



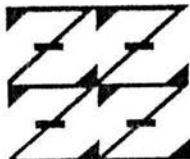
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

"ESTUDIO NEUROFARMACOLÓGICO DE *Galphimia
glauca* (OJO DE GALLINA)"

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
P A O L A V A N E S S A
Q U I R O G A O R T I Z

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO HUMANO ES JE
DE NUESTRA REFLEXION

MÉXICO, DF. 25 DE AGOSTO DEL 2004.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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	Q.F.I. Estela Valencia Plata
Vocal	Dr. Andrés Navarrete Castro
Secretario	M. en C. Valentín Islas Pérez
Suplente	Q:F:B: Leticia Huerta Flores
Suplente	M. en C. José Luis Trejo Miranda

Lugar donde se desarrollo el tema:

Laboratorio 126 del Departameto de Farmacología de la Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Director: **Dr. Andrés Navarrete Castro**

Sustentante: **Paola Vanessa Quiroga Ortiz.**



Estudio Neurofarmacológico de *Galphimia glauca*

Para la realización de este trabajo se contó con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, proyecto 41231 – M, la Dirección general de Asuntos del Personal Académico, proyecto PAPIIT 203902 y el programa de apoyo a la Investigación y el Posgrado de la Facultad de Química 639018

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM por ser la institución donde me forme profesionalmente, la cual fue mi tormento y mi bendición.

Al Dr. Andrés Navarrete Castro por su apoyo, su conocimiento y su comprensión, por ser una excelente persona.

Al bioterio del conjunto E de la Facultad de Química, por las facilidades brindadas en el manejo y distribución de animales en la parte experimental del proyecto.

A todos y cada uno de mis compañeros del laboratorio L-126, a todos aquellos que en algún momento me tendieron la mano, **gracias** por su amistad.

DEDICATORIAS

A DIOS por brindarme la vida, la familia y amigos que tengo, por ser mi sostén cada día.

A mi familia por que sin ellos mi crecimiento no sería completo, por su amor, apoyo, esfuerzos y sacrificios. Por que ustedes representan el tesoro máspreciado que puedo tener.

A ti, por tú apoyo, confianza y amor, por supuesto por tu colaboración en esta tesis.

Estudio Neurofarmacológico de *Galphimia glauca*

INDICE

RESUMEN	i
LISTA DE CUADROS	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
INTRODUCCIÓN	1
I. FUNDAMENTO TEORICO	2
1.1 PADECIMIENTOS MÁS FRECUENTES DEL SNC.....	2
1.1.1 Insomnio.....	2
1.1.2 Ansiedad.....	3
1.1.2.1 Trastorno de ansiedad generalizada.....	5
1.1.2.2 Fobias.....	6
1.1.2.3 Trastorno de pánico.....	7
1.1.2.4 Trastorno obsesivo-compulsivo.....	7
1.1.2.5 Trastorno de estrés postraumático.....	8
1.1.3 Tratamiento.....	8
1.1.3.1 Sedación.....	8
1.2 CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS CON ACCIÓN SOBRE EL SNC (PSICOTROPOS).....	9
1.2.1 Fármacos ansiolíticos.....	12
1.2.2 Benzodiazepinas.....	13
1.2.3 Agonistas del receptor 5-HT _{1A}	14
1.2.4 Ansiolíticos bloqueadores del sistema autónomo.....	14
1.3 MEDIADORES DEL SNC.....	15

Estudio Neurofarmacológico de *Galphimia glauca*

1.3.1 Sistema GABA (ácido gamma-aminobutírico).....	15
1.3.2 Sistema dopaminérgico.....	17
1.3.3 Sistema serotoninérgico.....	20
1.3.4 Otros mediadores del SNC (Purinas).....	22
1.3.4.1 Adenosina.....	23
1.4 PLANTAS CON ACTIVIDAD SOBRE EL SNC.....	24
1.4.1 Almizcle.....	24
1.4.2 Amapola.....	25
1.4.3 Carpintera.....	26
1.4.4 Chamomila.....	27
1.4.5 Ginkgo.....	28
1.4.6 Ginseng.....	28
1.4.7 Kava – kava.....	29
1.4.8 Marihuana.....	30
1.4.9 Nuez moscada.....	31
1.4.10 Pasiflora.....	31
1.4.11 Ruda.....	32
1.4.12 Valeriana.....	33
1.5 GENERALIDADES DE <i>Galphimia glauca</i>	34
1.5.1 Descripción.....	34
1.5.2 Usos tradicionales.....	35
1.5.3 Antecedentes.....	36
1.5.3.1 Composición química.....	36
1.5.3.2 Actividad Biológica.....	38

II. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	39
III. HIPOTESIS	40
IV. OBJETIVOS	41
3.1 Objetivo general.....	41
3.2 Objetivos particulares.....	41
V. MATERIAL Y MÉTODO	42
5.1 Material vegetal y extracción.....	42
5.2 Animales.....	42
5.3 Fármacos.....	43
5.3.1 Extractos.....	43
5.3.2 Pentobarbital.....	43
5.3.3 Cafeína.....	43
5.4 Pruebas de acción biológica.....	44
5.4.1 Efecto sobre la coordinación motora (Rotarod).....	44
5.4.2 Efecto sobre la relajación muscular (Miorelajación).....	45
5.4.3 Prueba del efecto hipnótico del pentobarbital.....	47
5.4.4 Prueba de exploración.....	47
5.4.5 Determinación de la toxicidad (DL ₅₀) del extracto acuoso de <i>Galphimia glauca</i>	49
5.4.5.1 Método de estimación de la toxicidad (DL ₅₀) para compuestos desconocidos.....	49
VI. RESULTADOS	50
VII. DISCUSIÓN	69
VIII. CONCLUSIONES	70
IX. PERSPECTIVAS	71
X. REFERENCIAS	72

RESUMEN

La *Galphimia glauca* Cav. (Malpighiaceae) conocida comúnmente como "ojo de gallina" ó "calderona amarilla", es ampliamente distribuida en América Latina. La planta es usada en la medicina tradicional mexicana, para aliviar dolores cardíacos, para calmar los nervios, en el tratamiento de disentería, gastroenteritis, malaria y como sedante en el tratamiento de desordenes mentales.

Se evaluaron los extractos hexánico, metanólico y acuoso de la planta. El extracto que presentó el mayor efecto sedante fue el extracto acuoso y los tres extractos presentan un efecto miorrelajante.

El extracto acuoso provocó la muerte de los animales ($DL_{50} = 227$ mg/Kg i.p.).

De acuerdo a los resultados el uso de esta planta debe ser con precaución.

LISTA DE CUADROS.

Cuadro 1. Actividad estudiada en <i>Galphimia glauca</i>	38
Cuadro 2. Estimación de la DL ₅₀ por la técnica de Lorke, (1983).....	49
Cuadro 3. Valores de la DE ₅₀ ± EEM (mg/Kg) del efecto sedante de los extractos.....	50
Cuadro 4. Estimación de la toxicidad (DL ₅₀) del extracto acuoso de <i>G. glauca</i>	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fotografía de la flor de <i>Galphimia glauca</i>	34
Figura 2. Rotarod. Actividad sobre la coordinación motora.....	45
Figura 3. Aparato de Miorrelajación. Efecto sobre la relajación muscular.....	46
Figura 4. Prueba de exploración.....	48
Figura 5. Dosis respuesta gradual del extracto hexánico de <i>Galphimia glauca</i>	51
Figura 6. Dosis respuesta gradual del extracto metanólico de <i>Galphimia glauca</i>	52
Figura 7. Dosis respuesta gradual del extracto acuoso de <i>Galphimia glauca</i>	53
Figura 8. Efecto del extracto acuoso de <i>Galphimia glauca</i> sobre la coordinación motora en la prueba de Rotarod.....	56
Figura 9. Efecto del extracto hexánico de <i>Galphimia glauca</i> sobre la coordinación motora en la prueba de Rotarod.....	57

Figura 10.	Efecto del extracto metanólico de <i>Galphimia glauca</i> sobre la coordinación motora en la prueba de Rotarod.....	58
Figura 11.	Efecto miorrelajante del extracto acuoso de <i>Galphimia glauca</i> en la prueba de Tracción.....	60
Figura 12.	Efecto miorrelajante del extracto hexánico de <i>Galphimia glauca</i> en la prueba de Tracción.....	61
Figura 13.	Efecto miorrelajante del extracto metanólico de <i>Galphimia glauca</i> en la prueba de Tracción.....	62
Figura 14.	Efecto de la coadministración del extracto acuoso de <i>Galphimia glauca</i> y pentobarbital en la prueba del Efecto hipnótico del pentobarbital (duración del efecto).....	64
Figura 15.	Efecto de la coadministración del extracto acuoso de <i>Galphimia glauca</i> y pentobarbital en la prueba del Efecto hipnótico del pentobarbital (tiempo de latencia).....	65
Figura 16.	Efecto del extracto acuoso en presencia y ausencia de Cafeína.	68

INTRODUCCION

La *Galphimia glauca* Cav. (Malpighiaceae) es un arbusto usado en la medicina tradicional mexicana para tratar desordenes mentales y epilepsia, entre otros. De acuerdo con las investigaciones etnobotánicas, las partes aéreas de *G. glauca* son colectadas por los curanderos locales, para preparar una decocción a la que se le atribuyen propiedades sedantes con una administración oral para pacientes que sufren de ansiedad ó de nervios excitados.

De esta especie medicinal se ha aislado al triterpeno Galfimina B como el compuesto responsable de la actividad sedante y anticonvulsivante. Sin embargo, no se conoce el perfil neurofarmacológico tanto de la planta como del compuesto mismo. En este trabajo se realizó el estudio de diferentes extractos de esta planta medicinal con el propósito de conocer sus efectos neurofarmacológicos utilizándose diferentes modelos experimentales en animales de laboratorio.

I. FUNDAMENTO TEÓRICO

1.1 PADECIMIENTOS MÁS FRECUENTES DEL SNC.

A continuación se describen algunos aspectos generales de los trastornos ó padecimientos más comunes del sistema nervioso central, entre los cuales se encuentran ansiedad e insomnio.

1.1.1 Insomnio

El insomnio se caracteriza por la existencia de trastornos nocturnos, que incluyen una latencia prolongada para el comienzo del sueño, una disminución de su duración y numerosos despertares.

Los trastornos del sueño se caracterizan globalmente por la dificultad para el inicio y el mantenimiento del sueño, e incluyen:

- Disomnias.

Dentro de las cuales se incluyen los trastornos intrínsecos del sueño (insomnio psicofisiológico e idiomático), los trastornos extrínsecos del sueño (dependencia de alcohol etílico, de psicoestimulantes y a los alucinógenos) y las alteraciones del sueño relacionadas con el ritmo circadiano (viajes a través de varios husos horarios o jet lag y cambio frecuente en el turno de trabajo).

- Parasomnias, (sonambulismo, somniloquia y terrores nocturnos).

- Trastornos del sueño asociados a afecciones psiquiátricas, (esquizofrenia, depresión mayor, distimia depresiva, ansiedad crónica generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y síndrome de estrés postraumático).
- Trastornos del sueño vinculados a afecciones neurológicas, (enfermedades cerebrales degenerativas, demencia, epilepsia de aparición durante el sueño y cefalea nocturna).

1.1.2 Ansiedad

La ansiedad se inserta como síntoma principal en una gran variedad de cuadros patológicos psiquiátricos. En realidad, esta es una emoción humana universal, aliado cercano del miedo. Los trastornos por ansiedad no psicótica incluyen: ansiedad generalizada, fobias, pánico, trastornos obsesivo-compulsivos y estrés postraumático. (Flórez, 1999).

La ansiedad puede ser una función normal y un trastorno psiquiátrico, dependiendo de su intensidad y su repercusión sobre la actividad de la persona.

En términos patológicos, la ansiedad puede describirse como la vivencia de un sentimiento de amenaza, de expectación tensa ante el futuro y de alteración del equilibrio psicosomático en ausencia de un peligro real. En ella coexisten, en proporción diversa, varios componentes:

a) un sentimiento penetrante de aprensión, temor o angustia, frente a algo que se valora como amenazante;

b) un estado de irritabilidad que puede llegar a la pérdida de la capacidad de concentración, y

c) un conjunto de síntomas somáticos variables: sudoración, palpitations, opresión precordial, fatiga, micciones frecuentes, cefalea, mialgias, insomnio, molestias digestivas, etc.

Los neurotransmisores más comúnmente implicados en la etiología de todos los trastornos de ansiedad son el GABA y la 5-HT (Page et al., 1998).

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Regula la transmisión nerviosa de aproximadamente un tercio de los impulsos cerebrales, entre ellos sistemas como el adrenérgico o el serotoninérgico que, están implicados en la base neurobiológica de los trastornos por ansiedad.

El sistema noradrenérgico se comporta como un sistema de alerta general y de alarma, y su activación promovería un incremento del estado vigilante y de atención.

En los estados de ansiedad y particularmente en los trastornos de pánico, existe un exceso paroxístico de liberación de noradrenalina debido a una disfunción en los receptores α_2 - adrenérgicos inhibidores.

