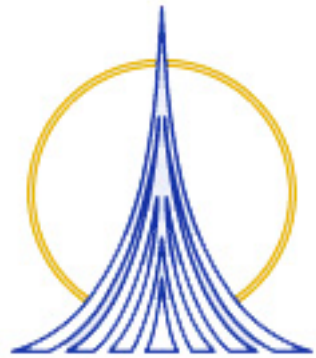


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Evaluación neurofarmacológica de los extractos etanólico y hexánico de *Annona cherimolia* Mill en ratones

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO PRESENTA
MA. DE LOURDES VERA ENRÍQUEZ

DIRECTOR: DR. ANDRÉS NAVARRETE CASTRO
ASESOR: DRA. EVA GONZÁLEZ TRUJANO

México DF, febrero 2009

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

DIRECTOR: DR. ANDRÉS NAVARRETE CASTRO
ASESOR: DRA. EVA GONZÁLEZ TRUJANO

INTEGRANTES DEL JURADO:

PRESIDENTE	**DR. ANDRÉS NAVARRETE CASTRO**
VOCAL*	**DRA. EVA GONZÁLEZ TRUJANO**
SECRETARIO	**MTRO. VALENTIN ISLAS PÉREZ**
SUPLENTE	**M. en C. MA. TERESA GRISELDA FUENTES LARA**
SUPLENTE	**M. en C. JOSÉ LUIS BALDERAS LÓPEZ**

Este trabajo fue desarrollado en:

- **La Facultad de Química de la UNAM, Laboratorio 126, Conjunto E, Departamento de Farmacia.**
- **Instituto Nacional de Psiquiatría, Laboratorio de microdiálisis de la Dirección de Investigaciones en Neurociencias.**

México DF, febrero 2009

AGRADECIMIENTOS:

A mi director: **Dr. Andrés Navarrete Castro** y mi asesora, **Dra. Eva González Trujano,** por compartir sus conocimientos y su basta experiencia.

Gracias a cada uno de mis profesores de la FES Zaragoza, por sus enseñanzas, que forjaron en mí una profesional comprometida.

Al Dr. Benito Reyes Trejo, por su orientación y apoyo incondicional.

Se agradece el financiamiento para la realización de este trabajo a:

- La Dirección General de Asuntos de Personal académico (DGAPA IN 205008)

- Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología, proyectos:
  - CONACYT-82613
  - CONACYT-80811

- Instituto Politécnico Nacional, proyecto INP3280.

RECONOCIMIENTOS:

A Dios, por ser mi guía y apoyo en cada uno de mis logros,

A mi Padre✞, quien fue mi motivo de superación.

A mi Madre, por sus sabios consejos.

A mis hermanos: Juanita, Mary, Héctor Saúl, Javier, Yola, Faby y Vero; quienes en diversas formas fueron un estímulo para llegar a la meta.

A mis sobrinos*:* Bere, Vlady, Caro, Brian, Andrés, Ale, Oscar y Saúl; quienes a través de: sus juegos, sonrisas y muestras de cariño, son un bálsamo para continuar siempre hacia adelante.

A mis Tíos*,* porque a través de su plegarias han cuidado de mi.

A todos mis amigos, por sus motivadoras palabras de aliento y manifestaciones de afecto.

CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 El Sistema Nervioso Central (SNC)	3
2.1.1 Anatomía y función	4
2.1.2 La neurona	*4*
2.1.3 Sinapsis	5
2.1.3.1 Sinapsis eléctricas	*6*
2.1.3.2 Sinapsis química	*6*
2.1.4 El sistema GABAérgico	8
2.1.5 El sistema serotoninérgico	*9*
2.2 LA EPILEPSIA Y LA ANSIEDAD Y SU TERAPÉUTICA	10
2.2.1 Epilepsia	*11*
2.2.1.1 Epidemiología	*11*
2.2.1.2 Definición	*11*
2.2.1.3 Clasificación	*12*
2.2.1.4 Modelos experimentales	*14*
2.2.1.5. Tratamiento farmacológico	*14*
2.2.2 Ansiedad	*16*
2.2.2.1 Definición	*16*
2.2.2.2 Clasificación	*17*
2.2.2.3 Modelos experimentales	*17*
2.2.2.4 Tratamiento farmacológico	*17*
2.3 PLANTAS CON ACTIVIDAD DEPRESORA DEL SNC	*19*
2.3.1 Antecedentes históricos	19
2.3.2 La familia Annonaceae	21
2.3.3 Descripción botánica de la Annona cherimolia	*24*
2.3.4 Usos en la medicina tradicional	*25*
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
4. OBJETIVO GENERAL	28
5. HIPÓTESIS	*28*
6. MATERIALES Y MÉTODOS	29
7. RESULTADOS	34
7.1 Evaluación del efecto tranquilizante	34
7.2 Evaluación del efecto relajante muscular y sobre la coordinación motora	37
7.3 Evaluación del efecto anticonvulsivo	39
8. DISCUSIÓN	42
9. CONCLUSIONES	44
10. PERSPECTIVAS	44
11. SIMBOLOGÍA:	45
12. BIBLIOGRAFÍA:	46
APENDICE	51

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	Página
Figura 1. El cerebro	3
Figura 2. La neurona	5
Figura 3. Sistema inhibidor GABAérgico	8
Figura 4. Modelos experimentales de epilepsia.	15
Figura 5. Modelo experimental de exploración para evaluar la ansiedad.	31
Figura 6. Modelo para evaluar la fuerza de tracción.	32
Figura 7. Rota-rod para evaluar la coordinación motora.	33
Figura 8. Evaluación del efecto tranquilizante del extracto hexánico y etanólico de las hojas de *A. cherimolia* en el modelo de exploración en cilindro. *P < 0,001, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett para n=6. DE_{50} extracto hexánico= 8,26 mg/kg.	35
Figura 9. Comparación del efecto tranquilizante del extracto hexánico de las hojas de *A. cherimolia* (A) y el diazepam (B) en el modelo de exploración en cilindro. *P <0,001, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett para n=6. DE_{50} extracto=6,95 mg/kg.	36
Figura 10. Evaluación del efecto tranquilizante de las fracciones de hexano, acetato de etilo, acetona y metanol obtenidas del extracto etanólico de las hojas de *A. cherimolia* en el modelo de exploración en cilindro. *P < 0,001, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett para n=6.	37
Figura 11. Evaluación del efecto del extracto hexánico de las hojas de *A. cherimolia* en la coordinación motora evaluada en el rota-rod (A) y en la relajación muscular (B) en comparación con los efectos producidos por 5 mg/kg de diazepam. *P < 0,05, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett para n=6.	38
Figura 12. Evaluación del efecto del extracto hexánico y etanólico de las hojas de *A. cherimolia* en las crisis generalizadas inducidas por 80 mg/kg ip de pentilentetrazol. * P <0,001, $F_{5,30}$= 12,86, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett. DE_{50} extracto hexánico = 3,6 mg/kg (3 mg/kg-30 mg/kg).	40
Figura 13. Evaluación del efecto del extracto hexánico y etanólico de las hojas de *A. cherimolia* en la mortalidad inducida con 80 mg/kg ip de pentilentetrazol, n=6.	41

LISTA DE TABLAS

Página

Tabla 1. Plantas de la medicina tradicional mexicana usadas en el tratamiento de la epilepsia. 21

Tabla 2. Plantas medicinales con actividad ansiolítica y/o antiepiléptica. 22

Tabla 3. Usos de *Annona cherimolia* Mill de acuerdo a estudios etnobotánicos 26

Tabla 1. Fármacos antiepilépticos de mayor aplicación y diversos aspectos farmacológicos (del **APÉNDICE**). 51

1. INTRODUCCIÓN

La ansiedad y la epilepsia son dos padecimientos del sistema nervioso central (SNC) que ocupan los primeros lugares en incidencia en México. Algunos de sus tratamientos a pesar de ser efectivos producen efectos colaterales tales como la sedación, la tolerancia y la dependencia. Por ello, surge la necesidad de la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. De hecho, en las últimas décadas se ha observado que las plantas medicinales se consideran como una alternativa importante en la terapéutica de diversas enfermedades, presentándose un incremento de 42,2 % entre 1990 y 1997. Esto, considerando en segundo lugar su uso para la salud mental, tal es el caso de su aplicación para tratar: la fatiga, el dolor de cabeza, el insomnio, la depresión y la ansiedad. En México se cuenta con diversas especies de annonas, entre las que se pueden mencionar a la *A. muricata*, *A. diversifolia* y *A. cherimolia*, cuyo uso medicinal se debe en parte a sus efectos en el SNC. Sin embargo, existen pocos estudios farmacológicos que corroboren la eficacia y seguridad de estas plantas.

