asociado a alteraciones del ritmo circadiano y el estado de alerta de rebote son otros trastornos relacionados con insomnio (Spielman, et al., 1996).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

Para iniciar una terapia adecuada para el manejo del insomnio, debe determinarse la causa del trastorno, determinando el patrón de sueño del paciente e investigando el uso de fármacos o drogas, el grado de estrés psicológico y el nivel de actividad física (Lader, 1990).

A nivel molecular, los sistemas de neurotransmisión que parecen estar implicados en el insomnio y otros trastornos del sueño relacionados, son: el sistema *GABAérgico* y el sistema *serotoninérgico*. Es por ello, que el tratamiento farmacológico del insomnio gira en torno a sustancias que modifican tales neurotransmisores (Gillin y Byerly, 1990).

En la actualidad, los hipnóticos son los fármacos de primera elección para el tratamiento del insomnio, a pesar de que todos ellos poseen un cierto riesgo de sobredosificación, tolerancia, adicción y abstinencia. Sus efectos adversos incluyen somnolencia, letargia y amnesia. Tras su utilización, los pacientes debe evitar actividades que requieran mantener un estado de alerta (Minneman, 1994).

Las benzodiacepinas como el triazolam, estazolam y fluraxepam son los fármacos más eficaces para el manejo del insomnio. También, antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, antihistamínicos como la difenhidramina, y más recientemente imidazopiridinas como el zolpidem, representan una terapia segura y efectiva (Kupfer, 1999). Esto sin mencionar especies vegetales como la valeriana, el lúpulo y la amapola de California, aportaciones de la medicina tradicional con demostrada actividad sedante-hipnótica.

Finalmente, la melatonina, producto de la glándula pineal, está involucrada en la regulación de los ciclos circadianos y su administración ha demostrado mejorar diversos trastornos del sueño, como el insomnio (Zisapel, 1999).

Depresión

La depresión es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes. Se estima que en el 20% de las mujeres y el 12% de los hombres, se da a lo largo de la vida, algún episodio de trastorno de ánimo que puede requerir atención especializada. Tales cuadros constituyen en su mayoría trastornos depresivos mayores y sus variantes (Weissmann, 1987).

La depresión es un trastorno heterogéneo que se ha caracterizado y clasificado de diversas maneras. La depresión mayor y la distimia son síndromes de depresión puros, en tanto que los trastornos bipolar y ciclotímico son trastornos depresivos asociados a manía. La clasificación más simplificada, de acuerdo al DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994) basada en la etiología probable es la siguiente:

- 1) Depresión reactiva o secundaria, la cual es la más frecuente (60%) y que se presenta en respuesta a un factor desencadenante
- 2) Depresión endógena, que consiste de un trastorno bioquímico que se manifiesta por la incapacidad de hacer frente al estrés ordinario (25%)
- 3) Depresión relacionada con un trastorno bipolar ó maniaco-depresivo (entre 10 y 15%)

Cada una de estas entidades es clínicamente reconocible y el tratamiento es distinto para cada una de ellas; sin embargo, los síntomas comunes a la depresión son sutiles y con frecuencia tanto los pacientes como los médicos no los reconocen como una patología que requiere terapia. De esta manera, en la mayoría de los casos, los pacientes con depresión no recibe la debida atención.

Se ha demostrado ampliamente que en todos los trastornos depresivos, están implicados los sistemas *noradrenérgico* y *serotoninérgico* de neurotransmisión. Múltiples estudios apoyan que la depresión, está caracterizada por una actividad serotoninérgica significativamente menor, así como por una compleja desregulación de la función noradrenérgica, más consistente con una sobreactivación de este sistema (Ressler y Nemeroff, 2000).

Es por ello que la terapéutica de la depresión requiere una modificación en la actividad de estos dos neurotransmisores. Un incremento de la función serotoninérgica y una disminución de la función noradrenérgica generalmente están presentes en el tratamiento antidepresivo (Maubach, 1999).

Actualmente, los fármacos antidepresivos más utilizados incluyen: antidepresivos tricíclicos como la imipramina y la amitriptilina; antidepresivos heterocíclicos como la trazodona y el bupropión; inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina y paroxetina, inhibidores de la MAO, como la fenelcina y la moclobemida; antagonistas 5-HT₂, como la nefazodona y la trazodona y antagonistas adrenérgicos α_2 como la mirtazapina (Majeroni, 1998).

Con respecto a la fitoterapia, hasta la fecha la planta de San Juan es la única especie que ha demostrado de manera consistente importantes efectos antidepresivos, como se detalla más adelante.

Los principales efectos adversos, comunes a la terapia antidepresiva, incluyen: somnolencia, ansiedad, visión borrosa, cefalea, trastornos sexuales, estreñimiento, entre otros (Potler y Hollister, 2001).

Es importante mencionar que en el manejo de trastornos depresivos, la terapia farmacológica debe acompañarse de psicoterapia, para mejores resultados.

Epilepsia

Las epilepsias constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la presencia de alteraciones crónicas, recidivantes y paroxísticas de la función neurológica, secundarias a un trastorno en la actividad eléctrica del cerebro. Se estima que entre un 0.5 y un 2% de la población general padece algún tipo de epilepsia (Kaplan, 1995).

Cada episodio de disfunción neurológica se denomina crisis. Las crisis pueden tener carácter convulsivo cuando se acompañan de manifestaciones motoras, o bien se pueden manifestar por otras alteraciones en la función neurológica, como alteraciones sensitivas, cognoscitivas o emocionales. La epilepsia puede deberse a un traumatismo craneoencefálico o a una lesión cerebral estructural, y también puede formar parte de muchas enfermedades sistémicas. La epilepsia también puede aparecer en forma idiopática en personas que no presentan antecedentes de trastornos neurológicos ni otra disfunción neurológica aparente y pueden ser de origen genético. Las crisis aisladas y no recidivantes se pueden producir en personas sanas por diferentes razones, y en estos casos no es correcto el diagnóstico de epilepsia (Merck, 1999).

Las crisis epilépticas, de acuerdo al DSM IV se clasifican en: (1) crisis parciales o focales, que incluyen crisis parciales simples, crisis parciales complejas y crisis parciales generalizadas; (2) crisis generalizadas primarias, que incluyen crisis tónico-clónicas (gran mal), crisis tónicas, crisis de ausencia (pequeño mal), crisis mioclónicas, crisis atónicas y espasmos infantiles; (3) estado epiléptico, que incluye estado tónico-clónico, estado de ausencia y la epilepsia parcial continua; y (4) patrones de recidiva que incluyen crisis esporádicas, cíclicas y reflejos (fotomioclónicos, somatosensoriales, musicógenos, etc.) (Dichter, 1999).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

A nivel molecular, se ha demostrado que el sistema *GABAérgico* juega un papel importante en la fisiopatología de la epilepsia y otros trastornos convulsivos relacionados. De este modo, se sabe que fármacos agonistas o fármacos que incrementan los niveles sinápticos de GABA muestran un efecto anticonvulsivo; en tanto que fármacos antagonistas o fármacos que inhiben la síntesis de GABA inducen la aparición de crisis convulsivas (Treiman, 2001).

Actualmente la terapéutica antiepiléptica es muy amplia e incluye una gran variedad de sustancias que bien modifican la actividad relacionada con GABA o disminuyen las descargas repetidas de alta frecuencia de los potenciales de acción, modificando las conductancias de iones sodio (Engelborghs, et al., 2000).

La carbamazepina, la fenitoína, el ácido valproico y el fenobarbital son algunos de los fármacos más utilizados para el manejo de epilepsia y trastornos convulsivos. Las benzodiazepinas como el diazepam, lorazepam y clonazepam; oxazolidinedionas, como la trimetadona; fenilsuccimidas, como la etosuximida; fenotiazinas, como la lamotrigina y más recientemente moduladores *GABAérgicos* como la tiagabina, gabapentina, vigabatrina y topiramato son otros ejemplos de fármacos antiepilépticos eficaces (Feely, 1999).

La medicina tradicional ha aportado especies vegetales con actividad anticonvulsiva ampliamente demostrada; entre ellas, la *Annona diversifolia*, planta a partir de la cual se aisló la palmitona, es el ejemplo más representativo. En el siguiente apartado se detalla un poco más acerca de los estudios realizados.

Es importante mencionar, que a pesar de que todos los fármacos mencionados poseen una actividad antiepiléptica, un diagnóstico preciso es indispensable para proporcionar al paciente la terapia más adecuada a su padecimiento.

III. Plantas con actividad neurofarmacológica

La flora medicinal es muy amplia y en este sentido existen un gran número de productos naturales cuya actividad sobre el SNC ha sido documentada (Brinkworth, et al., 1988).