El sistema serotoninérgico proviene de los núcleos del rafe del tronco del encéfalo. En general la reducción de la transmisión serotoninérgica mediante maniobras farmacológicas muy variadas (bloqueo de receptores, lesiones, toxinas, depleción de 5-HT e inhibición de la síntesis) origina efectos ansiolíticos (Flórez, 1999).

1.1.2.1 Trastorno de ansiedad generalizada

Las personas que sufren de trastorno de ansiedad generalizada presentan ansiedad y preocupación excesivas sobre eventos o actividades cotidianas. Asimismo, la ansiedad que se presenta con este trastorno es difícil de controlar y causa complicaciones notables en situaciones sociales y de trabajo.

Los síntomas físicos del trastorno incluyen tensión nerviosa, fatiga, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y problemas para dormir.

1.1.2.2 Fobias

Se definen como el miedo exagerado, involuntario e irracional a situaciones o cosas en particular. Generalmente, las fobias se dividen en tres tipos.

- **Fobia específica (o simple)**

Esta fobia es provocada por un objeto o una situación específica como a volar, a las alturas, agujas o serpientes.

- **Fobia social (trastorno de ansiedad social)**

Esta fobia en particular se limita específicamente a situaciones sociales. Se caracteriza por un miedo extremo a encontrarse o conocer nuevas personas o de ser avergonzado, humillado o juzgado por los demás.

- **Agorafobia**

Las personas que sufren de agorafobia sienten un miedo intenso de quedar atrapados en lugares y situaciones, de no encontrar ayuda si tienen un ataque de ansiedad o pánico. Los miedos de las personas que sufren este tipo de fobia frecuentemente se relacionan con estar solo en un lugar abierto o en medio de una multitud.

1.1.2.3 Trastorno de pánico

Las personas que sufren del trastorno de pánico tienen ataques de pánico recurrentes e inesperados episodios de miedo e incomodidad extrema que comienzan en forma abrupta y aumentan rápidamente hasta llegar a un pico, normalmente en diez minutos. Los ataques de pánico están caracterizados por síntomas físicos como palpitaciones, sudor, temblores, falta de aire, sensación de ahogo, dolor de pecho, náusea, mareo, desorientación, miedo, adormecimiento, escalofrío y sofocación. Asimismo, los ataques de pánico normalmente vienen acompañados de una sensación de peligro inminente y del fuerte deseo de escapar. Los ataques pueden ser provocados por eventos desencadenantes específicos o pueden surgir "de la nada".

1.1.2.4 Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo es un trastorno de ansiedad caracterizado por pensamientos o imágenes persistentes, inadecuados (obsesiones) y comportamientos repetitivos que la persona siente necesidad de hacer (compulsiones).

1.1.2.5 Trastorno de estrés postraumático

Cuando una persona es testigo o sufre de un evento violento o trágico que causan sentimientos de miedo, impotencia y horror intensos, en ocasiones esa persona puede sufrir del trastorno de estrés postraumático.

1.1.3 Tratamiento

1.1.3.1 Sedación

La sedación se refiere a cualquier variedad de efectos tranquilizantes o de depresión del sistema nervioso, determinados en forma subjetiva por el individuo o por la observación del comportamiento o la conducta (Smith y Reynard A. M., 1993).

La actividad de las drogas sedantes es disminuir, moderar las emociones y calmar a la persona, mientras que una droga hipnótica produce somnolencia y facilita el comienzo y mantenimiento de un estado de sueño semejante al sueño natural con lo que la persona que la usa pueda despertar fácilmente (Hardman y Limbird L.E., 2001).

Los fármacos utilizados para este padecimiento son aquellos conocidos como sedantes ansiolíticos (hipnóticos, sedantes, tranquilizantes menores). Son drogas que producen sueño y reducen la ansiedad (Rang et al., 1995).

Los términos sedación y sedante no tienen definiciones o significado operativos precisos, en general se refiere a las acciones de las benzodiacepinas de alivio de la ansiedad (Smith y Reynard A. M., 1993).

1.2 CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS CON ACCIÓN SOBRE EL SNC (PSICOTROPOS)

El término psicosis se refiere a un grupo de trastornos mentales, considerados de origen endógeno (representan una disfunción inherente del cerebro); estos trastornos son diferentes a la neurosis, tipificada por estados de ansiedad, fobias, etc., que se consideran una reacción anómala a las circunstancias externas. Aunque todavía útil, esta distinción no es exacta. Así muchos pacientes, que se quejan de ansiedad, también muestran rasgos de depresión, y los esquizofrénicos, frecuentemente parecen deprimidos o ansiosos, además de mostrar las características de la esquizofrenia. Por lo tanto, el uso de fármacos en enfermedades psiquiátricas a menudo ignora las fronteras convencionales de los grupos terapéuticos específicos.

Los psicotropos se definen como los fármacos que afectan al humor y al comportamiento. Dado que estas funciones son sumamente complejas, la clasificación de los efectos farmacológicos está lejos de ser

sencilla, y no se ha encontrado ninguna base satisfactoria para una clasificación única.

La siguiente clasificación esta basada en las sugerencias que la OMS realizó en 1967.

•Ansiolíticos y sedantes

Sinónimos: hipnóticos, sedantes, tranquilizantes menores.

Definición: fármacos que inducen el sueño y reducen la ansiedad.

Ejemplos: barbitúricos, benzodiazepinas, etanol.

•Antipsicóticos

Sinónimos: neurolépticos, antiesquizofrénicos, tranquilizantes mayores.

Definición: fármacos que son eficaces para controlar los síntomas de la enfermedad esquizofrénica.

Ejemplos: clozapina, clorpromazina, haloperidol.

•Fármacos antidepresivos

Sinónimos: timolépticos.

Definición: fármacos que alivian los síntomas de la enfermedad depresiva.

Ejemplos: inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos.

•Estimulantes psicomotores

Sinónimos: psicoestimulantes.

Definición: fármacos que producen insomnio y euforia.

Ejemplos: anfetaminas, cocaína y cafeína.

•Fármacos psicotomiméticos

Sinónimos: alucinógenos, psicodislépticos.

Definición: fármacos que producen un trastorno de la percepción (en especial alucinaciones visuales) y del comportamiento, de manera que no pueden caracterizarse simplemente como efectos sedantes o estimulantes.

Ejemplos: dietilamida del ácido lisérgico (LSD), mescalina y fenciclidina.

•Estimulantes cognitivos

Sinónimos: nootrópicos

Definición: fármacos que mejoran la memoria y la función cognitiva.

Ejemplos: tacrina, donezepil, pirazetam (Rang et al., 1995).

1.2.1 Fármacos ansiolíticos

Los fármacos que mejoran la ansiedad generalmente producen cierto grado de sedación y somnolencia, lo cual es uno de los inconvenientes principales de uso clínico de los ansiolíticos. A dosis elevadas, todos estos fármacos producen inconciencia y, en algunos casos, muerte por depresión respiratoria y cardiovascular (Rang et al., 2002).

Desde un punto de vista funcional los ansiolíticos se clasificaron de la siguiente manera:

a) Los que producen, además, un efecto sedante-hipnótico: benzodiacepinas, barbitúricos y meprobamato.

b) Los agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A}: las azaspirodecanodionas, buspirona, ipsapirona y gepirona.

c) Los que producen, además, un bloqueo de algún componente vegetativo: antihistamínicos, neurolépticos, antidepresivos y bloqueantes β -adrenérgicos (Flórez, 1999).

1.2.2 Benzodiazepinas

Los efectos más importantes de las benzodiazepinas son sobre el SNC y consisten en:

- reducción de la ansiedad y agresividad.
- sedación e inducción de sueño
- reducción de tono muscular y coordinación
- efecto anticonvulsivante

Las benzodiazepinas disminuyen el tiempo que toma empezar a dormir, e incrementa la duración del sueño.

Acción ansiolítica; en personas sanas y a dosis terapéuticas, no alteran la realización de ejercicios físicos o mentales, pero a dosis mayores y en función del ambiente y del producto empleado causan sopor, letargia, sueño y debilidad muscular. En los pacientes con ansiedad, alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos: sudor, taquicardia, molestias digestivas, etc.

La principal ventaja clínica de las benzodiazepinas como ansiolíticos es la inmediatez de la respuesta. Aunque las benzodiazepinas son útiles en los estados de ansiedad generalizada, son mucho menos eficaces en los trastornos de pánico y completamente ineficaces en los trastornos fóbicos, así como en la ansiedad de tipo no neurótico (depresión y esquizofrenia).

En general los efectos sedantes de las benzodiazepinas parecen que van mano a mano con los efectos ansiolíticos, pero aún no es posible desarrollar un agente ansiolítico no sedante de esta clase (Rang et al., 2002).

1.2.3 Agonistas del receptor 5-HT_{1A} (Buspirona)

Estos fármacos no causan sedación, no alteran la memoria, ni provocan trastornos cognitivos o psicomotores. Su eficacia ansiolítica es similar a la de las benzodiazepinas, pero su principal inconveniente es la lentitud con que comienza su actividad terapéutica.

Su principal indicación terapéutica en este momento es el trastorno de ansiedad generalizado. También se ha confirmado su actividad antidepresiva independiente de su acción ansiolítica. (Flórez, 1999).

1.2.4 Ansiolíticos bloqueadores del sistema autónomo

- **Antidepresivos;** muestran eficacia ansiolítica en trastornos ansiosos cuyo síntoma principal consiste en ataque de pánico.

- **Antihistamínicos;** poseen cierta acción ansiolítica, aunque a dosis tan elevadas que producen intensa sedación.

- **Neurolépticos;** en dosis diarias bajas tienen propiedades ansiolíticas; sin embargo dados sus importantes efectos secundarios, debe restringirse su uso a los pacientes cuya ansiedad forma parte de un cuadro esquizofrénico.

- **Bloqueadores β -adrenérgicos;** son útiles para controlar las manifestaciones somáticas de carácter adrenérgico (palpitaciones, sudoración, temblor, etc.) propias de la ansiedad. Su acción se limita a suprimir las manifestaciones somáticas sin interferir en los mecanismos cerebrales de la ansiedad.

1.3 MEDIADORES DEL SNC

1.3.1 Sistema GABA (ácido gamma-aminobutírico)

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el prototipo de los aminoácidos que ejercen una poderosa función inhibitoria en el SNC. Se encuentra ampliamente extendido por todo el SNC, si bien de forma irregular, desde la corteza hasta la médula espinal.

Pueden distinguirse dos tipos de receptor GABAérgico: a) de largo alcance, característica de la corteza cerebelosa, globus pallidus, sustancia negra y núcleo reticular del tálamo, y b) de corto alcance, en forma de interneuronas de axón corto que actúan localmente sobre neuronas próximas. Ambos sistemas son inhibidores y controlan la actividad de sistemas excitadores de forma que el aumento o la reducción del tono GABAérgico se traduce, respectivamente, en una disminución o aumento de la actividad excitadora.

Podría decirse, dada la amplia distribución del sistema GABA, que cualquier función del SNC esta sometida a la actividad equilibradora y ajustable del sistema GABA.

Cabe destacar que el receptor GABA_A está asociado al canal de Cl⁻ y forma parte de un magno complejo que permite la acción alostérica de numerosos fármacos, mientras que el GABA_B esta asociado a proteínas G y, a través de ellas, a varios sistemas efectores.

La actividad funcional del sistema GABAérgico es enormemente amplia y variada como corresponde a su extraordinaria ubicuidad. Interviene en el control del movimiento, a través de las vías eferentes

GABAérgicas del sistema de ganglios basales. El control inhibitor generalizado evita o reprime la hiperactividad focal; de ahí su papel en la patogenia y control de las epilepsias. Es responsable de múltiples acciones inhibitoras circunscritas que pueden tener que ver con reducciones de función (memoria, transmisión dolorosa y tono muscular). El incremento de la actividad GABAérgica conseguido mediante fármacos explica la acción hipnótica, ansiolítica y amnésica, así como la de algunos anestésicos generales, fármacos antiespásticos y antiepilépticos.

1.3.2 Sistema dopaminérgico

La dopamina es un neurotransmisor y el precursor de la noradrenalina.

Las neuronas dopaminérgicas forman tres sistemas principales. Aproximadamente, el 75% de la dopamina en el cerebro se encuentra en la vía nigrostriada, con los cuerpos celulares en la sustancia negra y los axones terminando en el cuerpo estriado. El segundo sistema importante es la vía mesolímbica/mesocortical, cuyos cuerpos celulares se disponen en grupos en el mesencéfalo. Finalmente, el sistema tuberohipofisario es un grupo de neuronas cortas que van desde el núcleo arcuato del hipotálamo a la eminencia media y la glándula hipófisis (Rang et al., 2002).

Los sistemas dopaminérgicos cerebrales están íntimamente relacionados con procesos en los que el movimiento y la ejecución de tareas constituyen un elemento clave. En primer lugar, el sistema nigrostriado, es esencial en la especie humana para que el movimiento sea realizado de forma armoniosa y obedezca a las órdenes voluntarias del individuo de acuerdo con patrones motóricos bien establecidos.