De esta manera, el presente proyecto de tesis tuvo como propósito investigar si los extractos hexánico y etanólico de las hojas de *A. cherimolia* poseen actividad sobre el SNC. Para ello se evaluaron los efectos tranquilizante y/o anticonvulsivo, mediante la aplicación de diferentes modelos experimentales utilizando ratones machos albinos ICR (25-30g) con libre acceso al alimento y al agua. Los extractos obtenidos por maceración, se administraron de reciente preparación resuspendidos en el vehículo (tween 80 al 0,5 % en solución salina) probando dosis de 3 mg/kg y/o 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg y 300 mg/kg vía intraperitoneal en un volumen de 10 mL/kg. El efecto tranquilizante se valoró utilizando el modelo de exploración en cilindro, en el cual se observó una respuesta significativa para ambos extractos desde la dosis de 10 mg/kg y en la dosis de 30 mg/kg para las fracciones del extracto etanólico (acetato de etilo, acetona y metanol), sin notar alteración sobre la coordinación motora o presencia de relajación muscular. Mientras que el efecto anticonvulsivo se evaluó utilizando el modelo de crisis clónico-tónicas inducidas con pentilentetrazol (80 mg/kg, ip), donde se observó que hay un retraso significativo en la presencia de la crisis ge-

neralizada en las dosis de 10 mg/kg y 30 mg/kg. Los datos se analizaron estadísticamente utilizando análisis de varianza seguida de la prueba de Dunnett para una $P < 0,05$. Los resultados demuestran los efectos de *A. cherimolia* en el SNC y permiten reforzar el uso que se le da en la medicina tradicional a esta especie.

1. MARCO TEÓRICO

2.1. El Sistema Nervioso Central (SNC)

El sistema nervioso humano, es sin ninguna duda, el dispositivo más complejo ideado por la naturaleza. No solo controla todos los procesos que ocurren en nuestro cuerpo recibiendo información de las diferentes partes del mismo y enviando instrucciones para que la maquinaria funcione correctamente, sino que también nos permite interaccionar con el medio ambiente, recibiendo, procesando y almacenando los estímulos recibidos por los órganos de los sentidos. En particular, el cerebro (Fig. 1) constituye una central de inteligencia responsable de que podamos aprender, recordar, razonar, imaginar, crear y gozar de sentimientos (Tortora y col., 2002).

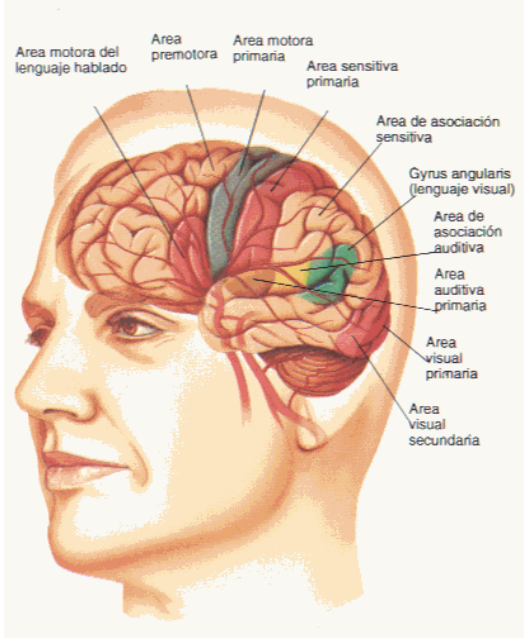


Figura 1. **El cerebro.**

1.1.1. Anatomía y función

El SNC está constituido por el encéfalo y la médula espinal. Están protegidos por tres membranas (duramadre, piamadre y aracnoides), denominadas genéricamente meninges. Además, el encéfalo y la médula espinal están protegidos por envolturas óseas, que son el cráneo y la columna vertebral respectivamente.

Los huecos de estos órganos están llenos de un líquido incoloro y transparente, que recibe el nombre del líquido cefalorraquídeo. Sus funciones son muy variadas: sirve como medio de intercambio a determinadas sustancias; como sistema de eliminación de productos residuales; para mantener el equilibrio iónico adecuado y como sistema amortiguador mecánico. Las células que forman el SNC se disponen de tal manera que dan lugar a dos formaciones muy características: la sustancia gris, constituida por los cuerpos neuronales, y la sustancia blanca, formada principalmente por fibras nerviosas (Guyton, 2001).

1.1.2. La neurona

La neurona es la unidad funcional del sistema nervioso pues sirve de eslabón comunicante entre receptores y efectores, a través de fibras nerviosas. Consta de tres partes: Cuerpo o soma: compuesto fundamentalmente por núcleo, citoplasma y nucléolo. Dendritas: terminaciones nerviosas. Axón: terminación larga, que puede alcanzar hasta un metro de longitud. El axón suele tener múltiples terminaciones llamadas "botones terminales", que se encuentran en proximidad con las dendritas o en el cuerpo de otra neurona. La separación entre el axón de una neurona y las dendritas o el cuerpo de otra, es del orden de 0,02 µ (Fig. 2). La velocidad de conducción de un impulso a lo largo de la fibra nerviosa varía de 1 m/s a 100 m/s, de acuerdo a su tamaño, siendo mayor en las más largas.

La relación existente entre el axón de una neurona y las dendritas de otra se llama "sinapsis". A través de la sinapsis, una neurona envía los impulsos de un mensaje desde su axón hasta las dendritas o un cuerpo de otra, transmitiéndole

así la información nerviosa. La transmisión sináptica tiene las siguientes características: La conducción de los impulsos nerviosos se efectúa en un solo sentido: del axón de una neurona al cuerpo o dendritas de la otra neurona sináptica.

El impulso nervioso se propaga a través de intermediarios químicos, como la acetilcolina y la noradrenalina, que son liberados por las terminaciones axónicas de la primera neurona y al ser recibidos por la siguiente incitan en ella la producción de un nuevo impulso. (Cinganoli y Houssay 2000, Tortora y col., 2002)

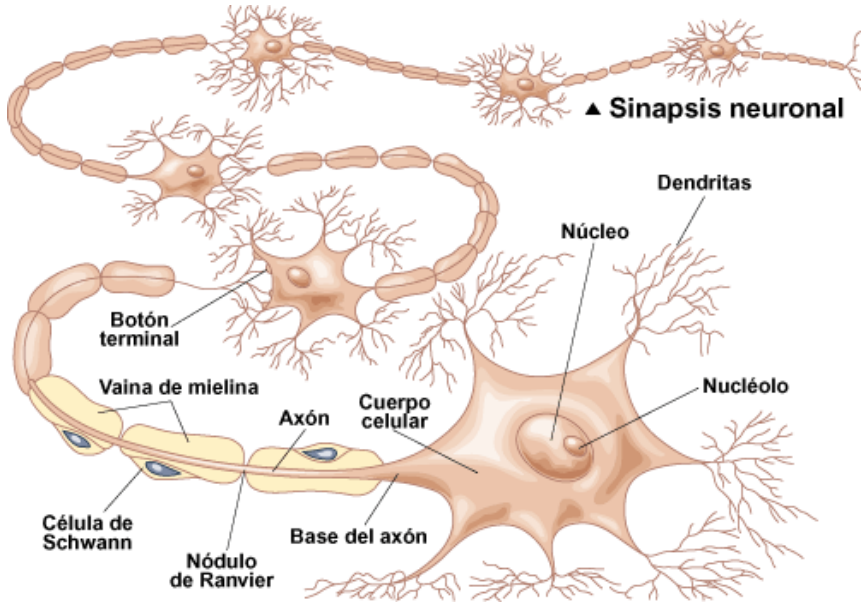


Figura 2. **La neurona.**

En el SNC, hay neuronas excitadoras e inhibidoras y cada una de ellas libera su propia sustancia mediadora. Cuando las terminaciones presinápticas son estimuladas en forma continuada o con frecuencia elevada, los impulsos transmitidos disminuyen en número a causa de una "fatiga sináptica".

1.1.3. Sinapsis

Para comunicarse entre sí o con otras células, las neuronas utilizan dos tipos de señales: la sinapsis eléctrica y la sinapsis química.

1.1.3.1. *Sinapsis eléctricas*

Las señales eléctricas son diminutos impulsos eléctricos que se transmiten a lo largo de la membrana de la neurona. Así por ejemplo, la luz que incide sobre unas células especiales de la retina llamadas bastones y conos, produce una corriente eléctrica igual que ocurre en las células fotoeléctricas. Las señales procedentes de cada una de estas células son transmitidas a través de las fibras nerviosas de la retina y agrupadas en el nervio óptico. Finalmente, el nervio óptico envía la información a un área especializada de los lóbulos cerebrales donde es interpretada y transformada en imágenes. De igual forma, un acto voluntario como el mover un dedo, genera una señal en el cerebro que es transmitida por las neuronas motoras de la médula espinal hasta las células musculares en las que es transformada en una contracción. Las sinapsis eléctricas corresponden a uniones de comunicación entre las membranas plasmáticas de los terminales presináptico y postsinápticos, las que al adoptar la configuración abierta permiten el libre flujo de iones desde el citoplasma del terminal presináptico hacia el citoplasma del terminal postsináptico (Cinganoli y Houssay, 2000).