A continuación se presenta una reseña acerca de las plantas con actividad neurofarmacológica más relevantes, misma que incluye aspectos botánicos, químicos y farmacológicos.

♦ Valeriana

Valeriana es el nombre vulgar que se le da a varias especies de la familia Valerianaceae como: *Valeriana officinalis* (Europa), *Valeriana wallichii* (Himalaya) y *Valeriana edulis* (México). Es una planta herbácea, perenne, de hojas compuestas con segmentos lanceolados (Sánchez, 1980).

Estudios fitoquímicos indican que la composición del extracto de valeriana incluye aceites esenciales, terpenos, flavonoides, taninos y valepotriatos. Todos los componentes contribuyen a la acción farmacológica de la valeriana; hay sinergismo entre los componentes del aceite esencial y los valepotriatos, si bien éstos últimos se consideran los principales principios activos (Bos, et al., 1998).

Su uso tradicional es como tranquilizante menor en crisis de ansiedad, hiperexcitación, histerismo e insomnio. Con tales fines, los rizomas de la valeriana normalmente se utilizan en infusión acuosa. Diversos estudios farmacológicos han demostrado que la valeriana ejerce una acción depresora sobre el SNC, favorece la inducción del sueño y mejora su calidad. También presenta una actividad fuertemente antiespasmódica (Hendriks, et al., 1985).

♦ **Pasiflora**

También llamada flor de la pasión, corresponde a la especie *Pasiflora incarnata* L. Fam. Pasifloraceae. Es una planta trepadora, perenne, de tallos. Tiene flores blancas o rojizas con el centro violáceo y crema (Martínez, 1987).

Químicamente está compuesta de maltol, cumarinas, flavonoides y alcaloides (harmano y pasiflorina), siendo estos últimos los responsables de su actividad. En la medicina tradicional se utilizan las hojas y frutos en infusión acuosa para el tratamiento de ansiedad, estrés e insomnio (Tortoriello y Romero, 1992).

Los estudios de farmacología realizados a esta especie, sustentan sus actividades ansiolítica, hipnótica y espasmolítica (Speroni y Mingheft, 1988).

♦ **Lúpulo**

Lúpulo es el nombre común de la especie *Humulus lupulus* L. Es una planta trepadora que se da en los bosques caducifolios de las regiones templadas (Martínez, 1987).

Sus principales principios activos son resinas, concretamente derivados del fluoroglucinol (lupulonas y humulonas), aceite esencial, taninos y glicósidos flavónicos (López-Luengo, 1999).

En la medicina tradicional las inflorescencias son utilizadas para diversos estados de intranquilidad, nerviosismo e insomnio. Tal uso está apoyado por estudios farmacológicos que demuestran que diversos extracto de lúpulo, presentan acción sedante-hipnótica y depresora del SNC (López-Luengo, 1999).

◆ **Kava-kava**

Se denomina kava-kava al rizoma de *Piper methysticum* G. Fam. Piperaceae. Es un arbusto originario de Oceanía (Polinesia). Esta planta es parte integral de la mitología y rituales de la mayoría de las culturas del sur del Pacífico. En la medicina tradicional el kava-kava es utilizado como brebaje ceremonial, del cual se dice que induce un estado placentero y jovial (Pepping, 1999).

Estudios químicos y farmacológicos atribuyen a las kavalactonas (kavapirona, metisticina, kavaina y dihidrokavaina) su actividad depresora del SNC. Tal actividad incluye los efectos sedante-hipnótico, miorelajante, anticonvulsivo y analgésico (Pittler y Ernst, 2000).

Actualmente el kava-kava es uno de los fitofármacos más reconocidos para el tratamiento de ansiedad e insomnio. Las preparaciones más utilizadas contienen un extracto estandarizado de kavalactonas.

◆ **Amapola de california**

Corresponde a la especie *Eschscholzia californica* Cham. Es una planta herbácea anual que puede alcanzar los 40-50 cm de altura, originaria de California, donde vive en suelos secos y arenosos (Lawrence, 1990).

Su uso tradicional es como tranquilizante menor, muy útil para combatir el insomnio en niños y ancianos, para lo cual se utilizan las flores en infusión acuosa.

Los principios activos fundamentales son alcaloides isoquinoleínicos diversos, heterósidos cianogenéticos, flavonoides y carotenoides. Estudios *in vivo* demuestran actividad sedante-hipnótica importante (Sala y Vallés, 1993).

◆ **Carpintera**

También llamada tilo cubano o cerebril, cuyo nombre científico es *Justicia pectoralis* Jacq. de la familia Acanthaceae. La carpintera es una hierba perenne con ramas delgadas, nativa de los trópicos de América (Roig, 1988).

El uso etnomédico más común para esta planta es como sedante. La forma de preparación que se emplea es la decocción de las hojas frescas o secas. Durante el análisis fitoquímico del extracto acuoso han sido identificados cumarinas, flavonoides, alcaloides indólicos y lignanos (justicidina B) (Joseph, et al., 1988).

Las investigaciones farmacológicas demuestran un efecto ansiolítico que no corresponde al perfil de fármacos del tipo de las benzodiacepinas. Sus acciones parecen estar mediadas por mecanismos no convencionales de antagonismo de la transmisión aminoacídica excitatoria. (Fernández, et al., 1989).

◆ **Calderona amarilla**

Planta nativa de México cuyo nombre científico es *Galphimia glauca*, de la familia Malpighiaceae. Esta especie ha sido utilizada en la medicina tradicional mexicana como tranquilizante (Tortoriello y Romero, 1992).

El estudio fitoquímico biodirigido logró aislar dos moléculas nuevas del tipo secotriterpenoide: la galfimina A y la galfimina B, las cuales son los compuestos responsables de su actividad neurofarmacológica (Tortoriello, et al., 1998).

El extracto metanólico de la calderona amarilla prolonga la hipnosis inducida por barbitúricos, reduce los efectos estimulantes de estricnina y pentilentetrazol y disminuye la conducta exploradora (Tortoriello y Lozoya, 1991).

♦ **Planta de San Juan**

El nombre científico de la planta de San Juan es *Hypericum perforatum* L. Fam. Clusiaceae. Es el fitofármaco más utilizado por su actividad antidepresiva.

Durante los estudios de cernimiento de su actividad farmacológica se encontraron propiedades antivirales, antimicrobianas, además de un importante efecto espasmolítico (Di Carlo, 2001). Tras su análisis fitoquímico, fue posible demostrar que el extracto alcohólico de *Hypericum perforatum* L. posee una potente actividad sobre el SNC, especialmente como ansiolítico y antidepresivo (Barnes, et al., 2001).

La hiperforina fue el compuesto identificado como principio activo; diversos estudios indican que esta sustancia inhibe la recaptura de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina (Gresson, et al., 2001).

♦ **Ginseng**

Bajo el nombre de ginseng se conoce a las especies *Panax quinquefolium* L. y *Panax ginseng* C., que pertenecen a la familia Araliaceae. Se trata de una planta herbácea nativa de China y Corea, aunque se encuentra ampliamente distribuida alrededor del mundo (Martínez, 1987).

Tanto las raíces como los rizomas del ginseng son usadas en la medicina tradicional como tónico, depurativo y afrodisíaco (Lawrence, 1990).

Estudios de fitoquímica y farmacología han demostrado que los ginsenósidos son los agentes responsables de sus actividades estimulante del SNC, analgésica y antiinflamatoria (Attele, et al., 1999).

♦ **Planta de San Juan**

El nombre científico de la planta de San Juan es *Hypericum perforatum* L. Fam. Clusiaceae. Es el fitofármaco más utilizado por su actividad antidepressiva.

Durante los estudios de cernimiento de su actividad farmacológica se encontraron propiedades antivirales, antimicrobianas, además de un importante efecto espasmolítico (Di Carlo, 2001). Tras su análisis fitoquímico, fue posible demostrar que el extracto alcohólico de *Hypericum perforatum* L. posee una potente actividad sobre el SNC, especialmente como ansiolítico y antidepressivo (Barnes, et al., 2001).

La hiperforina fue el compuesto identificado como principio activo; diversos estudios indican que esta sustancia inhibe la recaptura de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina (Gresson, et al., 2001).

♦ **Ginseng**

Bajo el nombre de ginseng se conoce a las especies *Panax quinquefolium* L. y *Panax ginseng* C., que pertenecen a la familia Araliaceae. Se trata de una planta herbácea nativa de China y Corea, aunque se encuentra ampliamente distribuida alrededor del mundo (Martínez, 1987).

Tanto las raíces como los rizomas del ginseng son usadas en la medicina tradicional como tónico, depurativo y afrodisíaco (Lawrence, 1990).