El sistema mesolímbico/mesocortical interviene abundantemente en todos aquellos procesos en que la motivación forma parte esencial de la conducta, sea esta fisiológica para atender a las necesidades elementales del individuo y de la especie o patológica creada por la hiperestimulación del sistema. Estos probablemente contribuyen a mantener la atención, la ideación, la evaluación correcta de la realidad, la motivación, el control del pensamiento, la conducta social de apego y demás funciones que se encuentran alteradas en la esquizofrenia y demás situaciones patológicas (Flórez, 1999).

Receptores de dopamina

Los receptores de dopamina están formados por dos familias de receptores: los receptores D₁ y los D₅, que incrementan los niveles del AMPc y los receptores D₂, D₃ y D₄, que disminuyen los niveles de AMPc.

Todos pertenecen a la familia de los receptores transmembranales acoplados a proteína G.

Los receptores de dopamina relacionados con las acciones de los fármacos antipsicóticos pertenecen principalmente a la familia D₂. En la hipófisis anterior, donde los receptores D₂ producen inhibición de la secreción de prolactina, el mecanismo celular incluye la inhibición de la movilización de calcio y la apertura de los canales de potasio, así como otros efectos de los canales iónicos.

La dopamina, al igual que muchos otros neurotransmisores y neuromoduladores, actúa tanto a nivel presináptico como postsináptico.

Probablemente, los antipsicóticos deban sus efectos terapéuticos principalmente al bloqueo de los receptores D₂, tales efectos antipsicóticos requieren el bloqueo del 80% de los receptores D₂.

Se ha observado que todos los fármacos antipsicóticos aumentan la producción de dopamina en regiones que contienen terminaciones nerviosas dopaminérgicas, esto se detecta mediante un aumento en la actividad de la tirosina hidroxilasa y un aumento en la concentración de los metabolitos de la dopamina, ácido homovanílico y DOPAC (Rang et al., 2002).

1.3.3 Sistema serotoninérgico

Los principales subtipos de receptores 5-HT (serotonina) con interés farmacológico son 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃.

Los receptores 5-HT₁ ejercen predominantemente efectos inhibidores. Los receptores 5-HT_{1A} se expresan como autoreceptores en las neuronas 5-HT de los núcleos del rafe y su efecto autoinhibidor tiende a limitar la velocidad de descarga de estas células. También se distribuyen ampliamente en la corteza y la amígdala, y se cree que son el objetivo principal de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión. Los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} se encuentran principalmente como receptores inhibidores presinápticos en los ganglios basales.

Los receptores 5-HT₂ ejercen un efecto excitatorio postsináptico, y abundan en la corteza y el hipocampo.

Los receptores 5-HT₃ se encuentran principalmente en el área postrema y en otras partes del tronco cerebral (Rang et al., 2002).

Dentro del SNC, los núcleos originarios de este sistema se encuentran en la región medial y paramedial, a lo largo del mesencéfalo,

la protuberancia y el bulbo, en los denominados núcleos del rafe (Flórez, 1999).

Con excepción del subtipo 5-HT₃, todos los demás receptores 5-HT están acoplados a proteínas G.

La estimulación de los subtipos de receptor 5-HT₁ esta asociada a la inhibición de la adenilciclasa, con la correspondiente reducción de AMPc. La activación del receptor 5-HT_{1A} también se ha asociado, en algunas circunstancias, al aumento de la permeabilidad para el K⁺ y la hiperpolarización resultante.

La disposición estructural del sistema serotoninérgico en el SNC cumple también a la perfección el papel asignado a un sistema de modulación difusa, ya que desde unos pocos núcleos situados en el rafe del tronco cerebral proyecta sus largas prolongaciones prácticamente hacia todas las estructuras del SNC, desde la corteza hasta la medula espinal.

La 5-HT actúa como neuroregulador de diversas funciones. Su actividad puede ser inmediata, de carácter fásico, en cuyo caso se comportaría como neurotransmisor clásico, pero también puede ejercer una acción moduladora, más mantenida, modificando la acción de otros transmisores. El sistema serotoninérgico, parece que esta implicado en las

siguientes funciones: control eferente de la sensibilidad dolorosa (5-HT₁); regulación del sueño, la posición y el tono postural (5-HT₁ y 5-HT₂); actividad de los ganglios basales (5-HT₁ y 5-HT₂); regulación de funciones vegetativas, como la presión arterial y la actividad respiratoria (5-HT₁); regulación endócrina, que comprende la secreción de ACTH, hormonas gonadotropas, hormona del crecimiento y prolactina (5-HT₁ y 5-HT₂), control del apetito (5-HT₂) y control central de la actividad emética (5-HT₃).

Está bien demostrada la participación de la 5-HT en el control de la ansiedad, especialmente mediante los receptores 5-HT_{1A} situados en diversas áreas de carácter límbico y, en mucha menor medida los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃.

1.3.4 Otros mediadores del SNC (Purinas)

Las purinas especialmente la adenosina y los nucleótidos como el ADP y el ATP, producen muchos efectos farmacológicos que no están directamente relacionados con su papel en el metabolismo energético.

Actualmente hay pruebas de que las purinas participan en muchos mecanismos fisiológicos, como la regulación del flujo coronario y el

funcionamiento del miocardio, la agregación plaquetaria y los neurotransmisores, tanto en el sistema nervioso central como el periférico.

1.3.4.1 Adenosina

Es probable que la adenosina actúe como transmisor y/o modulador en el SNC, así como en la periferia.

Los efectos de la adenosina están mediados por los receptores A_1 , A_2 y A_3 , todos ellos acoplados a proteína G y relacionados con la inhibición o la estimulación de la adenilato ciclasa.

La adenosina probablemente no es un transmisor verdadero; no sólo se libera de las neuronas, sino también de la glía y de otras células.

Los principales efectos de la adenosina y los receptores implicados son, entre otros:

Inhibición de la liberación de transmisores en muchas sinapsis periféricas y centrales (A_1). Generalmente en el sistema nervioso central la adenosina ejerce una acción depresora pre y postsináptica; esto reduce la actividad motora, deprime la respiración, induce al sueño y reduce la ansiedad.

El efecto global de la adenosina o de varios agonistas del receptor A_1 , es inhibidor y da lugar a efectos como somnolencia, incoordinación motora, analgesia y actividad anticonvulsivante. Las Xantinas, como cafeína, que son antagonistas de los receptores A_2 , producen excitabilidad y vigilancia. Se han desarrollado muchos agonistas sintéticos de la adenosina, ya que estos fármacos podrían ser útiles para tratar afecciones como epilepsia, dolor y trastornos del sueño.

1.4 PLANTAS CON ACTIVIDAD SOBRE SNC

A continuación se presenta una reseña de algunas plantas con actividad neurofarmacológica más relevantes.

1.4.1 Almizcle.

Nombre científico. Almizcle se refiere a *Moschus moschiferus* L., miembro de la familia Moschidae.

El uso del almizcle data más de 1300 años, cuando fue usado por gobernantes de la dinastía China. Consecuentemente, tiene una amplia tradición histórica en la hierba medicinal China. Hoy es usado como un componente en fragancias y como un fijador de perfumes (Lawrence, 1993).

El almizcle es reportado con actividad antiinflamatoria y antihistamínica, así como también por presentar actividad espasmódica, depresión del SNC, estimulante y actividad antibacteriana (Leung, 1980).

1.4.2 Amapola

Nombre científico. Aunque una variedad de miembros del género *Papaver* son llamados amapolas, *P. somniferum* L. y *P. bracteatum* Lindl. son importantes comercial y medicinalmente. Dicho género es de la familia Papaveraceae (Lawrence, 1990; Duke, 1973).

Farmacología; El uso de la amapola data de la época Mesopotámica, donde la planta se usó en la medicina y fue conocida como **hul gil** (la planta de la felicidad). A causa de la amplia distribución del opio de la amapola, su uso fue reconocido por diversas culturas. El opio fue usado en los Estados Unidos desde su nacimiento, en donde la morfina fue aislada a partir de opio crudo en 1803 y en 1874, la morfina junto con anhídrido acético se colocaron en ebullición para obtener diacetilmorfina (Heroína). Más tarde se observó que tenían un alto potencial de adicción (Hoffman, 1990). Los efectos farmacológicos de los alcaloides de la morfina difieren ampliamente. La codeína y Morfina son analgésicos sedantes y pueden

relajar al músculo liso, tienen utilidad en el tratamiento de diarrea y dolor abdominal (Lawrence, 1990).

La amapola mexicana (*Argemone mexicana*) L. ha sido asociado como algo venenoso, demostrando signos de sedación y contracción abdominal (Pahwa, 1989).

1.4.3 Carpintera

Nombre científico. ***Justicia pectoralis*** Jacq. de la familia Acanthaceae. También llamada tilo cubano o cerebral, 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 fotoquímico del extracto acuoso han sido identificados cumarinas, flavonoides, alcaloides indólicos y lignanos (justicidina B) (Joseph et al., 1988).

Farmacología; 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).

1.4.4 Chamomilla

Nombre científico. ***Matricaria chamomilla*** L. y ***Anthemis nobilis***, dos géneros de la familia Asteraceae (Lawrence, 1991).

M. Chamomilla es una planta anual y **Arnobilis** tiene un crecimiento lento y continuo. Las flores fragantes son colectadas y secadas para usarse como té y extractos. Conocida desde el tiempo de los romanos por sus propiedades medicinales.

Farmacología; La **M. chamomilla** contiene aceite esencial de α - bisabolol, compuesto de apigenina (flavonoide) y ácido angélico. El bisabolol ejerce numerosos efectos farmacológicos, como son antiespasmódicos, sedantes, antiinflamatorios y antipiréticos (Jakavlev et al., 1979). También inhibe el desarrollo de úlcera gástrica inducida por indometacina, stress y metanol (Szelenyi et al., 1979), así como, los flavonoides (crisina y apigenina) de esta planta presentan efecto ansiolítico (Palidani et al., 1999). En un estudio realizado para evaluar su efecto sedante, Chamomilla fue efectivo en un 83% induciendo sueño en humanos (Lucinda et al., 1991).

1.4.5 Ginkgo

Nombre científico. Ginkgo biloba, árbol perteneciente a la familia Ginkgoaceae, originario de la China cuyo tronco alcanza los 30 m, hojas de forma de abanico y fruto globoso. El ginkgo es el fitomedicamento más preescrito 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 fotoquímicos principales: flavonoides glicosídicos y lactosas terpénicas, ginkgólidos y bilobólidos, respectivamente (Tang et al., 2001).

Farmacología; Las investigaciones sobre el extracto estandarizado de ginkgo 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, el ginkgo está indicado en insuficiencia cerebro vascular, isquemia neuronal y embolia (McKena et al., 2001).

1.4.6 Ginseng

Nombre científico y botánico. Comúnmente Ginseng se refiere a ***Panax quinquefolium*** L. ó ***Panax ginseng*** C. A. Meyer, dos miembros

de la familia Araliácea. Los ginseng fueron clasificados como miembros del género *Aralia* en antiguos textos. Un número de especies de ginseng crecen alrededor del mundo y tanto, las raíces como rizomas de esta planta son usadas en la medicina tradicional (Lawrence, 1990).

Ginseng es una planta herbácea de raíces gruesas y aromáticas; tallos simples con hojas digitadas, con 5 hojuelas, las inferiores, pequeñas flores en umbela, pentámeras. Nativa de Canadá (Martínez, 1987).

Farmacología; Ginseng ejerce sus efectos cuando se administra oralmente. Estos efectos varían con la dosis, duración del tratamiento, etc. provoca depresión o estimulación del SNC; también presenta actividad analgésica y antiinflamatoria (Lucinda et al., 1998).

1.4.7 Kava-kava

Nombre científico. *Piper methisticum* Frost (Lawrence, 1996).

Kava-kava es el rizoma y raíz seca de *Piper methisticum*, un arbusto alto ampliamente cultivado en Oceanía; de la cual se prepara una bebida a partir del rizoma. Se conocen más de 20 variedades de la planta kava-kava. Las raíces pulverizadas son maceradas con agua; la extracción es a veces precipitada por machacado o masticación.

Farmacología. Los análisis han identificado a distintos grupos de hidropironas sustituidos (metisticina, kawaina y dihidrome) que poseen actividad sobre el SNC, así como relajación muscular y anestesia local. Otras propiedades farmacológicas sobre el SNC que posee es lo concerniente al sueño y la ansiedad (Pittler y Ernst, 2000).

1.4.8 Marihuana

Nombre científico. ***Cannabis sativa*** L., de la familia Cannabacea (Lawrence, 1997).

Es originaria de la India y el Medio Oriente, pero se cultiva en muchos otros lugares.

Farmacología; la marihuana se ha utilizado durante siglos para fines medicinales y distractivos, por su actividad analgésica, antiinflamatoria, hipnótica, sedante, cataléptica y alucinógena, sin embargo su uso es ilegal en la mayoría de los países, excepto para ciertos propósitos médicos y científicos (Wren, 1994). La marihuana también presenta efectos psicomotores sobre el SNC como es en coordinación motora y percepción visual (Lawrence, 1997).

1.4.9 Nuez moscada

Nombre científico. *Myristica fragrans* Houtt. Quien pertenece a la familia Myristicaceae.

El árbol de nuez moscada se encuentra siempre verde y crece aproximadamente 18.30 m, crece en la India, Ceilán, Malasia y Granada. Este árbol de lento crecimiento produce fruta llamada manzana de nuez cascada, la cual es similar en apariencia al árbol de durazno ó chabacano, es ampliamente empleada como condimento en la comida, sobre todo en la India.