1.1.3.2. Sinapsis química

Las señales químicas se clasifican en dos categorías: neurotransmisores y hormonas. Los neurotransmisores son moléculas pequeñas que son enviadas por una neurona a otra para salvar un "espacio vacío" entre la terminación de una dendrita o axón de una célula y el comienzo de otra, constituyendo la llamada sinapsis. Al llegar al extremo de una neurona, la señal eléctrica provoca que se abran unas pequeñas vesículas que contienen las moléculas del neurotransmisor. Este difunde a través del espacio intercelular y llega a la membrana de la célula siguiente donde genera una nueva señal eléctrica mediante una serie de mecanismos muy compleja pero perfectamente conocida. Las hormonas, por el contra-

rio, son generalmente moléculas bastante grandes que se segregan por glándulas muchas veces muy alejadas del SNC. Estas glándulas constituyen el llamado sistema endocrino, el cual junto con el sistema nervioso, desempeña la mayoría de las funciones de regulación del organismo. Por ejemplo, si la cantidad de glucosa de la sangre aumenta por encima de un cierto valor, el cerebro envía una señal al páncreas. Éste segrega la hormona insulina que se distribuye por circulación sanguínea a todos los tejidos activando el metabolismo de la glucosa y "quemando" el exceso de la misma. Asimismo, las neuronas se caracterizan porque las membranas de los terminales presináptico y postsináptico están engrosadas y tiene separada la hendidura sináptica, como un espacio intercelular entre 20 nm y 30 nm de ancho. El terminal presináptico se caracteriza por contener mitocondrias y abundantes vesículas sinápticas que son organelos revestidos de membrana que contienen a los neurotransmisores. Al fusionarse las vesículas sinápticas con la membrana se libera el neurotransmisor que se une a receptores específicos localizados en la membrana post-sináptica, en la cual se concentran canales para aniones o cationes activados por ligandos (Guyton, 2001).

Al llegar el impulso nervioso al terminal presináptico se induce: la apertura de los canales para calcio sensibles a voltaje, el subir el calcio intracelular se activa la exocitosis de las vesículas sinápticas que liberan al neurotransmisor hacia la hendidura sináptica. La unión del neurotransmisor con su receptor induce en la membrana postsináptica la apertura de los canales para cationes activados por ligandos determinando cambios en la permeabilidad de la membrana que pueden: inducir la despolarización de la membrana postsináptica: sinapsis excitadoras; o hiperpolarizar a la membrana postsináptica: sinapsis inhibidoras.

La sumatoria de los impulsos excitadores e inhibidores que llegan por todas las sinapsis y que se relacionan con cada neurona (1 000 a 200 000) determina si se produce o no la descarga del potencial de acción por el axón de esa neurona (Cinganoli y Houssay, 2000).

1.1.4. El sistema GABAérgico

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) se sintetiza a partir del ácido glutámico por acción de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), la cual utiliza como coenzima el fosfato de piridoxal, que a su vez, es sintetizado por la cinasa del piridoxal a partir de piridoxina. El ácido glutámico precursor del GABA, se sintetiza a partir de la glutamina por acción de la enzima glutaminasa. El GABA se libera de la neurona en el espacio intersináptico de donde se capta por las células gliales que transforman el ácido glutámico. La glutamina sale de la célula glial y se capta por las terminales nerviosas donde es precursor principal del ácido glutámico que posteriormente sirve a la GAD para la síntesis del GABA. La degradación del GABA se lleva acabo en la mitocondria y se relaciona con el ciclo de Krebs. La enzima transaminasa (GABA-T), que depende del fosfato de piridoxal, se transforma a semialdehído succínico (SAS) (Rang, 1992) (Fig. 3).

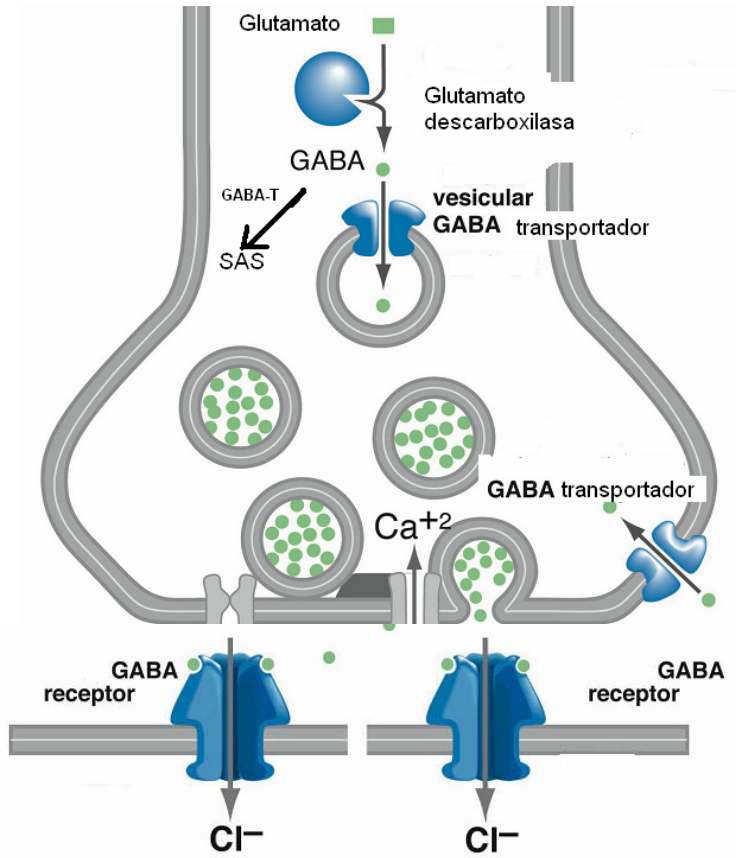


Figura 3. **Sistema inhibidor GABAérgico.**

La liberación del GABA en las terminales sinápticas se puede efectuar de dos formas: a) espontánea o basal, la cual es independiente tanto de la estimulación como del Ca^{+2}, y no se inhibe por bloqueadores del influjo de calcio en la terminal nerviosa y b) tónica o constante, la cual mantiene una inhibición constante de los sistemas de neurotransmisión. El mecanismo responsable de la liberación del GABA en el espacio sináptico consta de un sistema de captación de alta afinidad dependiente de iones sodio (Na^{+2}) y de iones cloro (Cl^{-}). El sistema se localiza tanto en las células gliales como en las terminales nerviosas GABAérgicas. En la terminal el neurotransmisor recién acumulado se distribuye de tal forma que puede almacenarse en pozas disponibles para su posterior liberación, pero se ha demostrado que el GABA se libera preferentemente recién sintetizado (Stahl, 2002).

El GABA tiene al menos dos tipos de receptores para su acción inhibidora, el receptor $GABA_A$ y $GABA_B$ para fármacos neuroactivos, entre los que se encuentran las benzodiacepinas y los barbitúricos los cuales producen efectos sedantes, ansiolíticos y anticonvulsivos (Klein y col., 1995).

1.1.5. El sistema serotoninérgico

La serotonina (5-HT) se sintetiza a partir del aminoácido L-triptófano que se hidroxila por la hidroxilasa del triptófano, en presencia de oxígeno molecular y factor de pteridina reducido, para formar el L-5-hidroxitriptófano que se convierte en 5-HT por la acción de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos. La degradación de la 5-HT se lleva a cabo mediante la enzima monoaminooxidasa (MAO) que forma al acetaldehído del 5-hidroxindol que se convierte en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por la acción de la aldehídodeshidrogenasa. Una vía alternativa de la degradación de la serotonina es la formación de un alcohol llamado 5-hidroxitriptofol que se forma a partir de la reducción del acetaldehído del 5-hidroxindol realizada por la aldehído-reductasa. Finalmente, el 5-HIAA se excreta en la orina junto con pequeñas cantidades del 5-hidroxitriptofol.

Las funciones de la 5-HT están reguladas por diferentes tipos de receptores que se agrupan en cinco familias que son 5-HT_{1A}, 5-HT $_{1B}$, 5-HT_{2A}, 5-HT_4, 5-HT_3; las cuatro primeras se acoplan por medio de proteínas G a diversos sistemas efectores enzimáticos y eléctricos; mientras que el receptor 5-HT_3 está acoplado a un canal para los iones sodio y potasio, lo que promueve las acciones excitadoras e inhibidoras de la 5-HT, por ejemplo: la 5-HT induce una hiperpolarización mediada por receptores 5-HT_{1A}, en las neuronas del hipocampo, seguida de una despolarización lenta mediada por los receptores 5-HT_4. Los receptores 5-HT_{2A} se localizan en las interneuronas GABAérgicas. La activación de estas interneuronas intensifica la descarga de GABA ocasionando un bloqueo en los receptores 5-HT_{2A} produciendo la hiperpolarización de las neuronas. Las neuronas del sistema serotoninérgico se encuentran en los núcleos del rafe del tallo encéfalico y se proyectan por todo el cerebro y la médula espinal (Goodman y Gilman, 1996). La 5-HT actúa en la regulación de la función del músculo liso en los aparatos cardiovascular y digestivo, regula las funciones plaquetarias y también funciona como neurotransmisor en el SNC regulando funciones como el sueño, la función cognoscitiva, percepción sensorial, actividad motora, regulación de la temperatura, nocicepción, apetito, conducta sexual, secreción hormonal, así como en el control de la ansiedad y la epilepsia (Stahl, 2002).