Estudios de fitoquímica y farmacología han demostrado que los ginsenósidos son los agentes responsables de sus actividades estimulante del SNC, analgésica y antiinflamatoria (Attele, et al., 1999).

♦ **Ginkgo**

El *Ginkgo biloba* es el nombre científico de un árbol de la familia Ginkgoaceae, originario de la China cuyo tronco alcanza los 30 m, hojas en forma de abanico y fruto globoso. El ginkgo es el fitomedicamento más prescrito en Europa, y sin duda el más estudiado en todo el mundo (Tortoriello, 1999).

Los principios activos aislados del extracto de ginkgo, pertenecen a dos grupos fitoquímicos principales: flavonoides glicosídicos y lactonas terpénicas, ginkgólidos y bilobólidos, respectivamente (Tang, et al., 2001).

Las investigaciones sobre del extracto estandarizado de ginkgo (EGb 761) están dirigidas hacia muy diferentes aspectos del funcionamiento del SNC y han demostrado efectos de neuroprotección, capacidad antioxidante, mejoramiento de la función cognitiva y promoción de la circulación cerebral. Debido a tales propiedades farmacológicas, el ginkgo está indicado en insuficiencia cerebrovascular, isquemia neuronal y embolia (McKena, et al., 2001).

♦ **Ruda**

El nombre científico de la ruda es *Ruta chalepensis* y pertenece a la familia Rutaceae. En Medio Oriente, el extracto acuoso caliente es utilizado para el tratamiento de desórdenes mentales, mientras que en Argentina la infusión de hojas se emplea para el tratamiento de la epilepsia y la histeria (Tortoriello Y Romero, 1992).

Estudios sobre la farmacología del extracto etanólico de ruda, indican una significativa actividad depresora del SNC, así como efectos analgésicos y antiinflamatorios (Al Said, et al., 1990).

◆ **Lavándula**

Lavándula es el nombre común de varias especies de la familia Lamiaceae, como: *Lavandula stoechas* L. y *Lavandula officinalis* L., entre otras. Es una planta aromática, nativa del Mediterráneo y Asia Menor (Lawrence, 1996).

La medicina tradicional refiere su uso para el tratamiento de diversos padecimientos del sistema nervioso, como epilepsia y migraña (Nadkarni, 1982).

Estudios farmacológicos han demostrado que el extracto hidroalcohólico de *Lavandula stoechas* L. posee actividad depresora del SNC, caracterizada por retardar la latencia de convulsiones clónicas, disminuir la conducta exploradora y prolongar la hipnosis inducida por barbitúricos (Gilani, et al., 2000). No se han realizado estudios para conocer la naturaleza química de los probables principios activos.

◆ **llama**

llama zapote es el nombre común de la especie vegetal *Annona diversifolia* Saff. Es una planta originaria de las montañas y laderas de México, Guatemala y el Salvador. Su uso tradicional es como antiepiléptico (González-Trujano, 2001).

De las plantas de la familia Annonaceae, se aíslan compuestos como acetogeninas, alcaloides, aceites esenciales, terpenos y compuestos aromáticos. (Rupprecht, 1990).

El extracto etanólico de las hojas de esta planta demostró producir un efecto antiepiléptico, sedante e hipnótico; además se logró aislar la palmitona que es el compuesto responsable de su actividad (González-Trujano, et al., 1998; 2001).

IV. Generalidades de *Ternstroemia pringlei* Standl.

Ternstroemia pringlei Standl. es el nombre científico de una planta medicinal mexicana mejor conocida como flor de tila ó thé de tila. A continuación se presenta la información más relevante acerca de aspectos botánicos, químicos y farmacológicos.

La clasificación taxonómica de *Ternstroemia pringlei* Standl. es la siguiente:

Reino	:	Plantae
Phylum	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Orden	:	Theales
Familia	:	Theaceae
Género	:	Ternstroemia
Especie	:	<i>Ternstroemia pringlei</i>

La familia Theaceae es una familia de plantas dicotiledóneas, estrechamente relacionadas con la familia Camelliaceae. Incluye a los géneros *Ternstroemia* sp., *Annestea* sp., *Adinandra* sp. y *Eurya* sp. (Willis, 1960).

Ternstroemia pringlei Standl. es una planta que se asocia con la vegetación de selva tropical, caducifolia, subcaducifolia, bosques mesófilo de montaña, de encino y pino. Está ampliamente distribuida en los estados de Puebla, Michoacán, Veracruz, Morelos, Hidalgo, Oaxaca, México y Distrito Federal. Consiste de un árbol de tallo recto con corteza lisa que alcanza alrededor de 18 m de altura. Sus hojas tienen forma acorazonada y las flores son de color amarillento y están agrupadas en racimos que originan frutos de aspecto globoso (Martínez, 1987).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

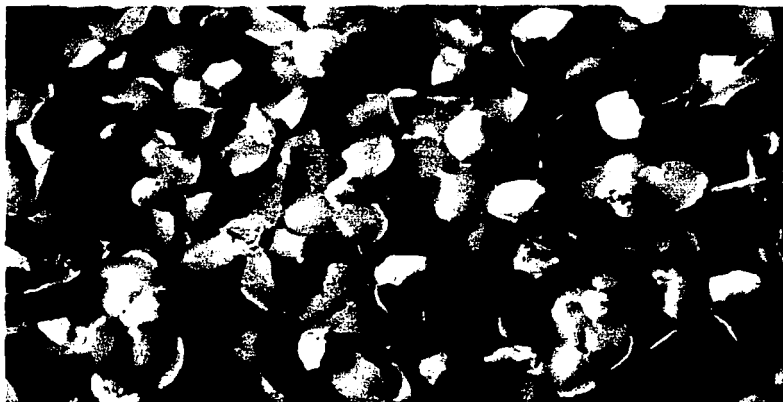


FIGURA 3. Fotografía del fruto de *Ternstroemia pringlei* Standl., mejor conocida como flor de Tila.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

Algunos estudios fitoquímicos revelan que la familia Theaceae contiene los siguientes grupos de compuestos: mucilagos, taninos, cumarinas, polifenoles (ácido cafeico y ácido clorogénico), aceite esencial (farnesol) y flavonoides (kampferol, hesperidina, quercetina y astralagina) (Duke, 1985).

La flor de tila tiene usos medicinales diversos que han sido difundidos a través de todo el país; entre ellos están el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hematológicas y *psiquiátricas* (Frei, et al., 1998). En este sentido, su uso tradicional como ansiolítico es su principal aplicación (Tortoriello y Romero, 1992). Con este propósito se emplea el fruto deshidratado de la planta y se prepara una infusión o té con agua caliente.

A pesar de que la flor de tila es un remedio muy común para el manejo de estados de ansiedad, nerviosismo e insomnio, no existe información que sustente su uso popular. No se encuentran en la bibliografía reportes de su efecto sobre el SNC y mucho menos de los probables compuestos responsables de su actividad.

El único estudio farmacológico que existe, es el realizado a otra especie cercana: *Ternstroemia sylvatica*, mejor conocida como tila grande. Esta planta también refiere su uso popular como tranquilizante; sin embargo, las investigaciones indican que posee una actividad sedante más que ansiolítica. (Molina, et al., 1999).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No obstante que la flor de tila (*Temstroemia pringlei* Standl.) es una planta ampliamente utilizada en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de la ansiedad, no existe algún reporte científico o estudio sistemático sobre su actividad farmacológica.

Dada la nula información científica que existe al respecto, resulta de gran importancia el aportar evidencia experimental acerca de la actividad neurofarmacológica de esta especie medicinal mexicana.

Con base a lo anterior, el problema planteado en el presente trabajo es: determinar si el uso popular de *Temstroemia pringlei* Standl. tiene una base farmacológica y así proporcionar evidencia de su actividad sobre el sistema nervioso central que brinde información acerca de su potencial farmacoterapéutico.

HIPÓTESIS

Con base en el marco teórico anteriormente expuesto y el problema planteado, la hipótesis que se propone es la siguiente :

Dado que la flor de tilia (*Temstroemia pringlei* Standl.) es una planta ampliamente utilizada en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de padecimientos neuropsiquiátricos, se encontrarán resultados positivos relacionados con su uso popular en la evaluación de su actividad neurofarmacológica, caracterizados por un efecto depresor del sistema nervioso central.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ◆ Evaluar la actividad neurofarmacológica de *Ternstroemia pringlei* Standl. en ratones

OBJETIVOS PARTICULARES

- ◆ Evaluar en ratones el efecto ansiolítico de los extractos obtenidos
- ◆ Evaluar en ratones el efecto anticonvulsivo de los extractos obtenidos
- ◆ Evaluar en ratones el efecto de potenciación de la hipnosis de los extractos obtenidos
- ◆ Evaluar en ratones el efecto sobre la coordinación motora de los extractos obtenidos
- ◆ Evaluar en ratones el efecto sobre la relajación muscular de los extractos obtenidos

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

Para la realización del estudio se utilizó 1 Kg. de fruto deshidratado de *Temstroemia pringlei* Standl. adquirido en el Mercado de Sonora de la Ciudad de México. Una muestra de referencia se depositó en el Herbario del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el número de registro IMSSM y fue identificado por la M. en C. Abigail Aguilar Contreras.