Farmacología; Se utiliza en el tratamiento de enfermedades gástricas, reumatismo, diarrea y se usa como hipnótico y afrodisíaco (Lawrence, 1997). Los componentes (miristicina) de la nuez moscada tienen estructura similar al del alilbenceno que pueden ser responsables de la actividad sobre el SNC. La miristicina, elemicina, safrona o eugenol, se sugieren como agentes activos, individualmente o colectivamente incrementan significativamente la duración del sueño ligero y profundo en pollo (Sherry et al., 1982).

1.4.10 Pasiflora

Nombre científico. *Passiflora spp.* de la familia Passifloraceae.

También llamada flor de pasión, fue descubierta en 1569 por exploradores Españoles en Perú, quienes vieron a la flor como símbolo de la pasión de Cristo (Lawrence, 1989).

Farmacología; Extractos de *Pasiflora* tienen actividad compleja sobre el SNC, induce estimulación y depresión dosis-dependiente. Los efectos neurodepresores de los extractos son usados para el tratamiento de enfermedades de sueño. La actividad farmacológica de la pasiflora es atribuida principalmente a los alcaloides y flavonoides. El alcaloide Harmala tiene efecto espasmolítico sobre músculo liso, disminuye la presión sanguínea y dilata el vaso coronario (Speroni y Munghett, 1988).

1.4.11 Ruda

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

Farmacología; estudios sobre el extracto etanólico de ruda, indican una significativa actividad depresora del SNC, así como efectos analgésicos y antiinflamatorios (Al said et al., 1990).

1.4.12 Valeriana

Nombre científico. ***Valeriana edulis*** ((México), *Valeriana officinalis* (Europa) y *Valeriana wallichii* (Himalaya), de la familia Valerianaceae. Es una planta herbácea, perenne, de hojas compuestas con segmentos lanceolados (Sánchez, 1980).

Estudios fotoquímicos 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 estos últimos se consideran los principales principios activos (Bos et al., 1998).

Farmacología; El 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).

1.5 GENERALIDADES DE *Galphimia glauca*.

1.5.1 Descripción.



Figura 1. Fotografía de la flor de *Galphimia glauca*.

Nombre científico. *Galphimia glauca* Cav. (Marquéz, et al., 1999).

Nombre común. Ojo de gallina, Hierba del cuervo, Flor estrella, Hierba del desprecio, Calderona amarilla (Marquéz et al., 1999).

Familia. Malpíngiácea.

Características.

Pequeño arbusto tropical de 1 a 3 m de altura con hojas pequeñas aovadas verdes por el anverso y verde azulado por el reverso, sus flores son amarillas en forma de estrellas agrupadas en espigas terminales, su fruto son cápsulas pequeñas con semillas negras. Su crecimiento es lento y soporta los suelos secos y arenosos.

Localización.

Galphimia glauca es nativa de las áreas tropicales que se extienden desde México hasta Guatemala en América Central.

1.5.2 Usos tradicionales.

Se emplea para curar heridas y granos; como antirreumática y para después del parto; como sedante en trastornos mentales y epilepsia (Marquéz et al., 1999).

En la medicina tradicional mexicana es utilizada como un importante sedante, así como para el tratamiento de desordenes mentales y la epilepsia (Tortoriello y Ortega, 1993).

1.5.3 Antecedentes

1.5.3.1 Composición química.

Se han realizado pocos estudios de las sustancias que tienen interés farmacológico de estas especies. Griffiths reportó la presencia de ácido genticónico en esta planta (Nakanishi et al.) Incluyó esta especie botánica en un cernimiento para determinar su efecto como antimicrobiano y antitumoral y los efectos tóxicos de 89 especies de plantas Malayas y de Singapur en la que *G. glauca* no presentó efectos importantes. Dorsch et al., (1992) reportaron que el ácido gálico además del flavonoide quercetina, aislado de estas especies, poseen propiedades antiasmáticas. Tortoriello y Lozoya, usando diferentes modelos farmacológicos, confirmaron las propiedades sedantes y anticonvulsivantes del extracto metanólico de las partes aéreas de *G. glauca*. De este extracto metanólico, fue aislado un producto cristalino. Este compuesto fue nombrado como galfimina B, reportando su efecto como agente sedante y anticonvulsivante (Tortoriello y Ortega 1993).

Por otra parte las fracciones de n-BuOH y CHCl₃ obtenidas de la *G. glauca*, tienen actividad moderada como agente antiprotozoario. De la investigación química de estas fracciones se obtuvieron cuatro nuevos terpenoides: galfina A, B, C y galfimidina, así como el ya conocido

Estudio neurofarmacológico de *Galphimia glauca*.

flavonoide quercetina y un esteroles; estigmasterol y sitosterol 3-O-β-D-glucosido (Camacho et al., 2002).

Compuestos aislados.

En toda la planta se encuentran los siguientes compuestos de tipo fenólico; Ácido tetragaloilquínico, ácido gálico, galato de metilo, ácido elágico, y un triterpeno; Galfimina B (Márquez et al., 1999).

1.5.3.2 Actividad biológica

En el Cuadro 1 se presentan los estudios de actividad biológica realizados en esta planta.

Cuadro 1. Actividad estudiada en *Galphimia glauca*.

Parte estudiada	Extracto	Actividad	Organismo de prueba	Resultado
Partes aéreas	Metanol	Anticonvulsivo	ratón y rata	Activa
Partes aéreas	Metanol	Potenciación de barbituratos	ratón	Activa
Partes aéreas	Metanol	Hipotérmica	ratón	Activa
Partes aéreas	Metanol	Espasmolítica	íleon de cobayo	Activa
Toda la planta		Broncodilatadora	cobayo con obstrucción bronquial inducida	Activa
Toda la planta		Inhibidora de liberación de histamina	leucocitos	Activa
Hojas y Flores	Agua	Espasmolítica	rata	Activa
Tallo	Metanol 50%	Anticonvulsiva	ratón	Activa
Tallo	Agua caliente	Antibacteriana	tuberculosis	Activa
Hojas y tallos secos	Metanol	Broncodilatadora	cobayo	Activa
Tallos y hojas	Etanol 90%	Antialérgica	humano adulto	Activa
Tallos y hojas secas	Metanol	Antiasmática	cobayo	Activa
		Antipolinosis	humano	Activa

(Márquez et al., 1999).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día es común el uso de plantas medicinales para aliviar algunas enfermedades, dentro de las más comunes se encuentran las del Sistema Nervioso Central, *Galphimia glauca* comúnmente conocida como "ojo de gallina" ó "calderona amarilla" se emplea predominantemente como una importante fuente sedante o tranquilizante para el tratamiento de desordenes mentales.

De la *G. glauca* se ha identificado a un triterpeno como el componente activo, sin embargo se desconoce mucho de las propiedades neurofarmacológicas de esta planta medicinal mexicana. Por lo que en este trabajo se consideró necesario realizar el perfil neurofarmacológico de varios extractos de esta especie con el propósito de incrementar el conocimiento de la acción en el SNC de esta planta medicinal mexicana.

III. HIPÓTESIS

Mediante pruebas convencionales para medir actividad neurofarmacológica será posible describir el perfil neurofarmacológico de los extractos hexánico, metanólico y acuoso de *Galphimia glauca*.

IV. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Describir el perfil neurofarmacológico de extractos obtenidos de *Galphimia glauca* utilizando modelos experimentales en ratones ICR.

3.2 Objetivos Particulares

3.2.1 Determinar el efecto de los extractos de *G. glauca* sobre la coordinación motora, la miorelajación y la potenciación del efecto hipnótico inducido por pentobarbital.

3.2.2 Determinar el valor de la DE_{50} sedante de los diferentes extractos de *G. glauca*.

3.2.3 Determinar la DL_{50} del extracto acuoso.

V. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 Material Vegetal y extracción

La planta utilizada en este estudio se colectó en Noviembre de 1996, en la Huasteca Hidalguense en el poblado de Tehuetlán, Estado de Hidalgo.

La extracción de planta (400g) se realizó por maceración en períodos de tres días y por triplicado en forma sucesiva iniciando la extracción con hexano y después con metanol. Después de eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvieron 8g de extracto hexánico y 15g de extracto metanólico.

La preparación del extracto acuoso se realizó colocando 10 g de planta seca y molida en 90 mL de agua. Se puso en ebullición por un período de 10 minutos, se dejó enfriar y se filtró. El filtrado se colocó en pequeñas porciones en cajas de Petri y el extracto se concentró bajo una corriente de aire a temperatura ambiente.

5.2 Animales

En todos los experimentos se emplearon ratones macho de la cepa ICR, de un peso comprendido entre 25-34 g. adquiridos de la Compañía Harlan de México S.A. de C.V. Los compuestos de prueba se administraron

por vía intraperitoneal, ajustando las concentraciones de manera que por cada 10 g de peso corporal se administraran 0.1 mL. Los animales se manejaron bajo Normas Internacionales.

5.3 Fármacos

5.3.1 Extractos

El extracto hexánico y metanólico (1, 3, 10, 30, 100 y 300 mg/Kg), se suspendieron con 0.5% Tween 80 en solución salina al 0.9%.

El extracto acuoso en dosis de 10, 30, 100 y 300 mg/Kg se disuelve únicamente en solución salina.

5.3.2 Pentobarbital

El pentobarbital se solubiliza en solución salina a una única dosis (42 mg/Kg) se prueba con cuatro dosis del extracto de prueba, el fármaco se inyecta vía intraperitoneal (i.p.) en el momento de iniciar la prueba (30 minutos después de aplicado el extracto).

5.3.3 Cafeína

La cafeína se solubiliza en solución salina, a una única dosis (30 mg/Kg) aplicándose vía intraperitoneal (i.p.) 40 minutos antes de iniciar la prueba.

5.4 Pruebas de acción biológica

A continuación se explica cada una de las pruebas que se realizaron a cada extracto para determinar la acción farmacológica de la *G. glauca* dentro de este proyecto.

5.4.1 Efecto sobre la coordinación motora (rotarod)

Siguiendo el método descrito por Oliva et al., se formaron grupos de 6 ratones, a los cuales se aplicaron las dosis del extracto de prueba y 1 grupo control.

El grupo control, se inyecta con solución salina vía intraperitoneal, los grupos restantes se inyectan con diferentes dosis del extracto de prueba (10, 30, 100, 300 mg/Kg), utilizando la misma vía. La prueba comienza enseguida de administrar las dosis, se colocan en el aparato (Rota-rod rueda para ratones, modelo de velocidad constante 7600, Ugo Basile; 4 cm. de diámetro, 16 rpm) (fig. 2), registrando el tiempo que se mantienen sobre él (máximo 2 min.), anotando el tiempo cada 10 minutos, hasta un total de 120 min. Si el animal permanece sobre el rodillo por 2 minutos se considera que no tiene efecto sobre la coordinación motora.

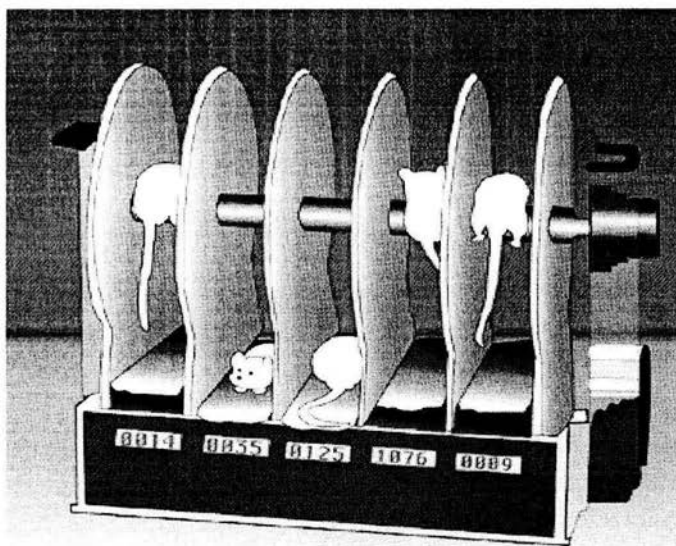


Figura 2. Rotarod. Actividad sobre la coordinación motora

5.4.2 Efecto sobre la relajación muscular (Miorelajación)

Siguiendo el método descrito por Simiand, (1998) que consiste en dos soportes universales sobre los cuales se sujeta un alambre de acero inoxidable de 1.5 mm de diámetro, 20 cm de largo y a una altura de 40 cm. (fig. 3). Los animales que permanecen sujetos a la barra al menos por 30 segundos son seleccionados para formar grupos de 6. La prueba consiste en colocar a cada ratón sobre el alambre para que se sujete con las extremidades anteriores, impidiéndole apoyarse con las extremidades posteriores al sujetarle de la cola sin hacer presión para no lastimarlo. El

primer grupo es el control, al cual se le inyecta solución salina vía intraperitoneal, los grupos restantes son inyectados con diferentes dosis de extracto acuoso (30, 100, 300 mg/Kg), utilizando la misma vía de administración. La prueba comienza una vez administrado el extracto de prueba, anotando el tiempo cada 10 min., durante 120 min. El decremento del tiempo de sujeción a la barra indica un efecto sobre la relajación de los músculos.