1.2. LA EPILEPSIA, LA ANSIEDAD Y SU TERAPÉUTICA

Los avances en la investigación sobre el funcionamiento del cerebro y de las bases biológicas de sus afecciones han constituido, desde hace más de tres décadas, uno de los campos científicos de mayor alcance clínico. Esta situación ha permitido definir el concepto de neurociencias, agrupando bajo su denominación el estudio y tratamiento de patologías psiquiátricas, neurológicas y, en general, de aquellas que afectan al SNC. Estas patologías, como la epilepsia y la ansiedad, tienen una especial trascendencia en la calidad de vida no sólo de los pacientes, sino también de su entorno y constituyen uno de los mayores retos de la investi-

gación clínica actual (Feria y col., 1997; File, 1987). En EUA entre el 20 % y 28 % de los habitantes tienen problemas de insomnio, dolor de cabeza y ansiedad, de éstos el 3 % hace uso de plantas medicinales (Carlini, 2003). En México14,3 % de la población a presentado trastornos de ansiedad por lo menos una vez en su vida y se ha documentado un elevado uso de la medicina alternativa (Caraveo-Anduaga y col., 1996).

1.2.1. Epilepsia

1.2.1.1. Epidemiología

Se ha calculado que la epilepsia afecta del 0,5 % al 2,0 % de la población en general y pueden aparecer a cualquier edad. 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 (ejemplo: alteraciones sensitivas, cognoscitivas o emocionales).

1.2.1.2. Definición

La epilepsia es una afección neurológica crónica producida por diferentes etiologías, caracterizada por dos o más crisis epilépticas. A su vez las crisis epilépticas son una manifestación clínica originada por la descarga excesiva de un grupo de neuronas cerebrales que consiste en fenómenos anormales bruscos y transitorios que pueden incluir alteraciones: motoras, sensitivas, de la conciencia, autónomas y/o psíquicas (ILAE, 1981; 1989).

La etiología de la epilepsia es multifactorial, sin embargo se considera que en general esta se debe a la pérdida de actividad neuronal principalmente inhibitoria y al descontrol entre el balance neuronal excitatorio e inhibitorio, la excitación sobrepasa a la inhibición y por lo tanto hay mayor susceptibilidad de que las neuronas descarguen de manera exagerada, recurrente, breve y no predecible (McNamara, 1996).

1.2.1.3. Clasificación

Existen dos términos relacionados epilepsia y crisis epiléptica. Una *crisis epiléptica* es el resultado de una descarga neuronal cortical excesiva, que puede ser focal, generalizada o generalizarse secundariamente, y que es seguida de manifestaciones clínicas, produciendo un trastorno autolimitado de la conciencia, comportamiento, emoción o cualquier función cortical, dependiendo de la localización y características de las descargas. Entendemos por *epilepsia* a aquella enfermedad en la que las crisis epilépticas recurren, en general como resultado de una lesión cerebral estructural, en el seno de una enfermedad sistémica o de forma idiopática o genética.

Las crisis parciales o focales se inician con la activación de las neuronas situadas en una zona del cerebro de la corteza o bien permanecen localizadas o bien se generalizan (es decir se diseminan por todo el cerebro), mientras que otras parecen de tipo generalizado desde su inicio. La lesión puede deberse a traumatismo durante el parto, traumatismo postnatal, tumor, absceso, infarto o malformación.

Crisis **parciales** o focales son subclasificadas a su vez en:

- Simples (con signos motores sensitivos, autónomos, o psíquicos)
- Complejas (crisis psicomotoras o del lóbulo temporal)
- Generalizadas secundariamente

En tanto que las crisis **generalizadas** primarias *se pueden dividir en*:

- Tónica-clónicas (gran mal)
- De ausencia (pequeño mal)
- Tónicas
- Atónicas
- Ausencia atípica
- Mioclónicas
- Espasmos infantiles

— Las *crisis generalizadas primarias* conocidas como *tónico-clónicas (gran mal)*, suelen iniciarse sin signo de advertencia. El inicio se caracteriza por una pérdida de la conciencia, contracción tónica de los músculos, perdida de control postural y emisión de un grito por parte del paciente debido a la aspiración forzada por la contracción de los músculos respiratorios. El en-

fermo se cae al suelo en postura opistótonos, a menudo sufriendo traumatismo y permaneciendo rígido durante muchos segundos. Puede producirse cianosis cuando se inhibe la respiración. Al poco tiempo se producen una serie de contracciones rítmicas de los cuatro miembros. Esta fase clónica puede durar un período de tiempo variable, y finaliza cuando se relajan los músculos. Habitualmente, se produce un retorno gradual (dura algunos min) al estado de conciencia y con frecuencia el paciente presenta desorientación durante su recuperación. Durante la crisis se puede presentar incontinencia urinaria o fecal o bien mordedura de lengua. En la fase postictal, existe amnesia con relación a la crisis y en ocasiones, también amnesia retrógrada. Son secuelas frecuentes la cefalea y la somnolencia y el paciente puede no volver a sus niveles de funcionamiento normal hasta transcurridos unos días.

— *De ausencia (pequeño mal).* Se caracterizan por la interrupción súbita de actividades, consciente, acompañada en ocasiones por temblor de manos. Las *ausencias atípicas* son similares a las crisis de ausencias tónicas, pueden coexistir con crisis tónicas mioclónicas atónicas.

— Las *crisis atónicas* consisten en pérdida breve de conciencia y del tono postural, sin contracción, se acompaña de una caída violenta del paciente sin pérdida de conciencia, epilepsia mioclónica juvenil, inicia en la adolescencia, presenta un componente genético. A menudo debuta con crisis mioclónica al despertarse y en fase avanzada puede dar lugar a crisis generalizada tónico-clónica.

— Las *mioclónicas* son caracterizadas por contracciones musculares súbitas, breves, aisladas o repetitivas que afectan a una parte del cuerpo o todo.

— Los *espasmos infantiles* se pueden presentar desde el nacimiento a los 12 meses, son contracciones breves y sincrónicas en los músculos de cuello, torso y brazos, el 90 % desarrolla retraso mental (Feria, 1997).

1.2.1.4. Modelos experimentales

La epilepsia es uno de los padecimientos que más modelos ha originado entre todas las enfermedades. Tal vez esto se deba a la extraordinaria excitabilidad del cerebro, siendo relativamente fácil hacer que un grupo de neuronas responda en una forma exagerada, paroxística, ante una estimulación intensa. Además estos paroxismos pueden medirse mediante el electroencefalograma (Fernández-Guardiola, 1992).

Los modelos de inducción de crisis epilépticas mediante agentes convulsivantes son usados para la búsqueda de nuevos antiepilépticos o bien para caracterizar los mecanismos de acción de nuevos fármacos (Becker y Grecksch 1995; Faingold y col., 1984; Arvanov y col., 1985). Entre las sustancias más utilizadas para la inducción de las crisis convulsivas se encuentran las siguientes: estricnina, N-Metil D-Aspartato, pilocarpina, ácido kaínico, metales, pentilentetrazol (PTZ) (Lösher, 1997). Los animales con crisis espontáneas y recurrentes crónicas representan un modelo ideal de epilepsia humana. Existen varias cepas de animales con gran susceptibilidad a las crisis epilépticas, pero muchos de estos modelos, por ejemplo ratones y ratas susceptibles a las crisis audiogénicas o babuinos fotosensibles se consideran modelos de epilepsia refleja más que modelos con crisis espontáneas (Lösher, 1997). Uno de los pocos modelos animales de epilepsia espontánea son los perros epilépticos, modelo que resulta ser útil para el estudio de crisis fármaco-resistentes; este tipo de modelo genético de epilepsia también se presenta en los gatos, aunque éste no ofrece las mismas ventajas que en los perros (Lösher, 1997). En general, los modelos experimentales se pueden clasificar en químicos, eléctricos o bien en modelos naturales Fig. 4.

1.2.1.5. Tratamiento farmacológico

Ante una primera crisis la actitud debe ser conservadora, y únicamente se estudia al paciente con las pruebas diagnósticas pertinentes. Se debe iniciar el tratamiento después de una primera crisis en caso de haber una lesión estructural demostra-

ble, o cuando la situación del paciente así lo requiera (v.g. paciente con un trabajo de riesgo). Cuando se comienza un tratamiento antiepiléptico se preferirá siempre en monoterapia, apurando al máximo la dosis del medicamento electo, pudiéndose usar otros fármacos en monoterapia en caso de no haber respuesta al inicial. Si las crisis siguen sin controlarse se asociaran otros fármacos.