Preparación de los extractos

Los extractos de hexano, diclorometano y metanol se prepararon a partir del kilogramo de fruto deshidratado de *Temstroemia pringlei* Standl.. Se empleó la maceración con disolventes como método de extracción. Para cada disolvente la maceración se realizó por triplicado durante 72 horas cada una.

Fraccionamiento

A partir del extracto mayoritario (metanólico), se obtuvieron dos fracciones: una soluble y la otra insoluble en agua. Esta última fracción se separó por partición con disolventes empleando: hexano, diclorometano, acetato de etilo, acetona, metanol y agua, en orden ascendente de polaridad. (Figura 4).

Animales

Se utilizaron ratones machos de la cepa CD1 con un peso entre 25 y 30 g. Los animales se mantuvieron bajo condiciones controladas con libre acceso a alimento y agua. En cada caso se integró un grupo control y los grupos experimentales correspondientes. Todos los grupos estuvieron constituidos por 6 animales.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

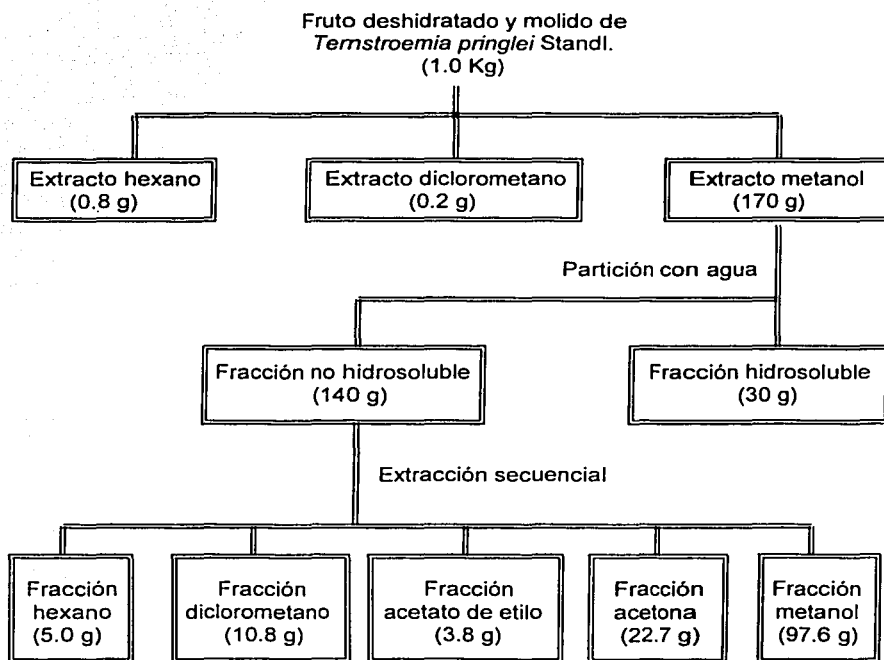


Figura 4. Esquema de la obtención de extractos y fraccionamiento de *Ternstroemia pringlei* Standl.

Administración de extractos

Para el extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. se realizó una curva dosis-respuesta gradual para cada una de las actividades evaluadas, a las dosis de 10, 30, 100, 300 y 1000 mg/Kg. Con tal fin, el extracto fue suspendido con dos gotas de Tween 80 y disuelto en la cantidad suficiente de solución salina. La administración en todos los casos fue por la vía intraperitoneal, (i.p.), ajustándose las dosis para administrar 0.1 mL/10 g de peso de los animales.

Efecto ansiolítico : Prueba de exploración

Los animales se colocaron de manera individual dentro de un tubo transparente de 16 cm de alto y 11 cm de diámetro, a los 30 minutos después de haber administrado el extracto o fracción. Se registró el número de veces que el animal se levantó sobre sus extremidades inferiores, durante un periodo de 5 minutos (Hiller y Zetler, 1996).

Efecto anticonvulsivo : Convulsiones clónicas inducidas con pentilenetetrazol

Sesenta minutos después de la administración del extracto, a los ratones se les administró pentilenetetrazol (80 mg/Kg, vía i.p.). Los animales fueron colocados de manera individual en cajas de acrílico y observados durante 30 minutos para registrar el tiempo al que se presentaban las convulsiones clónicas (González-Trujano, et al., 1998).

Efecto de potenciación de hipnosis por pentobarbital sódico

Sesenta minutos después de la administración del extracto, a los ratones se les administró pentobarbital sódico (42 mg/Kg, vía i.p.). Se registraron las latencias de sedación, hipnosis y la duración de la hipnosis (González-Trujano, et al., 1998).

Efecto sobre la coordinación motora : Prueba de Rota-Rod

Previa selección de aquellos animales que permanecieron al menos 2 minutos en el Rota-Rod (Ugo Basile, Modelo 7600; velocidad de 16 rpm); se determinó el tiempo que el animal persistió en equilibrio (máximo 120 segundos). Las determinaciones se realizaron a intervalos de 5 minutos durante la primera media hora y a intervalos de 10 minutos la siguiente hora y media (González-Trujano, et al., 1998).

Efecto sobre la relajación muscular : Prueba de Tracción

Previa selección de los animales que permanecieron al menos 30 segundos en una barra metálica (1 mm de diámetro, 40 cm de largo y 42 cm de altura); se determinó el tiempo que el animal persistió sujeto a la barra por sus extremidades superiores (máximo 30 segundos). Las determinaciones se realizaron a intervalos de 5 minutos durante la primera media hora y a intervalos de 10 minutos la siguiente hora y media (Hendriks, et al., 1985).

Análisis estadístico

Los resultados fueron evaluados mediante el software SigmaStat Versión 2.0. Se realizó un análisis de varianza de una vía (ANADEVA), seguida de la prueba *t* de Dunnet. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la evaluación de la actividad neurofarmacológica de *Ternstroemia pringlei* Standl.. En primera instancia, es necesario señalar que sólo se hace referencia al extracto metanólico debido a que únicamente con este disolvente se obtuvo material extraíble a partir del fruto deshidratado.

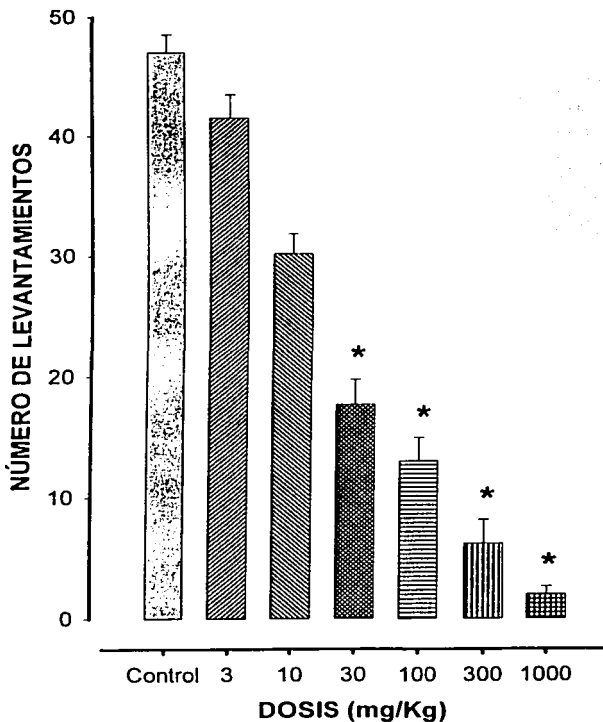
El extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl. presenta actividad ansiolítica, de manera dependiente de la dosis y con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control (Gráfica 1). Además no se observaron efectos secundarios como sedación, hipnosis, ptosis palpebral y/o convulsiones a ninguna de las dosis evaluadas.

El extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl. presenta actividad anticonvulsiva a dosis altas (300 y 1000 mg/Kg), prolongando el inicio de las convulsiones clónicas inducidas por pentilentetrazol, con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control (Gráfica 2).

El extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl. produce una potenciación de la hipnosis inducida por pentobarbital sódico a partir de la dosis de 30 mg/Kg (Gráfica 3), así como una disminución de las latencias de sedación y de hipnosis (Cuadro 2), de manera dosis-dependiente y con una diferencia significativa, a las dosis de 300 y 1000mg/Kg con respecto al grupo control.