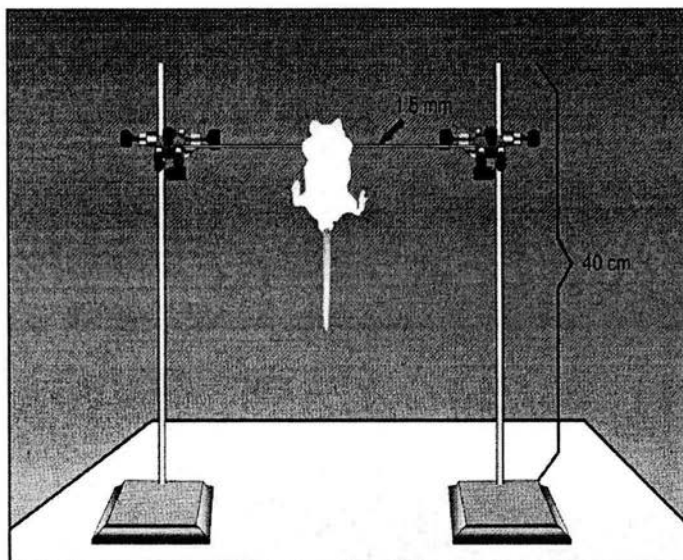


Figura 3. Aparato de Miorrelajación. Efecto sobre la relajación muscular.

5.4.3 Prueba del efecto hipnótico del pentobarbital

Se formaron 5 grupos de 6 animales cada uno, el primer grupo es control, al que se le inyectó el vehículo (Tween 80 al 0.5% en solución salina), los grupos restantes, se inyectaron con las dosis del extracto de prueba (10, 30, 100, 300 mg/Kg), por vía intraperitoneal, una vez transcurridos 30 minutos se les inyectó pentobarbital (42 mg/Kg), comenzando la prueba desde ese momento, registrando el tiempo de latencia, que comienza en el momento de aplicar el fármaco, hasta que el animal pierde los reflejos voluntarios, así como el tiempo de duración del efecto, el tiempo entre pérdida y recobro de los reflejos. La duración de la pérdida de los reflejos voluntarios se toma como tiempo de sueño.

5.4.4 Prueba de exploración

Siguiendo el método descrito por Oliva et al., (2004) cada grupo de ratones está conformado por 6 animales, un grupo control, que es inyectado por vía intraperitoneal con solución salina, a los grupos restantes se les inyecta las dosis requeridas por la misma vía de administración, dejando pasar un lapso de tiempo de 30 min., después del cual se colocan dentro del cilindro de vidrio de 11 cm de diámetro por 16 cm de alto (Fig. 4), durante 5 minutos, registrando el número de levantamientos espontáneos. El decremento de levantamientos en proporción al aumento

de la dosis indica un efecto sedante. Para cada uno de los extractos se determinó la DE_{50} .

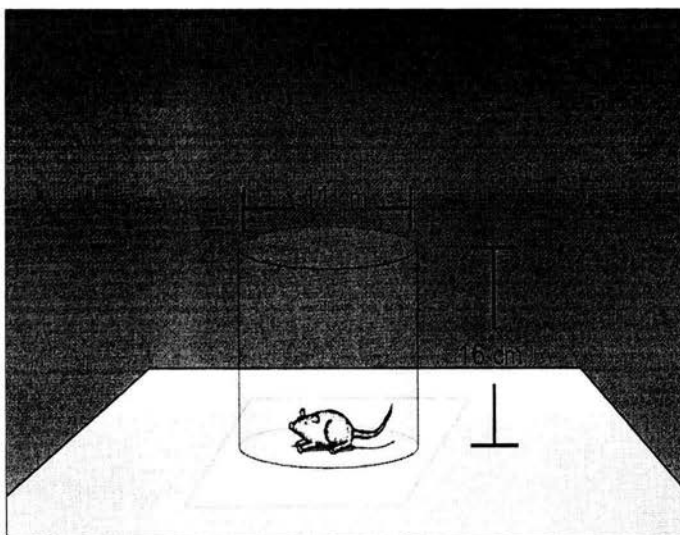


Figura 4. Prueba de exploración

5.4.5 Determinación de la toxicidad (DL₅₀) del extracto acuoso de *Galphimia glauca*.

5.4.5.1 Método de estimación de la toxicidad (DL₅₀) para compuestos desconocidos

El método de Lorke, (1983) fue utilizado para determinar la DL₅₀, que brevemente consiste en administrar inicialmente tres dosis: 10, 100 y 1000 mg/kg, i.p. en grupos de tres animales por dosis. Dependiendo de los resultados obtenidos en esta primera etapa se seleccionan dosis mayores o menores de acuerdo al cuadro siguiente:

Cuadro 2. Estimación de la DL₅₀ por la técnica de Lorke, (1983).

Dosis en mg/Kg peso corporal Resultado de la estimación inicial			Dosis para la segunda estimación			
10	100	1000				
0/3*	0/3	0/3		1600	2900	5000
0/3	0/3	1/3	600	**1000	1600	2900
0/3	0/3	2/3	200	400	800	1600
0/3	0/3	3/3	140	225	370	600
0/3	1/3	3/3	50	**100	200	400
0/3	2/3	3/3	20	40	80	160
0/3	3/3	3/3	15	25	40	60
1/3	3/3	3/3	5	**10	20	40
2/3	3/3	3/3	2	4	8	16
3/3	3/3	3/3	1	2	4	8

* Número de animales que mueren/Número de animales usados

** El resultado de las primeras estimaciones se toman sobre estas dosis

Estudio neurofarmacológico de *Galphimia glauca*.

Se administraron las dosis de 10, 100 y 1000 mg/Kg por vía intraperitoneal, del extracto acuoso de *Galphimia glauca*, considerando el peso de cada ratón, se observaron los animales a las 24, 48 y 72 horas.

VI. RESULTADOS

Efecto sedante y DE₅₀

Las figuras 5-7 muestran una significativa respuesta sedante dosis-dependiente para cada extracto producida por *Galphimia glauca*, realizando una comparación entre los extractos se define al extracto acuoso como el que presenta una mayor actividad.

De las curvas se obtienen las dosis efectivas 50 (DE₅₀) para cada extracto, determinadas por medio de un análisis lineal. Cuadro 3.

Cuadro 3. Valores de la DE₅₀ ± EEM (mg/Kg) del efecto sedante¹ de los extractos.

Compuesto	DE ₅₀ ± EEM ² (mg/Kg)
Extracto hexánico	6.101 ± 8.451
Extracto metanólico	22.0625 ± 5.6887
Extracto acuoso	13.1092 ± 3.6998

¹Prueba de exploración

²EEM = Error estándar de la media

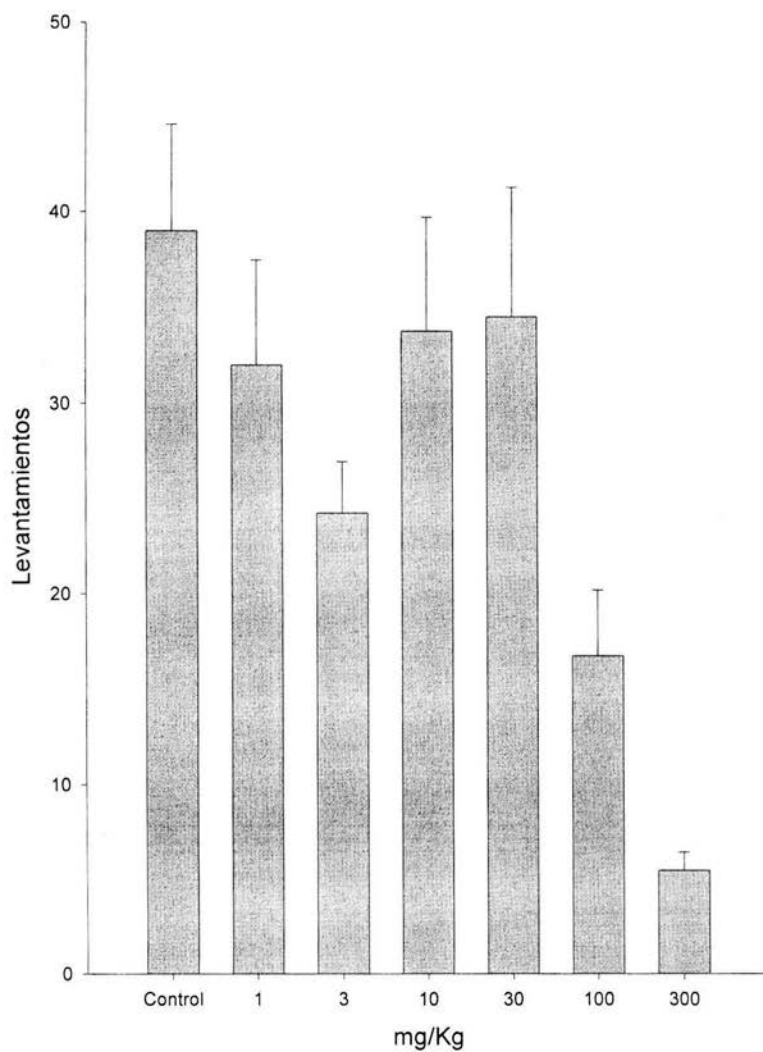


Figura 5. Dosis respuesta gradual del extracto hexánico de *Galphimia glauca*, en la prueba de exploración. Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de al menos 6 repeticiones.

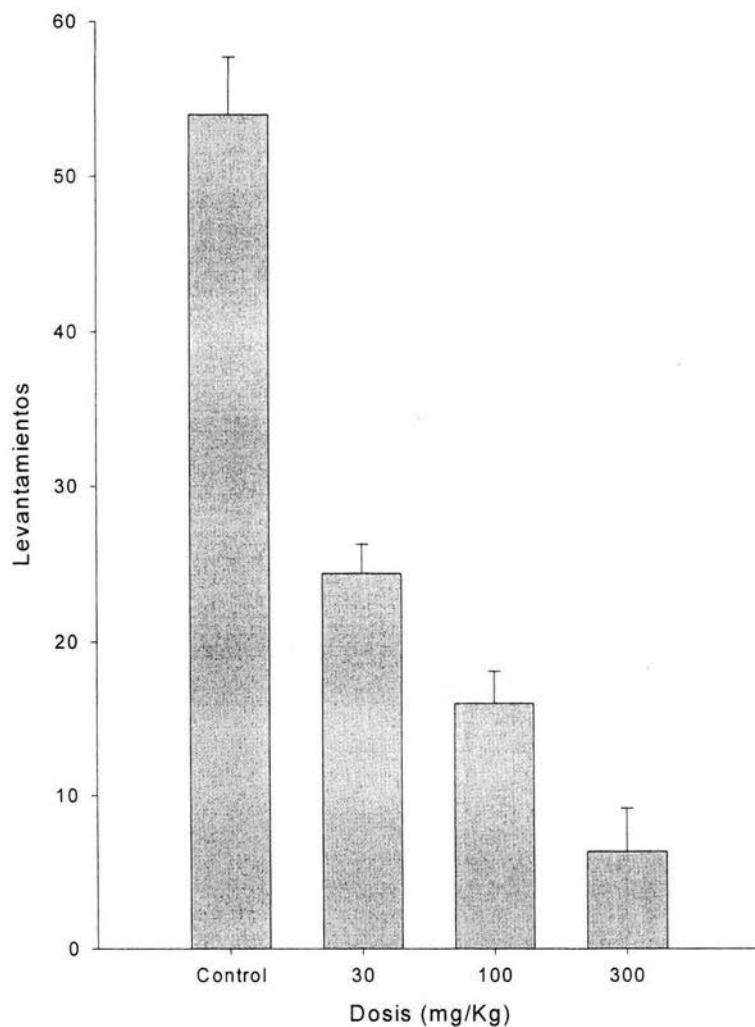


Figura 6. Dosis respuesta gradual del extracto metanólico de *Galphimia glauca*, en la prueba de exploración. Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de al menos 6 repeticiones.

Estudio neurofarmacológico de *Galphimia glauca*.