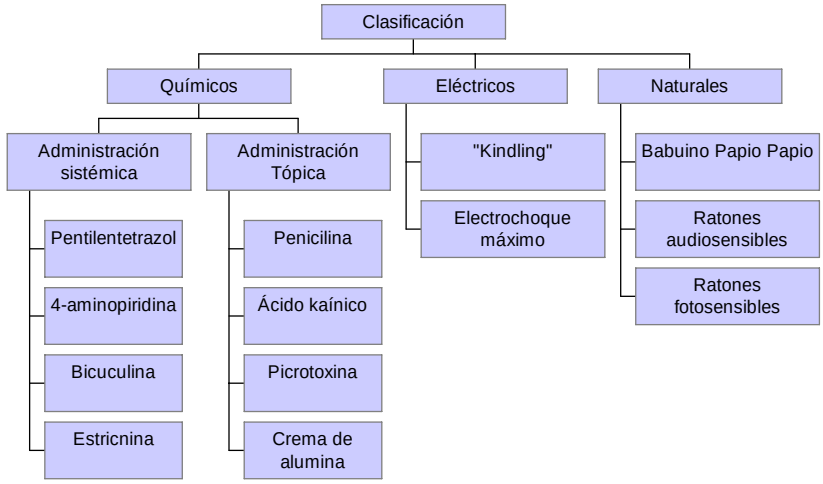


***Figura 4*. Modelos experimentales de epilepsia.**

Los fármacos antiepilépticos (FAE) tiene un estrecho rango terapéutico, y los niveles plasmáticos deben encontrarse por encima de la concentración mínima terapéutica y por debajo de la concentración máxima tolerable, por lo que en muchos casos será preciso monitorizar los niveles de los FAE con controles periódicos, generalmente en caso de falta de respuesta o ante la presencia de síntomas o signos de intoxicación. Dado que muchos de estos fármacos se transportan unidos a proteínas y tienen metabolismo hepático, habrá que tener precauciones especiales en los enfermos con politerapia o co-terapia con otros fármacos, en aras de prevenir interacciones farmacocinéticas, sobre todo a nivel de desplazamiento de los FAE de las proteínas plasmáticas (aumento de síntomas de toxicidad) y a nivel de los procesos de biotransformación hepática y aclaramiento hepático (la mayoría) o renal (sobre todo gabapentina). Hay FAE como la carbamacepina o lamotrigina que provocan inducción hepática, pudiendo disminuir los niveles de otros FAE o de sí misma (autoinducción). Se tendrá especial cuidado a la hora de

ajustar los niveles de los FAE, pues en muchos casos la cinética no es lineal (el ejemplo típico es la fenitoína), y así evitar intoxicaciones indeseables.

La introducción de valproato o lamotrigina en el tratamiento de un epiléptico que ya estaba con carbamacepina puede aumentar los niveles de 10,11-epoxicarbamacepina, metabolito de ésta que puede producir síntomas de intoxicación. Al iniciar el tratamiento con lamotrigina en un epiléptico que ya estaba con valproato, la dosis de lamotrigina debe ser menor y más espaciada.

Gabapentina es eliminada sin metabolizar por el riñón, por lo que se debe modificar la dosis en caso de insuficiencia renal. No se han descrito interacciones significativas con otros antiepilépticos. Felbamato se ha asociado con anemia aplásica. Fue aprobado en 1993 para su uso en poli o monoterapia en adultos con crisis parciales con o sin generalización secundaria, y en niños con crisis parciales o generalizadas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. Las principales interacciones farmacocinéticas entre los FAE (FB, fenobarbital; PRM, primidona; DPH, fenitoína; ESM, etosuximida; CBZ, carbamacepina; VPA, ácido valproico; VGB, vigabatrina; GBP, gabapentina; LTG, lamotrigina) así como otros aspectos se presentan en la Tabla 1 del apéndice 1 (Katzug, 1999, Bevan y col., 1982, Rang, 1992).

1.2.2. Ansiedad

1.2.2.1. Definición

La ansiedad es un complejo de sensaciones subjetivas y conductas características. Las sensaciones subjetivas consisten en tensión, aprensión, temor, preocupación y dificultad para pensar o concentrarse. Estas sensaciones se acompañan de signos y síntomas de la conducta como: temblores, estremecimientos, tensión muscular desasosiego y fatiga con hiperactividad autonómica de los aparatos respiratorio, cardiovascular, urinario y gastrointestinal. La ansiedad excesiva no proporcional a la situación externa, puede ser incapacitante. Ejemplo la ansiedad intensa crónicamente persistente o la preocupación excesiva por uno mismo o un familiar cercano como un progenitor o un hijo (Stahl, 2002).

1.2.2.2. Clasificación

Entre los trastornos identificados se halla el de la ansiedad generalizada por el pánico, la agarafobia, las fobias sociales, las fobias simples, el síndrome de estrés postraumático y obsesivo-compulsivo (Heinze, 2003, DSM-IV 1994).

1.2.2.3. Modelos experimentales

Una amplia variedad de modelos experimentales en animales han sido propuestos para la evaluación de fármacos con actividad ansiolítica. En los modelos experimentales se pueden emplear animales, tales como: ratas, ratones, perros, gatos, conejos, hámster, chimpancés, entre otros. Los fármacos modifican las tendencias naturales de exploración de estos animales, conducta que es utilizada como parámetro en la evaluación de la ansiedad (Simiand y col., 1984; Braestrup y Nielsen, 1982; Crawley, 1985; Dallas, 1985).

Algunos de los modelos útiles para evaluar la ansiedad son:

- Modelo de campo abierto
- Modelo de cruce castigado
- Modelo de la cruz elevada
- Modelo del tablero con orificios
- Prueba de la escalera
- Modelo transición luz-oscuridad
- Modelo de interacción social
- Modelo de agresividad en el ratón macho inducida por el aislamiento
- Modelo de exploración en cilindro

1.2.2.4. Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la ansiedad consiste en la aplicación de terapia psicológica y tratamiento con agentes químicos (fármacos) o incluso con la herbolaria (plantas).

Los fármacos eficaces en el tratamiento de la ansiedad se pueden clasificar en tres grupos: antidepresivos con acciones ansiolíticas (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina, inhibidores de la monoamino-oxidasa); Bloqueadores beta-adrenérgicos y en especial las benzodiacepinas (Klein, 1995).

Las benzodiacepinas se descubrieron a finales de 1950. Por su efecto ansiolítico y tranquilizante dieron comienzo a una nueva esperanza en el tratamiento más efectivo y seguro en una variedad en los estados de estrés, tensión y ansiedad, así como de la epilepsia y en los trastornos del sueño, además usados en anestesia y como relajantes musculares. Hoy en día son los más utilizados por el hombre, con un margen de seguridad mayor que los barbitúricos. Sin embargo, en administración aguda (cuando se comparan la dosis necesaria para reducir la ansiedad y promover el sueño, con la dosis que da como resultado la depresión respiratoria) no están desprovistos de efectos adversos, debido a que producen: amnesia, dependencia, síndrome de abstinencia, reacciones paradójicas, decadencia en funciones psicomotoras lo cual ocasiona algunos accidentes automovilísticos (Katzug, 1999, Bevan y col., 1982, Rang, 1992)

Todas las benzodiacepinas son por lo menos aditivas en sus efectos con otros depresores del SNC. Con la administración crónica tienen el potencial de abuso y dependencia con un nivel de riesgo, en términos de prevalencia, similar al de las bebidas alcohólicas. Algunas benzodiacepinas se usan como relajantes musculares, ejemplo diazepam, otras se usan como agentes para las técnicas de sedación consciente, ejemplo diazepam y midazolam.

Las benzodiacepinas potencian los efectos del GABA y la transmisión GABAérgica, no actúan como agonistas o antagonistas del GABA ni afectan su liberación, la síntesis o el metabolismo del GABA. Las benzodiacepinas actúan en receptores específicos, tal como el receptor ionotrópico $GABA_A$ el cual está acoplado a los canales transmembrana para el cloro (Katzug, 1999, Bevan y col., 1982, Rang, 1992).

1.3. PLANTAS CON ACTIVIDAD DEPRESORA SOBRE EL SNC

1.3.1. Antecedentes históricos

Durante siglos el uso de las plantas se consideró como hechicería, en tanto que hoy en día, a algunas de esas plantas se les reconoce que poseen actividad sobre el SNC. Sin embargo, sólo a través de mucho tiempo y después de diversas investigaciones son aceptadas en tratamientos para pacientes con problemas psiquiátricos, ya que las plantas son en su mayoría menos tóxicas que los medicamentos de origen sintético.