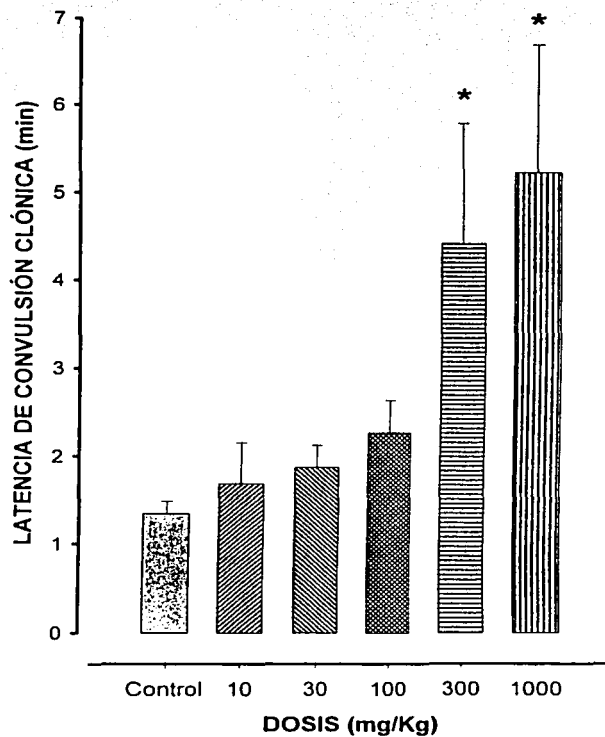
El extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl. no presenta efecto alguno sobre la coordinación motora ni sobre la relajación muscular a ninguna de las dosis evaluadas.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.



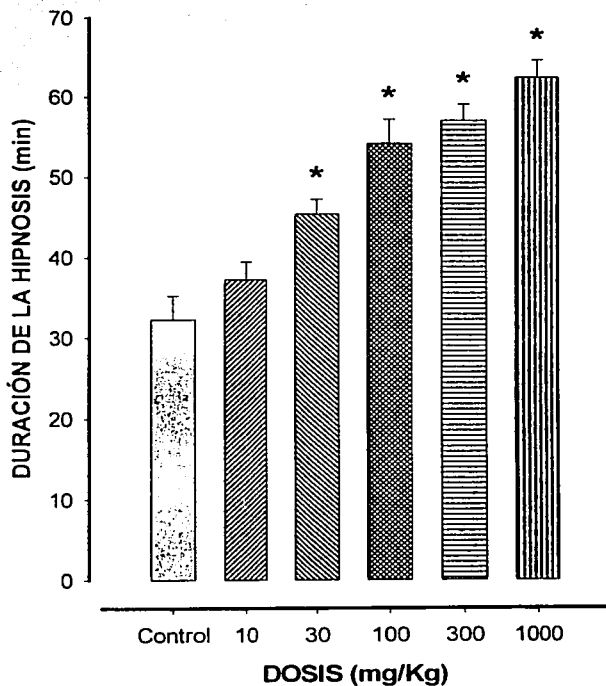
GRÁFICA 1. Efecto ansiolítico del extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl. en la prueba de exploración. Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones. * $p < 0.05$

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.



GRÁFICA 2. Efecto del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. sobre la latencia de convulsiones clónicas inducidas por pentilentetrazol (80 mg/Kg) Cada barra es la media \pm EE de 6 repeticiones. * $p < 0.05$

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.



GRÁFICA 3. Efecto del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. sobre la potenciación de la hipnosis inducida por pentobarbital sódico (42 mg/Kg). Cada barra es la media \pm EE de 6 repeticiones. * $p < 0.05$

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

CUADRO 2. Efecto del extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl. sobre la latencia de sedación y la latencia de hipnosis inducidas por pentobarbital sódico (42 mg/Kg).

Dosis (mg/Kg)	Latencia de sedación (min)	Latencia de hipnosis (min)
Control	1.717 ± 0.159	4.337 ± 0.449
10	1.541 ± 0.106	3.883 ± 0.648
30	1.457 ± 0.099	3.441 ± 0.154
100	1.443 ± 0.098	3.384 ± 0.263
300	1.287 ± 0.154	2.873 ± 0.331 ^a
1000	1.087 ± 0.070 ^a	2.491 ± 0.136 ^a

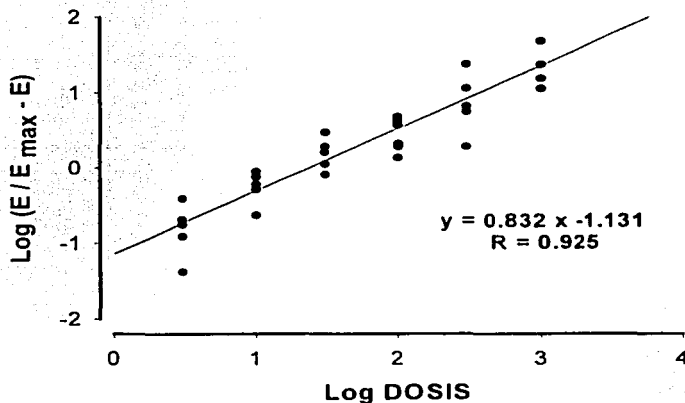
NOTA : Cada valor es la media ± EE de 6 repeticiones. ^a $p < 0.05$

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.

Dado que el efecto ansiolítico resultó ser la actividad más importante del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl., a partir de la curva dosis-respuesta gradual construida para evaluar ansiedad, se calculó la dosis efectiva cincuenta (DE₅₀), de acuerdo a la ecuación de Hill (Ecuación 1), (Tallarida, 2000) :

$$\text{Log} \left(\frac{E}{E_{\text{max}} - E} \right) = p \log D - p \log DE_{50} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Entonces realizando los cálculos pertinentes se obtiene la siguiente gráfica :



GRÁFICA 4. Gráfica de Hill del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

A partir de los datos de la regresión lineal de la gráfica anterior puede calcularse fácilmente la DE_{50} del efecto ansiolítico del extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl., que para este caso fue de :

$$DE_{50} = 18.1 \pm 2.9 \text{ mg/Kg}$$

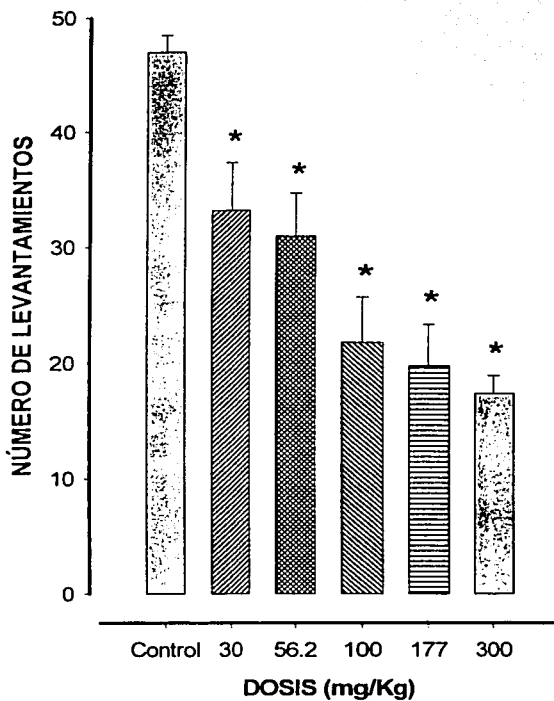
Para conocer un poco más acerca del potencial ansiolítico del extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl., se decidió hacer una comparación entre esta especie medicinal mexicana y un fitofármaco internacional de reconocida actividad ansiolítica: el Kava-kava (*Piper methysticum*). Para ello se construyó una curva dosis respuesta gradual utilizando un extracto estandarizado de Kava (Laboratorios Helm de México, S.A.) y siguiendo la misma metodología.

Los resultados obtenidos se presentan en la Gráfica 5. Es importante mencionar que la curva anterior contempló además de las dosis mencionadas del extracto estandarizado de Kava-kava, las dosis de 562 y 1000 mg/Kg. Sin embargo se presentaron sedación e hipnosis (de más de una hora de duración) a la dosis de 562 mg/Kg y convulsiones tónicas a la dosis de 1000 mg/Kg.