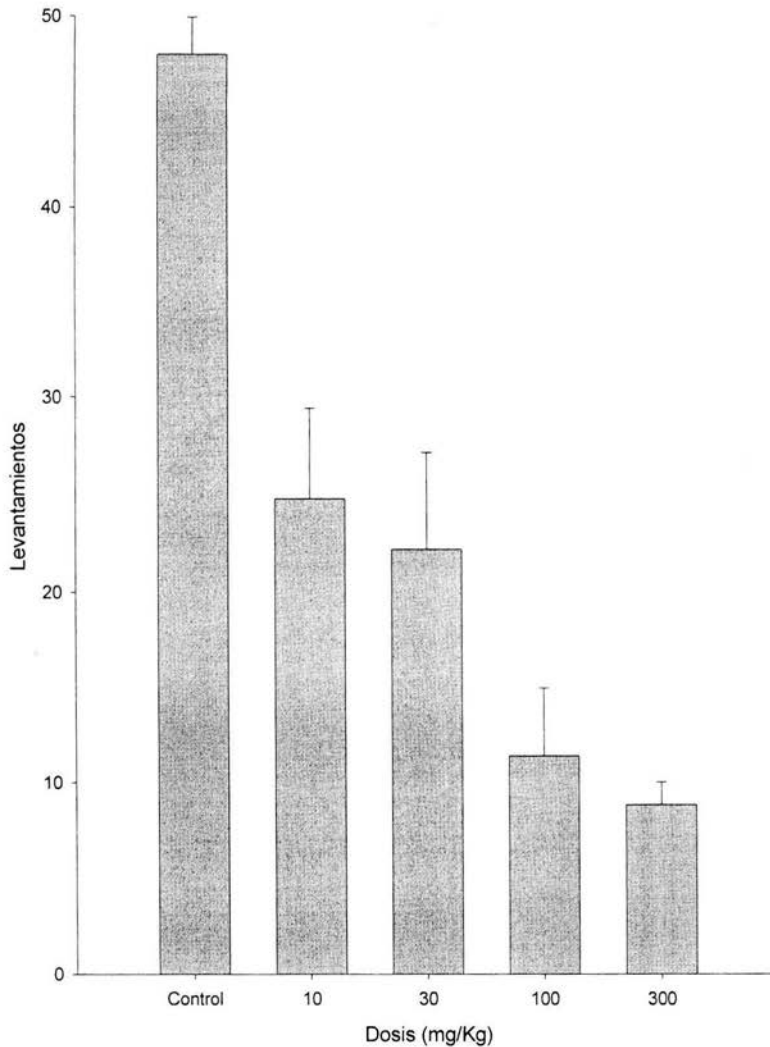


Figura 7. Dosis respuesta gradual, del extracto acuoso de *Galphimia glauca*, en la prueba de exploración. Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de al menos 6 repeticiones.

Rotarod

Posteriormente se realizaron las pruebas de Tracción y Rotarod para los 3 extractos. El efecto sobre la coordinación motora (Rotarod) del extracto acuoso de *G. glauca* es observado en una mayor proporción para la dosis de 300 mg/Kg con una caída a los 50 min., este efecto en las dosis más bajas (30 y 100 mg/Kg) no es tan visible, la caída más representativa se da en los primeros 10 minutos recuperándose la coordinación en un breve espacio de tiempo (30 min). Por lo que se puede decir que el efecto sobre la coordinación motora del extracto acuoso solo se considera a dosis elevadas. (Fig. 8).

En el extracto hexánico, los datos obtenidos nos indican que a la dosis de 100 se obtiene el efecto al minuto 10 con una recuperación rápida y otra caída al minuto 40, sin recuperar la basal, para la dosis de 300 mg/Kg tenemos un efecto sobre la coordinación motora al minuto 50 más sostenida que no logro recuperar la basal en el tiempo de prueba. (Fig. 9).

En lo que respecta al extracto metanólico, el efecto sobre la coordinación motora es dosis-dependiente, ya que a la dosis de 300 mg/Kg se observan los tiempos más bajos (min. 20), con una recuperación

Estudio neurofarmacológico de *Galphimia glauca*.

progresiva sin llegar a la basal durante el tiempo de la prueba, para la dosis de 30 mg/Kg el efecto más pronunciado se obtuvo al minuto 100, con una rápida recuperación a los 20 min., al contrario de con la dosis de 100 mg/Kg el efecto se ve incrementado al minuto 30, pero la basal no se recupera en el tiempo de duración de la prueba (Fig. 10).

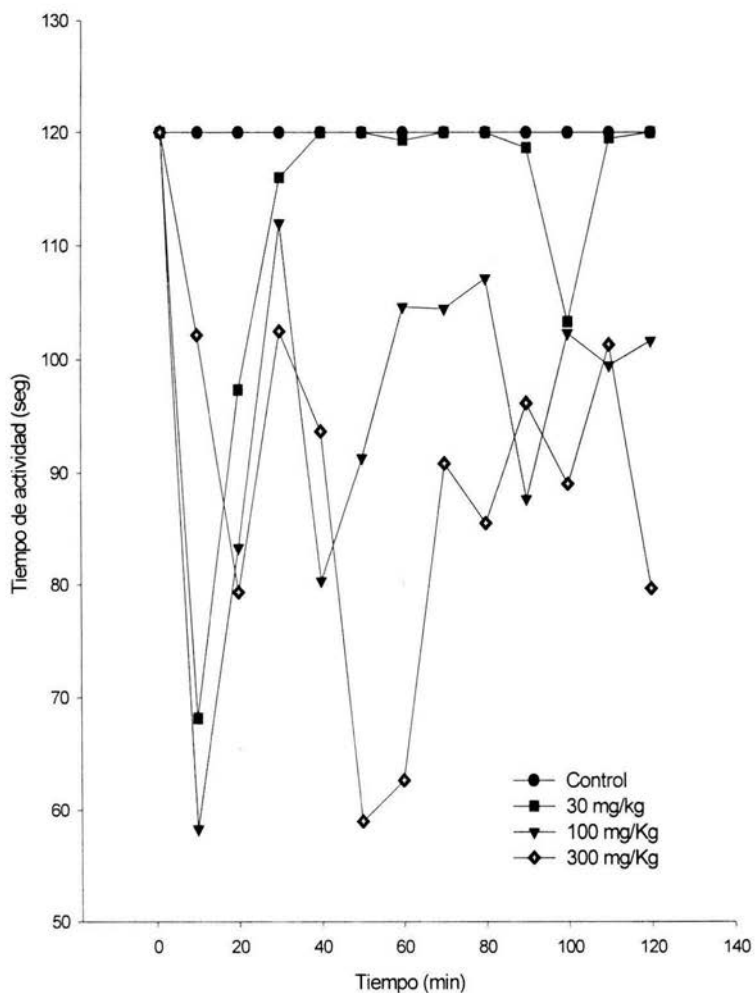


Figura 8. Efecto del extracto acuoso de *Galphimia glauca* sobre la coordinación motora en la prueba de Rota-rod. Cada punto es la media de al menos 6 repeticiones. Con fines de claridad no se muestran los valores del EEM.

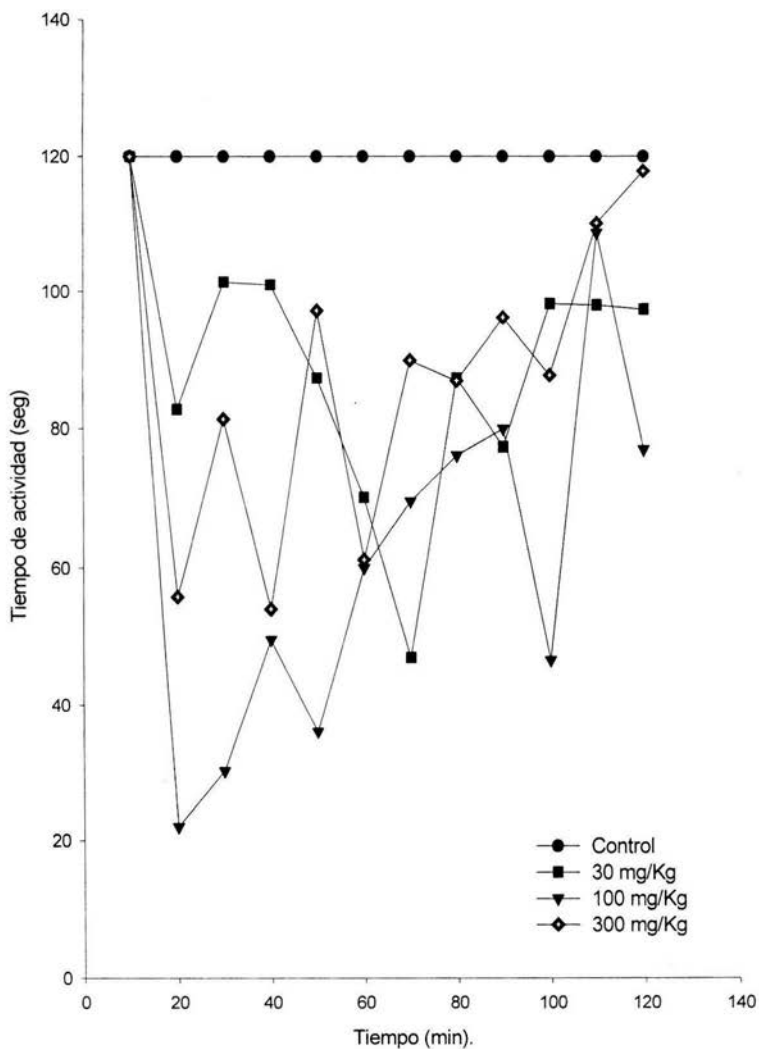


Figura 9. Efecto del extracto hexánico de *Galphimia glauca* sobre la coordinación motora en la prueba de Rota-rod. Cada punto es la media de al menos 6 repeticiones. Con fines de claridad no se muestran los valores del EEM.

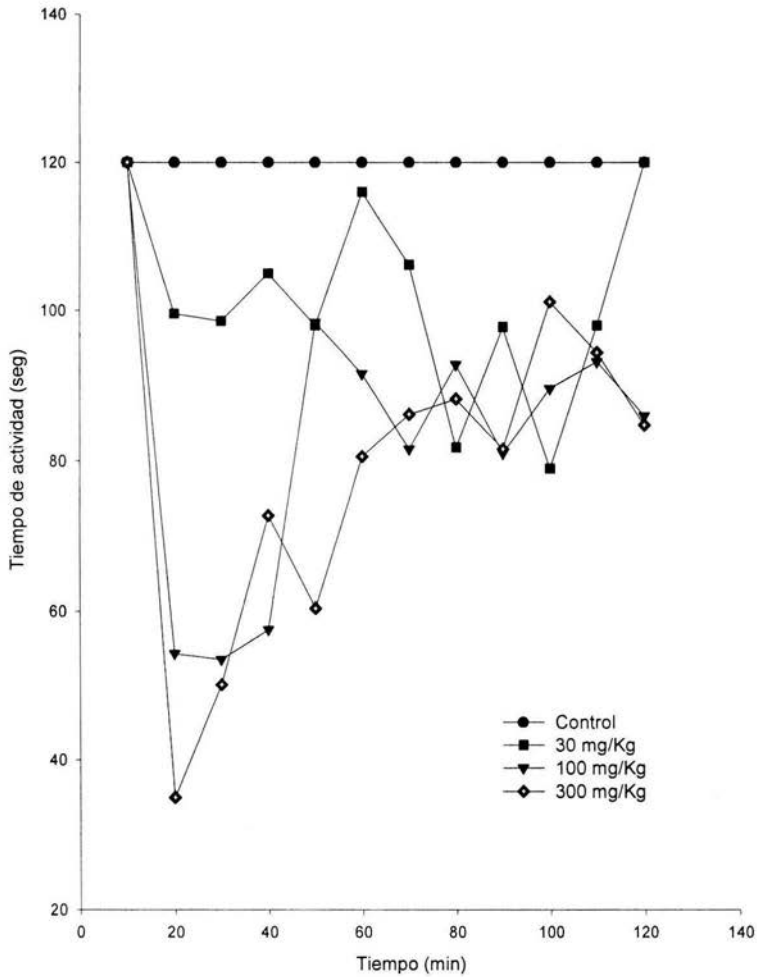


Figura 10. Efecto del extracto metanólico de *Galphimia glauca* sobre la coordinación motora en la prueba de Rota-rod. Cada punto es la de al menos 6 repeticiones. Con fines de claridad no se muestran los valores del EEM.

Tracción

El extracto acuoso de *G. glauca* induce una respuesta de relajación muscular dosis-dependiente en la prueba de tracción. Este efecto se muestra en todas las dosis administradas. A los 110 min para la dosis de 30 mg/Kg y a los 80 min, para la de 100 mg/Kg, se ven los picos correspondientes al máximo efecto dentro de estas dosis, para la de 300 mg/Kg el efecto se observa a los 90 min., pero con un rango más largo de duración, en las tres dosis hay una lenta recuperación que no alcanza a ser total dentro del tiempo que dura la prueba. (Figura 11).

Para el extracto hexánico todos los datos obtenidos muestran la misma tendencia de relajación muscular, donde la dosis de 100 mg/Kg, muestra el efecto más visible. (Figura 12).

En el caso del extracto metanólico el efecto se muestra en dos fases, la primera se ve para las tres dosis a los 40 min., como el punto máximo de efecto y la segunda a los 80 min., sin llegar a observarse la recuperación de la actividad muscular (Figura 13).