En las últimas décadas se observa como las plantas medicinales se consideran como alternativa importante en la terapéutica, presentándose un incremento de 42,2 % entre 1990 y 1997. Esto, considerado en segundo lugar de dicha alternativa para enfermedades de la salud mental, como: fatiga, dolor de cabeza, insomnio, depresión y ansiedad (Yager, 1999). Existen diversas plantas que actualmente son utilizadas en enfermedades del SNC, como son: *Humulus lupulus* L., *Lavandula angustifolia* MILL., *Hypericum perforatum* L., *Hypericum calycinum* L., *Crocus sativas* L., *Menthae x piperita* L., *Matricaria recutita* L., (Duke, 1985; Lawrence, 1994; Özturk y col., 1996). Estas plantas son utilizadas en su mayoría como tranqiizantes y algunas de ellas tienen investigación farmacológica y se usan en variadas formas farmacéuticas, cabe mencionar que el interés por estas plantas se genera al conocer sus bondades después de usarse por varias generaciones en medicina tradicional (Tortoriello y Romero, 1992). Algunos de estos productos son usados de manera individual y otros como mezclas, donde además de su efecto sobre el SNC son reguladores de otras actividades fisiológicas, tal es el caso de *Hypericum perforatum* L., utilizado de manera individual como antidepresivo (Duke, 1985). Asimismo, algunos que tienen actividad bactericida y funguicida de manera individual, llegan a producir efectos como sedantes al utilizarlos en combinación con otras plantas, tal es el caso de *Matricaria recutita* L. (Lawrence, 1994).

Estudios recientes muestran que las mezclas de plantas y otras sustancias producen efectos benéficos en el SNC, como es el caso del extracto de Kava con magnesio que es útil para la ansiedad. Así, de manera individual, el extracto se usa como analgésico y tranquilizante, en tanto que el magnesio posee propiedades sedantes (De Leo, 2001). Por otro lado, el extracto de kava tiene como ventaja sobre las benzodiacepinas (terapia farmacológica) el que no produce los efectos colaterales que se manifiestan con éstas, como son: somnolencia, mareos, dependencia y dolor de cabeza (Pitler, 2000, Kenyatta, 2001).

Por otro lado, existen también otras plantas que aún no se conoce su efecto terapéutico con seguridad, sin embargo se utilizan de manera tradicional en gran cantidad y se ha iniciado su estudio aislándose algunos de sus compuestos químicos, como es el caso de *Sophora secundiflora* (frijolillo o colorín), cuyas semillas contienen un alcaloide soforina (citisina) que actúa como estimulante nervioso, provoca delirios y después narcosis. Una semilla puede causar la muerte de un adulto. Otra planta es la *estrella Toanaba sp* (Flor de tilia), se usa para palpitaciones y nervios, no hay aún estudios químicos, pero se considera que debe contener: di y triterpenos, saponinas, y quizá purinas. Asimismo, un caso curioso es la *Karwinskia humboldtiana Roehm. Et Sch* (Tullidora o coyotillo), que aún cuando la semilla y la tintura de la hoja pueden producir parálisis, es utilizada como anticonvulsivo. Del extracto acuoso de la raíz se han aislado tres diantraquinonas neurotóxicas (también presentes en el fruto) y dos flavonoides, siendo la raíz utilizada como contraveneno en caso de parálisis con las semillas. Además, de la *Solanum verbascifolium D* (salvadora), que contiene un esteroalcaloide, se utilizan las hojas como té para los trastornos nerviosos (Domínguez, 1999).

Asimismo, existen varias plantas y componentes de dichas plantas que a través de los años en medicina tradicional han sido usados como anticonvulsivos y/o antieplilépticos (Tabla 1) (Öztürk y col., 1996).

Tabla 1. Plantas de la medicina tradicional mexicana usadas en el tratamiento de la epilepsia.

Nombre común	***Parte utilizada***	***Nombre científico***
Toronjil	todo	*Melissa officinalis*
Maguey	hoja	*Agave potatorum*
Ajo	bulbo	*Allium sativum* L.
Apio	hoja	*Apium graveolens*
Tlacopatle	raíz	*Sanvitalia procumbens*
Estafiate	hoja	*Artemisia ludoviciana ssp. mexicana*
Azahar	flor	Citrus aurantium
Epazote	todo	Chenopodium ambrosiodides L
Flor de manita	flor	Chiranthodendron pentadactylon
Contrahierba	raíz	Dorstenia contrajerva L.
Anís estrella	flor	Illicium verum Hook
Laurel	hoja	Laurus nobilis L.
Aguacate	fruto	Persea americana
Romero	hoja-tallo	*Rosmarinus officinalis* L.
Pericón	hoja-tallo	Tagetes lucida
Flor de muerto	flor	Calendula officinalis
Tila	flor-hoja	*Tilia americana* var. *mexicana*
Colorín	todo	Erythrina americana

Öztürk y col., 1996

1.3.2. La familia Annonaceae

El nombre de la familia Annonaceae es derivado del latín y significa *la cosecha es anual*. Los frutos de la semilla están considerados como los más finos y deliciosos de América Latina. En México y América Central el género *Annona* está bien representado y se piensa que de esta región son originarias. Algunas especies fue-

ron traídas de las Antillas y América del Sur, habiendo sido aclimatadas en América Central. Se conocen 80 géneros y cerca de 850 especies (Ruíz y Morett, 1998). De estas especies las encontradas en México: *A. cherimola* Mill L., *A. reticulata* L., *A. squamosa* L., A. *diversifolia* Saff.; *A. muricata* L, *A. lutescens* Saff., *A. globiflora* Sch., *A. longiflora* Wats., *A. primigenia* Stand. & Steyerm, *A purpurea* Moc & Sess, *A. scleroderma* Saff., *A. palmeri* Saff., *A. longipes* Saff., *A. glabra* L., *A. excelsa* HBK. *A. liebmanniana* Baill. (Ruiz y Morett, 1998).

De algunas plantas con actividad sobre el SNC ya se han reportado estudios científicos, indicando compuestos químicos, toxicología, botánica y estudios farmacológicos (Tabla 2):

Tabla 2. Plantas medicinales con actividad ansiolítica y/o antiepiléptica.

Nombre científico	**Nombre común**	**Indicaciones Terapéuticas**	**Composición**	**Toxicidad**
Anamirta cocculus	Pez asesino, baya del sauco	La picrotoxina en dosis bajas (0,3 mg a 0,6 mg) ha sido usada para el manejo de **epilepsia** y sudoraciones nocturnas.	Contiene alcaloides no tóxicos, como: menispermina y paramenispermina. Las semillas contienen grasas tóxicas (picrotoxina).	Irritante gastrointestinal, en altas dosis actúa como purgante, causa: vómito. Irritante gastrointestinal, en altas dosis actúa como purgante, causa: vómito, respiración rápida y poco profunda, palpitaciones lentas, pérdida de conciencia y muerte.
Avena sativa L.		**Ansiedad**, tensión y nerviosismos agudos y crónicos, síndromes neurasténicos y pseudoneurasténicos. En medicina popular. Sedante en los agotamientos nerviosos, insomnio y neurastenias, los baños preparados con paja de avena, se cree que estos baños son eficaces como sedantes para personas nerviosas.	Las influorescencias son ricas en flavonas, las hojas contienen además soponinas esteroídicas de tipo forostánico.	
Hypericum perforatum L.		Neurosis depresivas. Estudios farmacológicos. Existen ensayos clínicos que muestran eficacia en depresiones leves y moderadas frente a placebo y otros fármacos antidepresivos. Trastornos psicovegetativos, mal humor de carácter depresivo **ansia y/o agitación nerviosa**. Estudios médicos, basados en datos experimentales,	Hiperacina y sus derivados, Flavonoides con acción antibiótica, más del 10 % de taninos, y pequeñas cantidades de pro-	

Tabla 2. Plantas medicinales con actividad ansiolítica y/o antiepiléptica.

Nombre científico	Nombre común	Indicaciones Terapéuticas	Composición	Toxicidad
		apoyan una ligera acción antidepresiva. Preparados. En Europa Occidental se usa por su efecto sobre el SNC y regulador de la micción.	antocianidinas.	
Mellissae Folium	Hoja de toronjil, hoja de cedrón, hoja de cidronela	Sedante, espasmilítico, afecciones gastrointestinales de origen nervioso, trastornos cardíacos, psicovegetatívos, útil en migrañas y en estados de nerviosismo, agitación e irritabilidad. Como compuesto individual: analgésico, antiinflamatorio, **anticonvulsivo**, antipsicótico, sedante, para estimular el apetito, posee propiedades carminativas. Como preparado: **sedante, tranquilizante (pediátrico)** e inductor del sueño, en caso de resfriado (como diaforético, calmante reconstituyente) y ede trastornos circulatorios funcionales (palpitaciones nerviosas, migrañas, histeria, melancolía), antiespasmódico, Sus extractos se utilizan en algunas especialidades sedantes y digestivas.	Monoterpenos, como: aldhídos monoterpenícos, metricitronelal, (+)-ocimeno, citronelol nerol y geraniol. Sesquiterpenos, como: β-cariofileno y el germacreno D.	Ninguna conocida
Panax quinquefollium L	Ginseng	Analgésico, antiinflamatorio, **anticonvulsivo**, antipsicótico, sedante.	Ginsenósidos o panoxosidos, esteroides como: saponinas, glicósidos.	Diarrea erupciones en la piel, ansiedad hipertensión y excitación.
Several Lavandula	aspic, lavadin, lavander verdadera, púa lavander,	incrementa la capacidad mental y disminuye la fatiga, mejora el humor y **disminuye la ansiedad**, ayuda en la dificultad para dormir, minimiza el estrés, ayuda en los desordenes de origen nervioso que causan irritabilidad estomacal e intestinal, además tienen efecto antiflutulento. También son utilizados como repelentes a los insectos, en baño de aceite como aditivos para disminuir la distensión del vientre después del parto, actualmente están en estudio los monoterpenos como quimioterapia y prevensión del cáncer.		