De igual manera, se calculó la DE_{50} por medio de la ecuación de Hill. A partir de los datos de la regresión lineal de la gráfica anterior (Gráfica 6) fue posible calcular fácilmente la DE_{50} del efecto ansiolítico del extracto estandarizado de Kava-kava, que para este caso fue de :

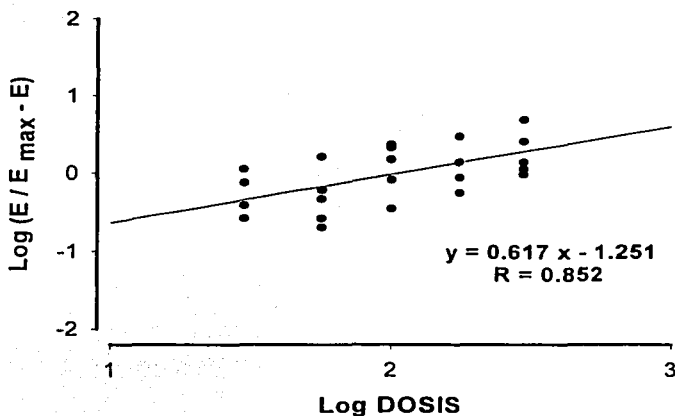
$$DE_{50} = 106.3 \pm 0.84 \text{ mg/Kg}$$

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.



GRÁFICA 5. Efecto ansiolítico del extracto estandarizado del Kava-kava (*Piper methysticum*) en la prueba de exploración. Cada barra es la media \pm EE de 6 repeticiones. * $p < 0.05$

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.



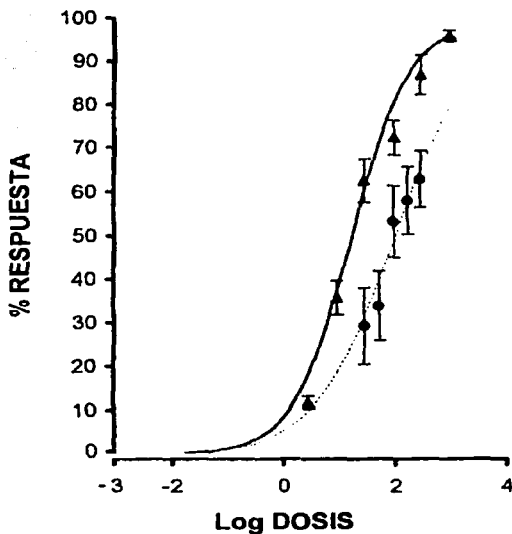
GRÁFICA 6. Gráfica de Hill del extracto estandarizado de Kava-kava (*Piper methysticum*).

Es importante mencionar que para el cálculo de la DE₅₀, tanto en el caso del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl, como para el extracto estandarizado de Kava-kava, se realizó un análisis de varianza de la pendiente. En los dos casos la pendiente fue significativamente diferente de cero, por lo que podemos establecer que el efecto ansiolítico es claramente dependiente de la dosis (Tallarida, 2000).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

A partir del cálculo de la DE_{50} y el número de Hill (p), se realizó el ajuste no lineal de los datos del efecto ansiolítico de la flor de Tila y el Kava-kava con la ecuación 2 y la Gráfica 7 corresponde a su representación (Tallarida, 2002).

$$E = \left(\frac{E_{\max} \cdot 10^{(p \cdot \log D)}}{10^{(p \cdot \log D)} + DE_{50}} \right) \quad (\text{Ecuación 2})$$



GRÁFICA 7. Curva Dosis-Respuesta Gradual para el extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl. (—▲) y el extracto estandarizado de Kava-kava (----●). Las líneas representan el ajuste no lineal y los puntos representan la media de los valores reales \pm EE.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.

Finalmente, con respecto al fraccionamiento primario, la fracción que presentó mayor actividad fue la fracción acuosa, seguida de la fracción obtenida con metanol como puede observarse en la Gráfica 8, que compara el efecto ansiolítico de las diversas fracciones obtenidas a partir del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl., evaluadas a la dosis de 30 mg/Kg.

La fracción acuosa más activa presentó grupos hidroxilo en el espectro de infrarrojo (Figura 5), que se acetilan con anhídrido acético en piridina. Con base en esto y debido a la alta polaridad de la fracción, actualmente se realiza el estudio del fraccionamiento secundario por medio de una cromatografía de intercambio iónico.

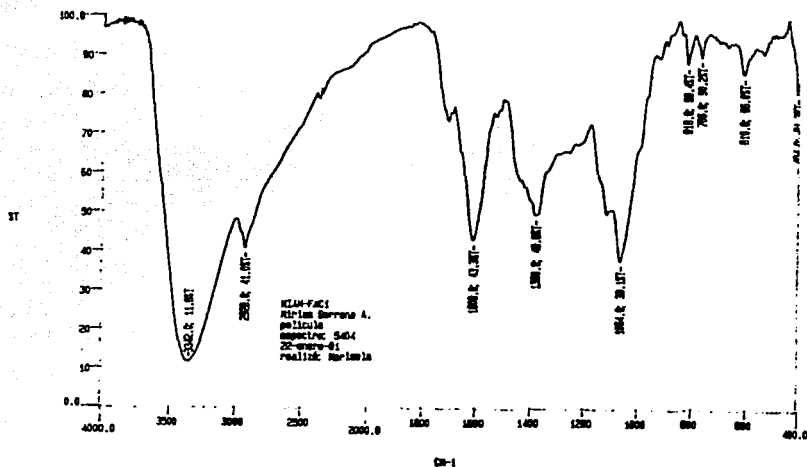
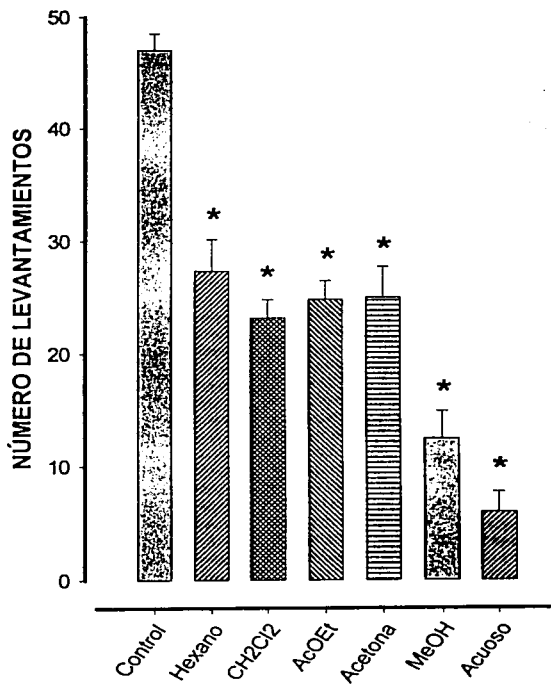


FIGURA 5. Registro de la espectroscopia de infrarrojo realizada a la fracción acuosa del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.



GRÁFICA 8. Efecto ansiolítico de las fracciones del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. (30 mg/Kg) en la prueba de exploración. Cada barra es la media \pm EE de 6 repeticiones. * $p < 0.05$

DISCUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos podemos afirmar que el extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. posee actividad neurofarmacológica, caracterizada por un efecto depresor del sistema nervioso central. Lo anterior queda sustentado por los efectos ansiolítico, anticonvulsivo y de potenciación de la hipnosis que presentó el extracto en las diversas pruebas realizadas.

El efecto *ansiolítico*, que por cierto parece ser la actividad más importante del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl., queda demostrado al observarse un fuerte abatimiento del número de levantamientos de los grupos experimentales con respecto al grupo control, en la prueba de exploración. Este efecto es claramente dependiente de la dosis y aparentemente no produce efectos secundarios, ni siquiera a las dosis más altas (ver Gráfica 1).

El efecto *anticonvulsivo* se observa a las dosis de 300 y 1000 mg/Kg, cuando un tratamiento previo con el extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl., muestra un efecto protector al prolongar la latencia de las primeras convulsiones clónicas inducidas por pentilentetrazol. Este efecto no tiene carácter dosis-dependiente (ver Gráfica 2).

En cuanto al efecto *sedante-hipnótico* de la flor de tila, podemos decir que el extracto *per se* no muestra ninguno de estos dos efectos. No se observaron síntomas de sedación ni estado de hipnosis tras la administración del extracto a ninguna de las dosis evaluadas. Sin embargo, si se observa un efecto sinérgico entre el extracto de flor de tila y el barbitúrico, caracterizado por una disminución en el periodo de latencia de sedación e hipnosis y un aumento en la duración de la hipnosis inducidas por pentobarbital sódico (ver Gráfica 3 y Cuadro 2).

Además, es importante recalcar que el extracto no mostró efectos ni sobre la coordinación motora, en la prueba de Rota-Rod ni sobre la relajación muscular, en la prueba de tracción, los cuales en un fármaco ansiolítico son considerados como efectos secundarios, generalmente no deseados.