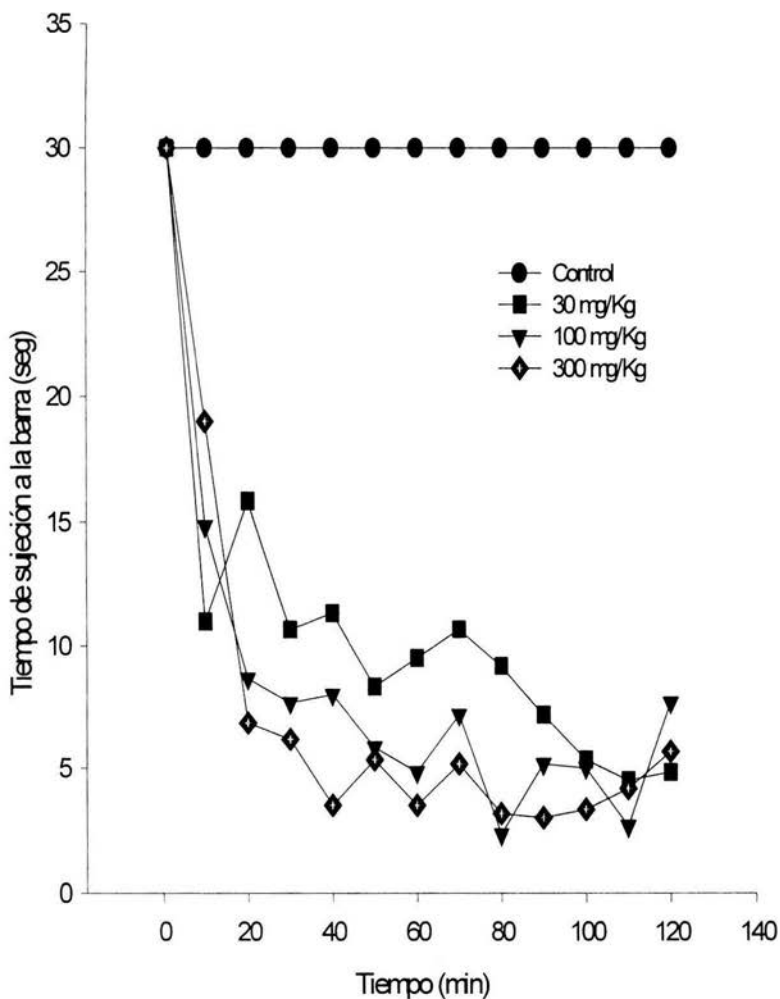


Figura 11. Efecto miorrelajante del extracto acuoso de *Galphimia glauca* en la prueba de Tracción. Cada punto es la media de al menos 6 repeticiones. Con fines de claridad no se muestran los valores del EEM.

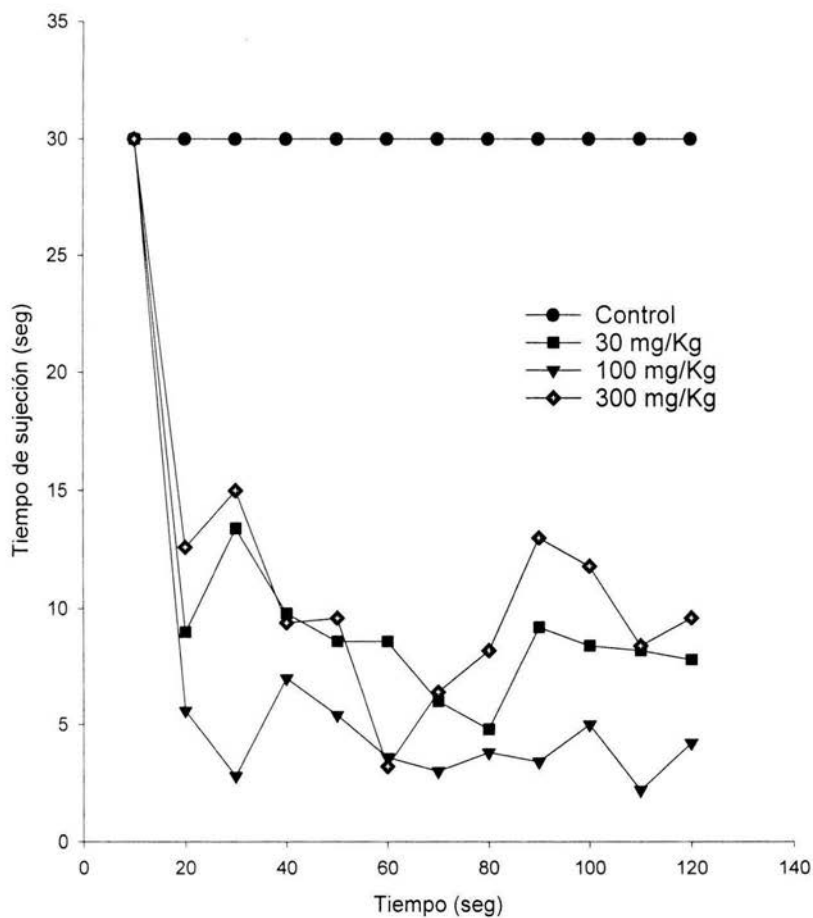


Figura 12. Efecto miorrelajante del extracto hexánico de *Galphimia glauca* en la prueba de Tracción. Cada punto es la media de al menos 6 repeticiones. Con fines de claridad no se muestran los valores del EEM.

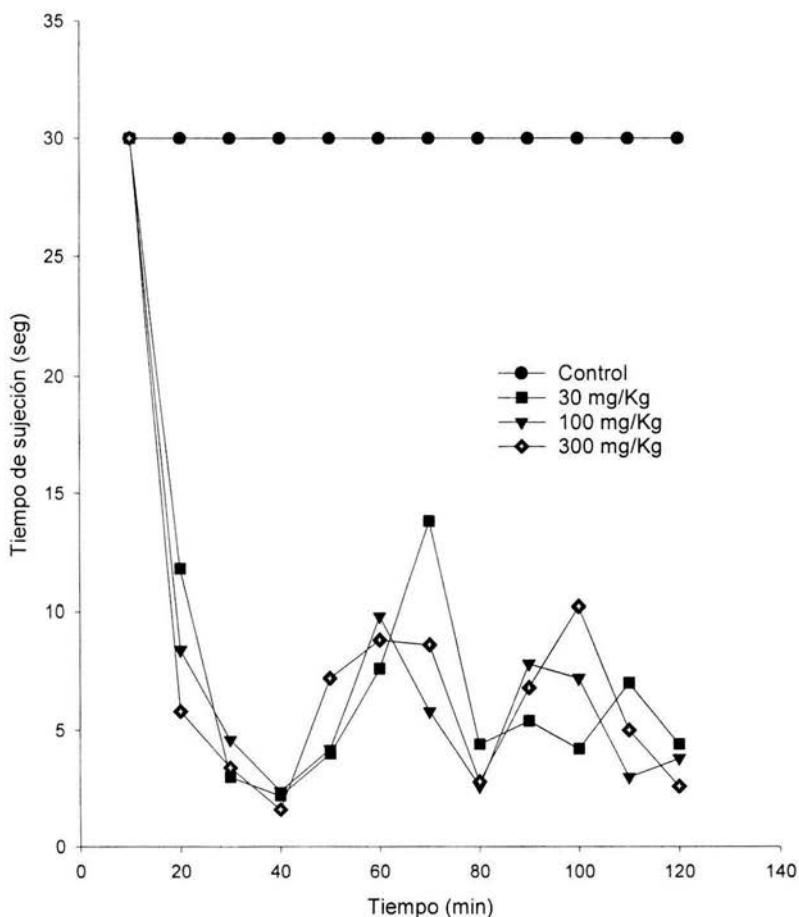


Figura 13. Efecto mio relajante del extracto metanólico de *Galphimia glauca* en la prueba de Tracción. Cada punto es la media de al menos 6 repeticiones. Con fines de claridad no se muestran los valores del EEM.

Efecto hipnótico del Pentobarbital

Utilizando dosis única de pentobarbital (42 mg/Kg) en adición con extracto acuoso (10, 30, 100, 300 mg/Kg), se prolonga la duración de sueño en los animales únicamente para la dosis de 300 mg/Kg, (Figura 14). Para el tiempo de latencia los datos observados en la gráfica, muestran una tendencia a disminuir el tiempo, pero en la dosis de 100 mg/Kg, sale de proporción. (Figura 15).

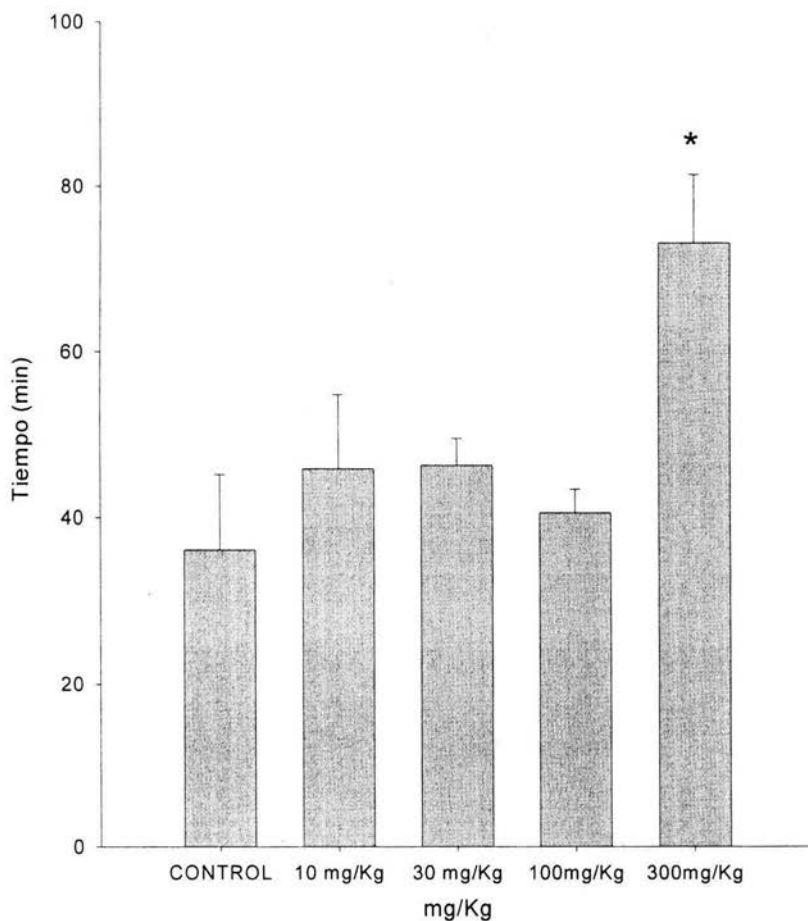


Figura 14. Efecto de coadministración del extracto acuoso de *Galphimia glauca* y pentobarbital en la prueba del efecto hipnótico del pentobarbital (tiempo de duración del efecto). Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de al menos 6 repeticiones. * $p < 0.05$ respecto al control

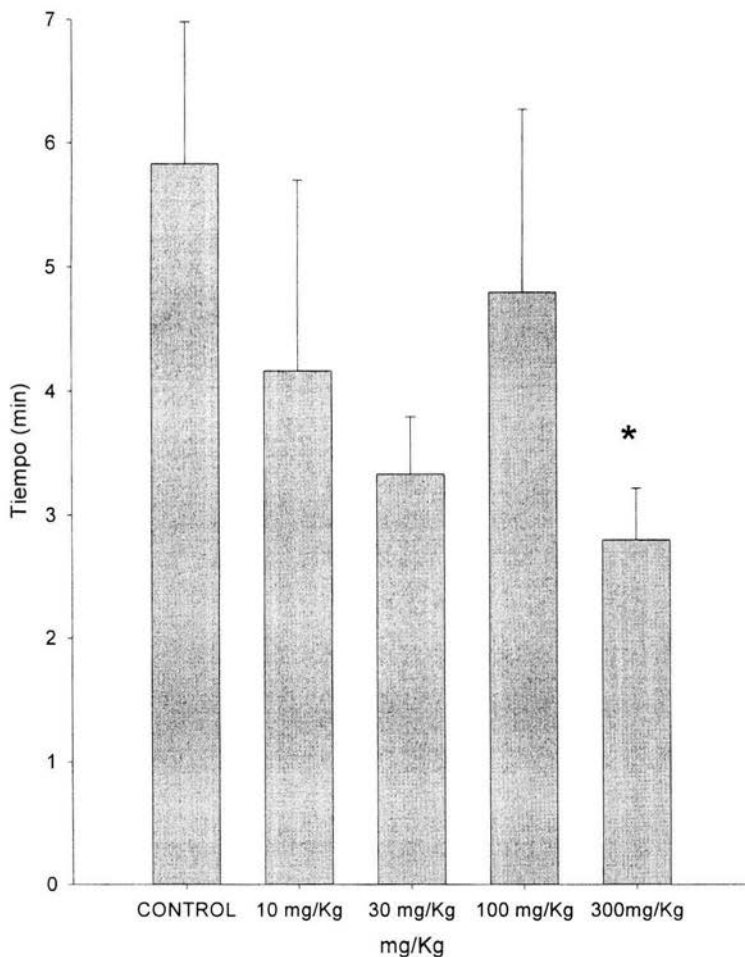


Figura 15. Efecto de coadministración del extracto acuoso de *Galphimia glauca* y pentobarbital en la prueba del efecto hipnótico del pentobarbital (tiempo de latencia). Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de al menos 6 repeticiones. * $p < 0.05$ respecto al control

Dosis Letal 50

Se determino este parámetro, ya que al hacer las pruebas del extracto acuoso con la dosis de 300 mg/Kg, los ratones morían en los siguientes días, además de saber que el uso tradicional de esta planta es a través de infusión, así que se probaron las dosis de 10, 100, 1000 mg/Kg., (Cuadro 4) los tres ratones de la dosis más alta murieron a las 72 hs. por lo tanto se continuo con las siguientes dosis del cuadro 2 (140, 225, 370, 600 mg/Kg). Al evaluar los resultados sacando la media geométrica se obtuvo el valor de **DL₅₀ = 227 mg/Kg.** (Cuadro 4)

Cuadro 4. Estimación de la toxicidad (DL₅₀) del extracto acuoso de *G. glauca*.