Lawrence, 1994

Los frutales que se desarrollan en México de la familia *Anonaceae* pertenecen al género *Annona* a excepción de *Rollinia jimenezii* Schlecht. El género Annona es el más importante, comprende especies de árboles y arbustos nativos de América Tropical o de las Indias Occidentales. De 119 especies en el género, 108 son del trópico Americano, 10 son del Trópico Africano, pero *A. glabra* L. se encuentra en ambos continentes. Clasifica al género en cinco grupos: *Guanabani* (guanábanas), *Pilaefloras* (anonas seríceas), *Acutiflorae* (anonas de pétalos afilados), *Attae* (anones) y Annonellae (anonas enanas); dentro de estos sólo dos tie-

nen valor frutícola: *Guanabani y Attae,* en el primero se incluyen la guanábana (*A. muricata L.*), chincuya (*A. purpurea* Moc. et Sessé) y corcho (*A. glabra L.*). En el segundo grupo se encuentran el chirimoyo (*A. cherimola Mill*.), el saramuyo o anón (*A. squamosa*), anona (corazón de buey) (*A. reticulata* L.), paupase o ilama (*A. diversifolia* Saff.), anona amarilla (*A. lutescens* Saff.) y chirimoya (*A. scleroderma* Saff.).

1.3.3. *Descripción botánica de la Annona cherimolia*

La clasificación botánica del chirimoyo según Cronquist (1982) e Ibar (1984) es:

Reino: Vegetal
Subreino: Embryophita
División: Magnolíneas
Familia: *Annonaceae*
Género: *Annona*
Especie: *Annona cherimola* Mill., aunque algunos autores la denominan *Annona cherimolia* Mill.

La *Annona cherimola* es un árbol con sistema radicular superficial y ramificado, el 98 % de las raíces están en los primeros 40 cm superficiales del suelo (Martín, 1993), altura de 5 m a 9 m (Martínez, 1959). Tallo cilíndrico de corteza gruesa y lisa, o ligeramente veteada, de color verde grisáceo. El epitelio es sumamente fino, pero el xilema es grueso (Martín, 1993). Los entrenudos son largos, de hasta 20 cm en árboles jóvenes y las ramas nacen en forma irregular muy densas con tendencia a inclinarse, por lo que resulta un árbol frondoso de rápido crecimiento y copa redondeada (Ibar, 1984), es semicaduco perdiendo las hojas una vez al año, generalmente antes de que sus nuevos brotes se desarrollen en la primavera (Racho, 1967). Flor blanca-amarillenta algunas veces roja. Fruto con muchas semillas, de sabor dulce, cuando madura es verde con rojo. La chirimoya se cultiva en árboles de 3 m a 10 m de alto, tronco cilíndrico verde grisáceo, ramas densas, siempre tiene hojas. Las hojas son simples alternas, ovadas a elípticas, suaves de 10 cm a 20 cm de largo por 4 cm a 8 cm de ancho, oscuras en el lado superior y con pubescencia fina en la cara inferior (León, 1987). El pecíolo, hueco

en su unión con el tallo, protege a las yemas que están esparcidas y son aromáticas. Las yemas son compuestas, es decir, poseen varias yemas con brotes parcialmente desarrollados, que pueden ser o no mixtas. Cada yema compuesta tiene la posibilidad de emitir cuatro brotes, que están en latencia. Las yemas mixtas, pueden dar origen: a) solamente a brotes (hojas), b) solamente a flores y c) a flores y brotes (Martín, 1993).

1.3.4. Usos en la medicina tradicional

El uso de la *A. cherimolia* es variado de acuerdo a la parte utilizada y dependiendo también de la zona de colecta. Las semillas (Barriga, 1974) así como la corteza y las hojas pueden tener uso antiparasitario, éstas últimas además son reportadas para malestares de resfriado con propiedades dermatológicas, útiles para manchas en la piel (Tabla 3). La *A. cherimolia* es usada en la medicina de América del Sur como insecticida debido a la presencia de alcaloides tales como isoquinoleinas, obtenidos de hojas y semillas; Así mismo, las aporfinas extraídas de diferentes partes de las plantas, además producen efecto relajante sobre el músculo liso (Chuliá y col., 1995). Este efecto relajante se ha atribuido además a la presencia de alcaloides aporfinicos aislados de la raíz, roemerina, anonaina y dehidroemerina (Chuliá y col., 1995); así como: liriodenina y norushhinsunina (Chuliá y col., 1995). Así mismo, se han reportado alcaloides derivados de las aporfinas, localizadas en la *A. cherimola* Mill.

Así mismo, se sabe que las Anonáceas tienen usos por sus propiedades en el SNC, sin embargo son pocas las publicaciones que han reportado evidencias científicas de ello. Tal es el caso de A. muricata y A. squamosa, que contienen alcaloides como benzyl tetrahidro isoquinolina, ambos neurotóxicos los cuales tienen actividad insecticida, en este estudio también se reportó que dichos alcaloides durante el estudio produjeron efectos tóxicos en los animales de prueba, encontrándose que la exposición crónica de alcaloides neurotóxicos podría ser un importante factor etiológico, del porque estos alcaloides inducen parkinsonismo en los

animales (Dominique y col., 1999). El té es usado en medicina tradicional como sedante y por su efecto hipnótico (Dominique y col., 1999). La reticulina se extrae de hojas, semillas y corteza (Caparros-Lefebvre y Elbaz, 1994). El extracto etanólico de A diversifolia posee actividad anticonvulsiva e incrementa el efecto somnífero del pentobarbital sódico. Además es usado popularmente como analgésico y antiinflamatorio (González–Trujano y col., 1998). Recientemente se publicó que la A. cherimolia produce efectos ansiolíticos probablemente por la presencia de palmitona reforzando sus efectos a nivel del SNC (López-Rubalcava, 2005).

Tabla 3. Usos de *Annona cherimolia* Mill de acuerdo a estudios etnobotánicos.

Nombre Popular	**Localidad**	**Padecimiento y uso**	**Parte utilizada**	**Colector**
Cuca	Ixcacauitla, Chicontepec, Ver.	Manchas de color como sarna	Hojas	A. Aguilar
Cuca anona	Ichcacuatitla Chicontepec, Ver.	Hinchazón, manchas	Hojas	A. González
Chirimoya	Quimixtlán, Pue.	Tos, bronquios, resfriado	Hojas	S. Chino
Chirimoya	San Juan Tepecoculco, Edo. de Méx.	Calentura	Hojas	A. Aguilar
Chirimoya	Zinancatlán, Chis.	Parásitos	Semillas	A. Aguilar
Chirimoya	Xolotla, Pahuatlán, Pue.	Diarrea	Hojas	A. E. Castro
Chirimoya	Tlocotepec de Díaz, Pue.	Disentería, lombrices	Corteza, hojas	A. A. Pérez

Aguilar y col., 1994.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades neurológicas, tales como la ansiedad, la depresión y la epilepsia, se han incrementado en los últimos años, debido entre otras causas al estilo de vida actual y la conglomeración en las grandes ciudades. Además de asociarse con otros problemas relacionados con los trastornos neurológicos (comorbilidad), como en el caso de la ansiedad originada en las mujeres, particularmente en la menopausia por la deficiencia de estrógenos. O bien en trastornos cardiovasculares, osteoporosis, entre otros (Caraveo-Anduaga y Colmenares, 2002; Huerta, 2000).

La mayoría de los trastornos neurológicos pueden tratarse con terapia psicológica, como en los casos de baja motivación, dificultad para concentrarse, irritabilidad, agresividad, tensión, ansiedad y depresión. Otra alternativa muy aplicada para la terapéutica de tales enfermedades son los fármacos, los cuales son en la actualidad los de mayor prescripción (Bond y Perry, 2006). Y aunque si bien son eficaces, en su mayoría producen efectos secundarios de consideración. Actualmente existe una gran incidencia del padecimiento de la epilepsia, cuyo tratamiento se realiza con medicamentos costosos y no muy seguros, debido a que pueden producir efectos no deseados como la ataxia, anemia aplástica, entre otros.