En cuanto a la naturaleza química del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl., el fraccionamiento primario, así como la caracterización preliminar de la fracción más activa (fracción acuosa), parecen indicar la presencia de compuestos de carácter altamente polar. Sin embargo, la información acerca de la composición química de *Temstroemia pringlei* Standl. es demasiado escasa como para tener una idea precisa de la naturaleza de los principios activos, por lo que es necesario realizar el estudio biodirigido de esta fracción para poder conocer el(los) compuesto(s) responsable(s) de la actividad neurofarmacológica.

Por otra parte, al comparar la actividad ansiolítica de *Temstroemia pringlei* Standl. con la actividad plenamente demostrada de *Piper methysticum* (kava), se encuentra una diferencia significativa con respecto a la DE_{50} : la dosis para la flor de Tila es alrededor de 6 veces menor que la encontrada para kava (Gráfica 7).

De la misma manera el efecto máximo encontrado en ambos extractos es muy diferente. En el caso del extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. se encuentra una respuesta máxima de 2 levantamientos a una dosis de 1000 mg/Kg, mientras que en el caso del Kava-kava, la respuesta máxima fue de 17 levantamientos y corresponde a una dosis de 300 mg/Kg.

El análisis anterior nos indica que el extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. es más potente y más eficaz como ansiolítico que el extracto estandarizado de *Piper methysticum* (Kava-kava).

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.

También es importante hacer notar que con el extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. no se presentaron efectos tóxicos agudos a ninguna de las dosis evaluadas, en tanto que el extracto estandarizado de Kava-kava mostró sedación, hipnosis e incluso convulsiones, a dosis mayores de 300 mg/Kg.

Toda la información anterior, nos indica que la flor de Tila es probablemente más efectiva y más segura que el Kava-kava, especie vegetal de referencia en el presente estudio y que por cierto es ampliamente comercializada en Europa.

Tomando en cuenta las observaciones mencionadas, es posible que nos encontremos ante un compuesto o una serie de compuestos con excelentes propiedades ansiolíticas y un importante potencial terapéutico capaz de competir en el mercado con otros preparados fitofarmacéuticos de consumo a nivel internacional como el Kava-kava, la valeriana, el lúpulo, la pasiflora, entre otras.

El extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl., de acuerdo a los resultados que se presentan, tiene el potencial de convertirse en una opción viable para el tratamiento de padecimientos neuropsiquiátricos como los trastornos de ansiedad. El extracto demostró tener la gran ventaja de reducir eficientemente la ansiedad sin producir sedación, relajación muscular ni incoordinación motora, siendo este un punto a favor para su eventual prescripción, incluso en aquellos pacientes que requieren un estado de alerta significativo para el desarrollo adecuado de sus actividades.

Este estudio constituye el primer reporte acerca de la actividad farmacológica de *Temstroemia pringlei* Standl., y los resultados son muy alentadores, por lo que se considera de particular importancia continuar el estudio y explotar todo el potencial farmacoterapéutico que esta especie medicinal mexicana ofrece.

CONCLUSIONES

El estudio realizado nos permite concluir que :

- ◆ El extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. posee actividad neurofarmacológica, caracterizada por un efecto depresor del sistema nervioso central
- ◆ El extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. tiene un importante efecto ansiolítico, que coincide con su uso en la medicina tradicional mexicana
- ◆ El extracto metanólico de *Temstroemia pringlei* Standl. tiene el potencial de representar una opción efectiva y segura para la farmacoterapia de trastornos de ansiedad

PERSPECTIVAS

A partir del conocimiento generado en este trabajo se propone continuar la investigación con los siguientes objetivos :

- ♦ Realizar el fraccionamiento secundario de la fracción acuosa del extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei* Standl.
- ♦ Evaluar en ratones el efecto ansiolítico de las fracciones secundarias obtenidas
- ♦ Aislar y caracterizar el (los) compuesto(s) responsable(s) de la actividad neurofarmacológica de *Ternstroemia pringlei* Standl.
- ♦ Realizar los estudios pertinentes para elucidar el posible mecanismo de acción de el (los) compuesto(s) responsable(s) de la actividad neurofarmacológica de *Ternstroemia pringlei* Standl.
- ♦ Utilizar otros modelos clásicos de ansiedad para evaluar y caracterizar perfectamente el efecto ansiolítico encontrado
- ♦ Comparar la actividad encontrada con otros fármacos de referencia

BIBLIOGRAFÍA

- ◆ Al Said, M.D.; Tariq, M.; Al-Yahya, M.A.; Rafatullah, S.; Ginnawi, O. T.; Ageel, A.M. (1990). Studies on *Ruta chalepensis*, and ancient medicinal herb used in traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.* **28**(3): 305.
- ◆ Attele, A.S.; Wu, J.A.; Yuena, C.S. (1999). Ginseng pharmacology, multiple constituents and multiple actions. *Biochem Pharmacol.* **58**(11): 1685-93.
- ◆ Baldessarini, R. (2001). En: Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 10ª Ed. McGraw Hill Interamericana. U.S.A.
- ◆ Barnes, J.; Anderson, L.A.; Phillipson, J.D. (2001). St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J. Pharm. Pharmacol.* **53**(5): 583-600.
- ◆ Bloom, F. (2001). Neurotransmission and the central nervous system. En: Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 10ª Ed. McGraw Hill Interamericana. U.S.A.
- ◆ Bos, R.; Woerdenbag, H.; Van Putten, F.; Hendriks, H.; Sheffer, J.; (1998). Seasonal variation of the essential oil, valerenic acid and derivatives, and valepotriates in *Valeriana officinalis*. *Planta Med.* **64**(2): 143-7.
- ◆ Brawman-Mintzer, O. (2001). Pharmacologic treatment of generalized anxiety disorder. *Psy Clin N Am.* **24**(1): 119-37.
- ◆ Brinkworth, R.I.; Lloyd, E.J.; Andrews, P.R. (1988). Brain chemistry and central nervous system drugs. *Natural Products Reports.* 363-386.

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.

- ◆ Cerrato, P. (1998). Natural Tranquilizers?. *RN*. **61** (12) : 61 – 62.
 - ◆ Clement Y.; Chapouthier, G. (1998). Biological bases of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. **22**(5):623-33, Sep.
 - ◆ Diagnostic and Statistical Manual, D.S.M. IV. (1994). *Psychiatrics American Association*. U.S.A.
 - ◆ Di Carlo, G.; Borrelli, F.; Izzo, A.; Ernst, E. (2001). St. John´s wort: prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol. Sci*. **22**(6):292-7.
 - ◆ Dichter, M.A. (1999). Enfermedades neurológicas. En : Harrison: Principios de Medicina Interna. 15ª Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. España.
 - ◆ Duke, J.A. (1985). Handbook of medicinal herbs. CRC Press. U.S.A.
 - ◆ Engelborghs, S., D'Hooge, R., De Deyn, P.P. (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Act Neurol Belg*. **100**(4):201-13.
 - ◆ Estrada, E. (1996). Plantas Medicinales de México: Introducción a su estudio. Universidad Autónoma de Chapingo. México.
 - ◆ Fawcett, D. (1995). Tratado de Histología. 12ª Ed. Editorial Interamericana McGraw-Hill. México.
 - ◆ Feely, M. (1999). Fortnightly review: Drug treatment of epilepsy. *BMJ*. **318**(7176): 106-9.
 - ◆ Feldman, R.; Meyer, J.; Quenzer, L. (2000). Principles of Neuropsychopharmacology. U.S.A.
-

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.

- ◆ Fernández, L.; Mas, R.; Pérez Saad, H.; Biscay, R.; Balan, L. (1989). Evaluación preliminar de los efectos neurofarmacológicos de *Justicia pectoralis*. *Rev. Cub. Farm.* **23**(12): 161-6.
 - ◆ Frei, B.; Baltisberger, M.; Sticher, O.; Heinrich, M. (1998). Medical ethnobotany of the zapotecs of the isthmus-sierra (Oaxaca, Mexico): documentation and assessment of indigenous uses. *J. Ethnopharmacol.* **62**(1): 149-165.
 - ◆ Gale, C., Oakley-Browne, M. (2000). Anxiety disorder. *BMJ.* **321**(7270):1204-7.
 - ◆ Ganong, W.F. (1995). Review of Medical Physiology. 17th Edition. U.S.A.
 - ◆ Gilani, A.H.; Aziz, N.; Khan, M.A., Shaheen, F.; Jabeen, Q. (2000). Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *Lavandula stoechas*. *J. Ethnopharmacol.* **71**, 161-7.
 - ◆ Gillin, J.C.; Byerly, W.F. (1990). The diagnosis and management of sleep disorders. *N. Engl. J. Med.* **322**:239.
 - ◆ González-Trujano, M.E.; Navarrete, A.; Reyes, B.; Hong, E. (1998). Some pharmacological effects of the ethanol extracts of leaves of *Annona diversifolia* on the central nervous system in mice. *Phytother Res.* **12**, 600-602.
 - ◆ González-Trujano, M.E.; Navarrete, A.; Reyes, B.; Hong, E. (2001). Anticonvulsant properties and bio-guided isolation of palmitone from leaves of *Annona diversifolia*. *Planta Med.* **67**:136-141.
 - ◆ Greeson, J.M., Sanford, B.; Monti, D.A. (2001). St. John's wort (*Hypericum perforatum*): A review. *Psychopharmacol.* **153**(4): 402-14.
-