Dosis inicial (mg/Kg)	Animales vivos	Animales muertos
10	3	0
100	3	0
1000	0	3
Dosis para la segunda estimación (mg/Kg)	Animales vivos	Animales muertos
140	3	0
225	2	1
370	0	3
600	0	3

Dosis Letal 50 (DL₅₀) = 227 mg/Kg

Participación de los receptores de Adenosina

La cafeína es un antagonista de los receptores de adenosina, al ser probada conjuntamente con el extracto acuoso, se pudo observar que la actividad no se ve afectada, ya que no hay diferencia significativa en las respuestas (Figura 16), por lo tanto el extracto acuoso no actúa por receptores de adenosina.

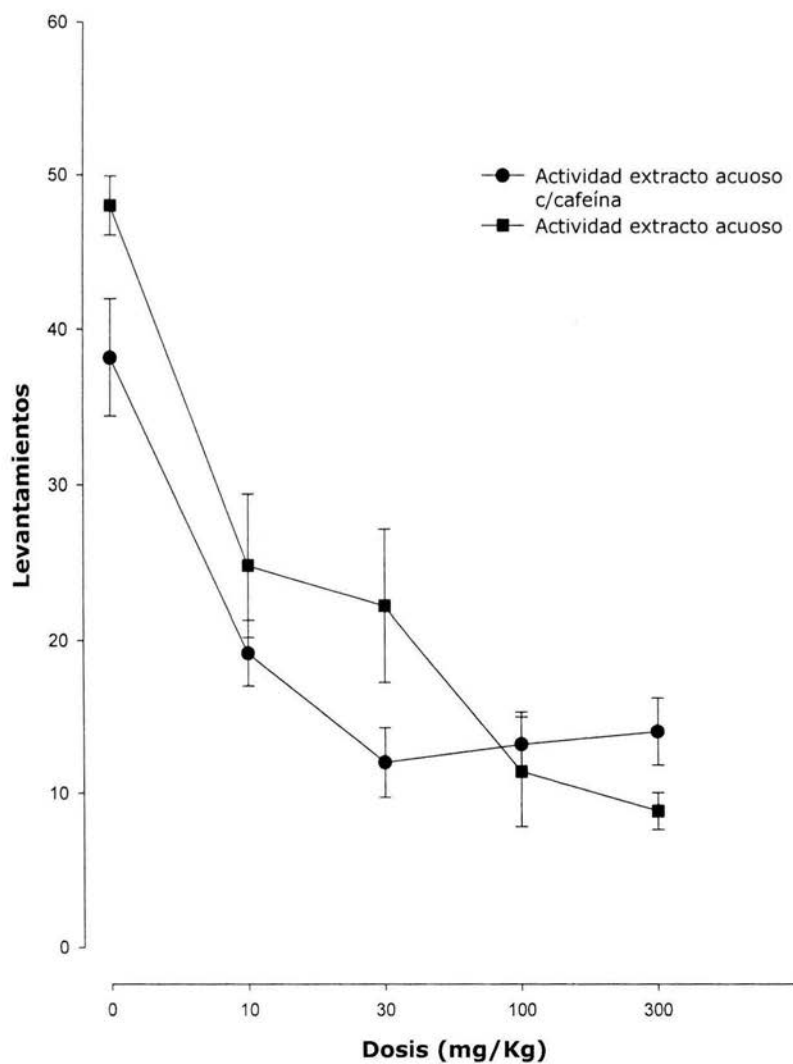


Figura 16. Efecto del extracto acuoso en presencia y ausencia de Cafeína. Cada punto es la media \pm error estándar (EE) de al menos 6 repeticiones.

VII. DISCUSION

Se determinó que el efecto sedante se presentó en los tres extractos evaluados, siendo el extracto acuoso el más activo, de la misma forma fue este extracto en el que se presentó la muerte de los animales, lo que llevó a calcular el valor de la DL_{50} , que en este caso fue de 227 mg/kg. Se observó de manera dosis dependiente un efecto miorrelajante mayor al efecto sobre la coordinación motora de todos los extractos, Esto representa que si se ingiere la planta antes de realizar una actividad en la que se requiera de aplicación de fuerza y coordinación de movimientos finos, tal vez sea difícil de realizarlos, por lo que es importante evaluar la duración de este efecto en personas que utilicen la planta para poder hacer indicaciones sobre sus uso, ya que en los experimentos no se recuperó la fuerza muscular en el tiempo que duró la prueba. Se observó el efecto del extracto acuoso sobre la potenciación del sueño inducido por pentobarbital, que indica el efecto depresor del SNC de este extracto. Anteriormente este efecto fue descrito por Tortoriello y Ortega (1993) con el extracto metanólico. Por otro lado, la cafeína no fue capaz de inhibir el efecto sedante del extracto acuoso lo que indica que esta planta no actúa sobre los receptores de adenosina A_2 , ya que al bloquearse estos receptores se esperaba anular el efecto sedante si esta fuese la vía de acción.

VIII. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se desprenden del presente trabajo son:

1. Se comprueba el efecto sedante de esta planta descrito inicialmente por Tortoriello y Ortega (1993).
2. Con el modelo de exploración fue posible determinar el efecto sedante de los extractos de *Galphimia glauca* de una manera cuantitativa, pudiendose calcular las DE₅₀ para cada uno de los extractos evaluados.
3. Se encontró que esta planta tiene un fuerte efecto miorrelejante y sobre la coordinación motora. Lo que puede limitar su uso.
4. El efecto sedante de esta planta no es a través de los receptores de adenosina A₂
5. El extracto acuoso tiene una DL₅₀ de 227 mg/kg.

IX. PERSPECTIVAS

1. Llevar a cabo un estudio biodirigido para identificar y purificar el o los principios activos que le dan la actividad sedante, miorrelejante y sobre la coordinación motora, de los diferentes extractos obtenidos.

2. Efectuar un estudio para dilucidar el mecanismo de acción de esta planta.

3. Investigar cuales son las posibles interacciones que puede presentar con fármacos con actividad sobre el sistema nervioso central.

X. REFERENCIAS

- 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. Ethnophacol.* **28**(3): 305.
- Bos R, Hendricks H, Schefer J, Woerdenbag H. (1988). Cytotoxic potencial of valerian constituents and valerian tinctures. *Phytomedicine.* **5** (3): 219-225.
- Camacho, M., Phillipson J. D., Croft, S. L., Marley, D., Kirby, G. C., Warhust, D. C. (2002). Assesment of the Antiprotozoal activity of *Galphimia glauca* and the isolation of new Nor-secofriedelanes and Nor-friedelanes. *Journal of Natural Products.* **65**: 1457-1461.
- Charney DS, Mihic SJ, Harris SA. (2001). Hypnotics and sedatives. En Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10^a ed. Edit. McGraw-Hill. USA. pp. 399-428.

Estudio neurofarmacológico de *Galphimia glauca*.

- Duke, J. (1973). Utilization of papaver. *Economic Botany*. **27**, 390.
- Fernández, L., Mas, R., Pérez Saad, H., Biscay, R.; Balan, L. (1989). Evaluación preliminar de los efectos neurofarmacológicos de Justicia pectorales. *Rev. Cub. Farm.* **23**(12): 161-166.
- Floréz, J., Armijo, J. A., Mediavilla, A. (1999). Farmacología Humana Masson, España S.A.
- Fugh-Berman, Adriane.,and Cott, Jerry M. (1999). Dietary supplements and Natural Prducts as Psychotherapeutic Agents. *Psychosomatic Medicine* **61**:712-728.
- Hendricks H, Bos R, Woerdenbag H, Koster A. (1985). Central nervous depressant activity of valerenic acid in the mouse. *Planta Med.* **51**:28-31.
- Hoffman, J. (1990). The historical shift in the perception of opiates: from medicine to social menace. *J. Pshycoactive Drugs.* **22**, 53.

Estudio neurofarmacológico de *Galphimia glauca*.

Jakovlev, V., Isaac, ., Thiemer, K., Kunder, R. (1979). Pharmacological investigations with compounds of chamomile II. New investigations on the antiphlogistic effects of (-)- α -bisabolol and bisabolol oxides. *Planta Med.* **35**, 125-140.

Joseph, H., Gleye, J., Moulis, C. (1988). Justicidin B, a cytotoxic principle from *Justicia pectoralis*. *J. Nat. Prod.* **51**(3): 599-600.

Lawrence (1990). The Lawrence review of natural products. Jan. 1990. pp. 1, Sep. 1990. pp. 3, Dec. 1990. pp. 2.

Lawrence (1991). The Lawrence review of natural products. Mar. 1991. pp. 2, Jul. 1991. pp. 2.

Lawrence (1993). The Lawrence review of natural products. Jan. 1993. pp. 2 .

Lawrence (1996). The Lawrence review of natural products. Nov. 1996. pp. 3, Dec. 1996 pp. 2.

Estudio neurofarmacológico de *Galphimia glauca*.

Lawrence (1997). The Lawrence review of natural products. Jun. 1990. pp. 4, Nov. 1997. pp. 3.

Leung A. (1980). Enciclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. New York, NY: J. Wiley and Sons.

Lorke D. (1983); A new approach to practical acute toxicity testing, *Archives of toxicology*, **54**, 275-287.

Lucinda, G., Miller, P. (1998). Herbal medicinals. *Arch. Intern. Med.* **158**(9): 2200-2210.

Márquez A. C., Lara O. F., Esquivel R. B., Mata E. R. (1999). Plantas Medicinales de México II. Universidad Nacional Autónoma de México. **2**: 19-20.

Martínez, M. (1987). Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. De Fondo y Cultura Económica. México, D. F.

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.

Molina, M., Contreras. C. M., Tellez-alcantara P., Rodríguez F., (1999). Sedative actions of Ternstroemia sylvatica in the male rat. *Phytomedicine*, **6** (2): 115-118.

Oliva I, González M. E., Arrieta J, Enciso-Rodríguez R, Navarrete A. (2003) *Phytoterapie Research* (aceptado para su publicación).

Page, C. P., Curtis, M. J., Sutter, M. C., Walker, M. J., Hoffman, B. B. (1998). *Farmacología Integrada*. Harcourt España S.A.

Pahwa, R., (1989). The toxicity of Mexican poppy (*Argemone mexicana* L) seeds to rats. *Vet. Human. Toxicol.* **31**, 555.

Paladini, A., Marder, M., Viola, H., Wolfman, C., Medina, J. (1997). Flavonoids and the central nervous system: from forgotten factors to potent anxiolytic compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* **51**(5): 519-526.

Pittler, M., Ernst, E. (2000). Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta- analysis *J. clin. Psychopharm.* **20**(1): 84-89.

Sánchez S. F., (1980). La flora del valle de México. 6ª ed. Ed. Herrera. México. 382-383.

Scherry, C., Ray, L., Herron, R. (1982). The pharmacological effects of the ligroin extract of nutmeg (*myristica frgrans*). *J. Ethnopharm.* **6**(1): 61-66.

Smith, C. M., Reynard A. M. (1992); *Texbook of pharmacology*. Edit Saaunders College Co. Philadelphia U.S.A. 403-430.

Speroni E., Mingheft A. (1988). Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnate*. *Planta Med.* **54**: 488-491

Tang Y, Lou F., Wang J., Li Y., Shuang. (2001). Coumaroly flavonol glycosides from the leaves of *Gingko biloba*. *Phytochem.* **58** (8): 1251-1256.

Tortoriello, J., Romero, O. (1992). Plants used by mexican tradicional medicine with presumable sedative properties: an thnobotanical approach. *Arc. Med. Res.* 23(3): 111-116.

Tortoriello, J. y Ortega A., (1993). Sedative effect of Galphimine B, a Nor-seco-triterpenoid from *Galphimia glauca*. *Planta Med.* **59**: 398-400.

Tortoriello, (1999). Neurophytoharaceutcals: A Review. En: Lozoya, X, Gómez E., Editores Fitofármacos. Simposio IMSS-Farmasa-Swabe. México.

Vinik H. R., Bradley E. L., Kissin I. (1999). Isobolographic analysis of propofol-tiopental hypnotic interaction in surgical patients. *Anesth Analg.* **88**: 667-670.

Wren, R. (1994). Enciclopedia de medicina herbolaria y preparados botánicos. Ed. Grijalbo. México. 664-665.

Faltan páginas

N° 79-82

- Lorke D. (1983); A new approach to practical acute toxicity testing, *Archives of toxicology*, **54**, 275-287.
- Lucinda, G., Miller, P. (1998). Herbal medicinals. *Arch. Intern. Med.* **158**(9): 2200-2210.
- Márquez A. C., Lara O. F., Esquivel R. B., Mata E. R. (1999). Plantas Medicinales de México II. Universidad Nacional Autónoma de México. **2**: 19-20.
- Martínez, M. (1987). Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. De Fondo y Cultura Económica. México, D. F.
- 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.