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

- ◆ Guyton, A. (1996). Textbook of medical physiology. 9th Ed. W.B. Saunders Company. U.S.A.
 - ◆ Hendriks, H.; Bos, R.; Woerdenbag, H.; Koster, A. (1985). Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse. *Planta Med.* 51, 28 – 31.
 - ◆ Hiller, K.; Zetler, G. (1996). Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valeriana officinalis* L.: behavioral and anticonvulsant properties. *Phytother. Res.* 10, 145-151.
 - ◆ Joseph, H.; Gleye, J.; Moulis, C. (1988). Justicidin B, a cytotoxic principle from *Justicia pectoralis*. *J. Nat. Prod.* 51(3): 599-600.
 - ◆ Judd, L.; Britton, K.; Braff, D. (1999). Trastornos neurológicos. En : Harrison: Principios de Medicina Interna. 15^a Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. España.
 - ◆ Kaplan, H. (1995). Modern synopsis of comprehensive textbook of psychiatry. 5th Ed. Williams & Wilkins. U.S.A.
 - ◆ Kupfer, D.J. (1999). Pathophysiology and management of insomnia during depression. *Ann Clin Psych.* 11(4):267-76.
 - ◆ Lader, M.H. Therapeutic focus. (1990). Management of insomnia. *Brit J Clin Pract.* 44(4):125-30.
 - ◆ Lawrence. (1990). The Lawrence review of natural products. Sep. pp. 3.
 - ◆ Lawrence. (1996). The Lawrence review of natural products. Dec. pp.
-

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

- ◆ Leaman, T. (1999). Anxiety Disorders. *Primary Care*. **26** (2): 197 – 210.
 - ◆ López-Luengo, M.T. (1999). El insomnio. Plantas medicinales con efecto sedante. *Fitoterapia*. **131**(3): 91-5.
 - ◆ Lozoya, X.; Aguilar, A.; Camacho, J.R. (1987). Encuesta sobre el uso actual de plantas en la medicina tradicional mexicana. *Rev. Med*. **25**, 283-5.
 - ◆ Majeroni, B.A.; Hess, A. (1998). The pharmacologic treatment of depression. *The Journal of the American Board of Family Practice*. **11**(2):127-139.
 - ◆ Marieh, E. N. (2000). Human Anatomy and Physiology. 5th Edition. Addison-Wesley. U.S.A.
 - ◆ Martínez, M. (1987). Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Fondo de Cultura Económica. México.
 - ◆ Maubach, K.A., Rupniak, N.M., Kramer, M.S., Hill, R.G. (1999). Novel strategies for pharmacotherapy of depression. *Curr Opin Chem Biol*. **3**(4):481-8.
 - ◆ McKenna, D.J.; Jones, K.; Hugues, K. (2001). Efficacy, safety and use of *Ginkgo biloba* in clinical and preclinical applications. *Alt. Ther. Health. Med*. **7**(5): 70-86, 88-90.
 - ◆ Mendelson, W.B. (1993). Insomnia and related sleep disorders. *Psych Clin N Am*. **16**(4):841-51.
 - ◆ Minneman, K.P. (1994). Pharmacological organization of CNS. En: Brody, T. Human Pharmacology: Molecular to clinical. 2nd Ed. Mosby. U.S.A.
-

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Temstroemia pringlei* Standl.

- ◆ Merck, El Manual de Diagnóstico y Tratamiento. (1999). 10ª Ed. Ediciones Harcourt. Merck & Co., Inc. España.
 - ◆ Molina, M.; Contreras C.M.; Téllez-Alcántara P.; Rodríguez, F. (1999). Sedative actions of *Temstroemia sylvatica* in the male rat. *Phytomed.* 6(2): 115-8.
 - ◆ Moller, H.J. (1999). Effectiveness and safety of benzodiazepines. *J Clin Psychopharm.* 19(6 Suppl 2):2S-11S.
 - ◆ Nadkarni, K.M. (1982). Indian Materia Medica. 3rd Ed.
 - ◆ Nicoll, R. (2001). Introduction to the pharmacology of central nervous system drugs. En: Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology. 7a Ed. U.S.A.
 - ◆ Ninan, P.T. (1999). The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psych.* 60 Suppl 22:12-7.
 - ◆ Pepping, J. (1999). Kava-kava: *Piper methysticum*. *Am. J. Health S. Pharm.* 56(10): 957-960.
 - ◆ Pittler, M.H., Ernst, E. (2000). Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 20, 84-9.
 - ◆ Potler, W., Hollister, L. (2001). En: Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology. 7a Ed. Appleton & Lange. U.S.A.
 - ◆ Ressler K.J.; Nemeroff C.B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression & Anxiety.* 12 Suppl 1:2-19.
-

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

- ◆ Roig, J.T. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas. Tomo II. 2ª Ed. Editorial Científico-Técnica. Cuba, 1988.
 - ◆ Roth, T. (1990). Symposium on insomnia. *Am. J. Med.* **88** (Suppl 3a): 43.
 - ◆ Rupperecht, J.K; Hui, Y.; McLaughlin, L.J. (1990). Annonaceous acetogenins: a review. *J. Nat. Prod.* **240**:1328-31.
 - ◆ Sala, A.; Vallés, J. (1993). Fitoterapia sedante. *El farmacéutico.* **131**, 53-7.
 - ◆ Sánchez, S. F. La flora del valle de México. Editorial Herrero. México, 1980.
 - ◆ Speroni, E.; Mingheft, A. (1988). Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta Med.* **54**, 488-491.
 - ◆ Spielman AJ. Nunes J. Glovinsky PB. (1996). Insomnia. *Neurologic Clinics.* **14**(3):513-43.
 - ◆ Sramek, J.J.; Transman, M.; Suri, A.; et al. (1996). Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry.* **57**: 287-1.
 - ◆ Stein DJ. Stahl S. (2000). Serotonin and anxiety: current models. *Intern Clin Psychopharm.* **15** Suppl 2:S1-6.
 - ◆ Sullivan, G.; Coplan J. (1998). Psychoneuroendocrinology of Anxiety Disorders. *Psy Clin N Am.* **21** (2).
 - ◆ Tallarida, R. J. Drug Synergism and Dose-Effect Data Analysis. Chapman & Hall/CRC Press. U.S.A. 2000.
-

Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metanólico
de *Ternstroemia pringlei* Standl.

- ◆ Tang, Y.; Lou, F.; Wang, J.; Li, Y.; Shuang, S. (2001). Coumaroyl flavonol glycosides from the leaves of *Ginkgo biloba*. *Phytochem.* **58**(8): 1251-6.
 - ◆ Tortoriello, J.; Lozoya, X. (1991). Effects of *Galphimia glauca* methanolic extract on neuropharmacological test. *Planta Med.* **58**(3): 234-236.
 - ◆ Tortoriello, J.; Romero, O. (1992). Plants used by mexican traditional medicine with presumable sedative properties: an ethnobotanical approach. *Arc. Med. Res.* **23**(3):111-116.
 - ◆ Tortoriello, J.; Ortega, A.; Herrera-Ruiz, M.; Trujillo, J.; Reyes-Vásquez, C. (1998). Galphimine B modifies electrical activity of ventral tegmental neurons in rats. *Planta Med.* **64**:291-292.
 - ◆ Tortoriello, J. (1999). Neurophytopharmaceuticals: A Review. En: Lozoya, X, Gómez E., Editores. Fitofármacos. Simposio IMSS-Farmasa-Swabe. México.
 - ◆ Treiman D.M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia.* **42**(3):8.
 - ◆ Trevor, A. y Way, W. (2001). En: Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology. 7a Ed. Appleton & Lange. U.S.A.
 - ◆ Weissman, M.M. (1987). Advances in psychiatric epidemiology: rates and risks for major depression. *Am J Public Health.* **77**:445-51.
 - ◆ Willis, J.C. (1960). A dictionary of the flowering plants and ferns. 7th Ed. Cambridge University Press.
 - ◆ Zisapel N. (1999). The use of melatonin for the treatment of insomnia. *Biological Signals & Receptors.* **8**(1-2):84-9.
-