De esta manera continua la búsqueda de alternativas terapéuticas, entre ellas las plantas medicinales. Se sabe que gran parte de la población hace uso de los remedios tradicionales para tratar sus padecimientos, sin embargo en mucho de los casos las plantas medicinales que constituyen los principales componentes de los remedios tradicionales, carecen de las bases científicas que demuestren o rechacen los usos atribuidos (Jiménez-Olivares, 1978). Por ejemplo la familia Annonaceae que aún cuando se sabe de su uso tradicional por sus propiedades en el SNC es poco lo que se ha descrito en la literatura. Tal es el caso de la actividad sedante-hipnótica y anticonvulsiva de la *Annona diversifolia* (González-Trujano y col., 1998; 2001). En México existen otras especies de este género, una de ellas es la *Annona cherimolia*, conocida comúnmente como Chirimoya, de la cual hasta hace poco se desconocían sus efectos en el SNC. López-Rubalcava y col., 2005

recientemente describieron los efectos de esta especie como ansiolítico, sin embargo aún se desconocen otras actividades en el SNC. Con el propósito de investigar esto último en el presente trabajo se realizó el estudio de la evaluación del efecto de las hojas de *A. cherimolia* en varios modelos experimentales que permitieron conocer su efecto en el SNC como tranquilizante, miorrelajante, anticonvulsivo y sobre la coordinación motora para corroborar el uso medicinal de esta planta.

4. OBJETIVO GENERAL

Realizar la evaluación farmacológica del efecto de los extractos hexánico y etanólico de las hojas de *A. cherimolia* en modelos experimentales en ratones para valorar su actividad tranquilizante, miorrelajante y anticonvulsiva.

7. HIPÓTESIS

Los extractos de *Annona muricata Mill.* y *Annona diversifolia Saff.* tienen actividad sobre el SNC, por lo tanto se espera que los extractos de *A. cherimolia Mill*., produzcan efecto tranquilizante, miorrelajante y/o anticonvulsivo.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Material biológico

6.1.1 Animales

Se utilizaron ratones albinos machos de la cepa ICR (entre 25 g y 30 g de peso corporal) mantenidos a temperatura controlada de 25°C ± 2°C con ciclo de luz/oscuridad de 12 h con libre acceso al alimento y al agua. Los experimentos se realizaron siguiendo las especificaciones emitidas por el Comité de Ética local para el cuidado y uso de animales de laboratorio y de acuerdo con la NOM-062-ZOO-1999.

6.1.2 Material vegetal

Las hojas de *A. cherimolia* se colectaron en Tepoztlán, Morelos en abril de 1999. La identificación de la planta se realizó por el M. en C. Ernestina Cedillo y un espécimen con número de referencia L1269901 se depositó en el Herbario de la Universidad Autónoma Chapingo.

6.2 Obtención del extracto

Las hojas secas y molidas (950 g) se colocaron en maceración sucesiva a temperatura ambiente con los disolventes hexano (6,530 mL) y etanol (5,600 mL). El macerado se llevó a cabo durante 72 h para cada caso, se filtró por gravedad y se concentró en un evaporador rotatorio Büchi hasta sequedad. Se obtuvieron 17,6 g (1,8 %) de extracto hexánico y 98,7 g (10,4 %) del etanólico.

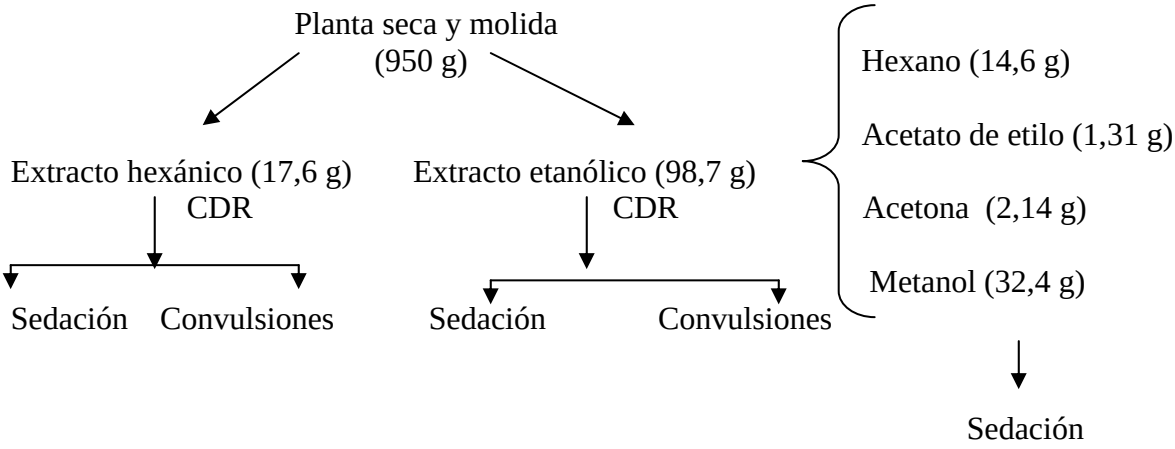
6.3 Preparación del extracto y los fármacos

Los extractos crudos libres del disolvente se resuspendieron en el vehículo que

consistió de tween 80 al 0,5 % en solución salina y se administraron siempre de reciente preparación por vía intraperitoneal en un volumen de 0,1 mL/10 g de peso corporal.

6.4 Grupos experimentales

Los animales se dividieron en grupos de seis ratones. El grupo control recibió el vehículo y el grupo de referencia recibió diazepam (5 mg/kg). Diferentes grupos recibieron diazepam en dosis de 1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg y 5 mg/kg para la elaboración de la curva dosis respuesta (CDR) del efecto sedante. Los grupos que recibieron extracto se administraron con dosis de 3 mg/kg y/o 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg y/o 300 mg/kg del extracto hexánico y etanólico, respectivamente. En el caso de las fracciones, sólo se probó la dosis de 30 mg/kg. Las pruebas farmacológicas se realizaron de acuerdo con el siguiente esquema:



6.5 Pruebas farmacológicas

6.5.1 Evaluación del efecto tranquilizante

En la evaluación del efecto tranquilizante se utilizó el modelo de cilindro de exploración (Hiller y Zetler, 1996; Oliva y col., 2004; Ugalde et al 2005), el cual consta de un cilindro de vidrio de un grosor de 0,5 cm, diámetro interno de 13 cm y una altura de 16 cm (Fig. 5). Los ratones se colocaron, uno a la vez, dentro del cilindro e inmediatamente se contaron las incorporaciones que manifestaron sobre sus extremidades posteriores y colocaron firmemente las extremidades anteriores sobre la pared del cilindro por un periodo de 5 min. Esta determinación se realizó 30 min después de haber administrado los extractos crudos, las fracciones hexano, acetato de etilo, acetona y metanol o el diazepam.

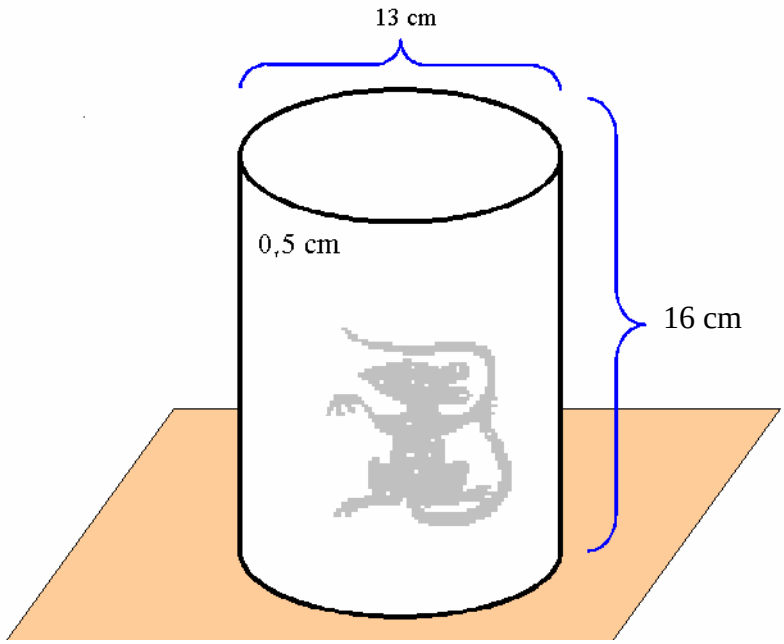


Figura 5. Modelo experimental de exploración para evaluar la ansiedad.

6.5.2 Evaluación de la relajación muscular

El equipo para la prueba de relajación muscular consistía de dos soportes universales sobre los cuales se sujetó un alambre de acero inoxidable de 3 mm de diámetro, 20 cm de largo y a una altura de 42 cm (Fig. 6). Para el experimento se realizó una selección previa de aquellos animales que permanecieron sujetos a la barra al menos por 30 s. La prueba consistió en colocar a cada ratón sobre el alambre para que se sujete con las extremidades anteriores, impidiendo que se apoyen con las extremidades posteriores. El ratón se sujetó de la cola, sin hacer presión para no lastimarlo. El experimento se determinó a intervalos de 10 min durante 120 min después de la administración del extracto; se registró el tiempo que permanece sujeto a la barra en un periodo de 30 s cada vez. Los ratones que permanecieron menos de 30 s se consideraron positivos de efecto relajante muscular (Simiand, 1989).

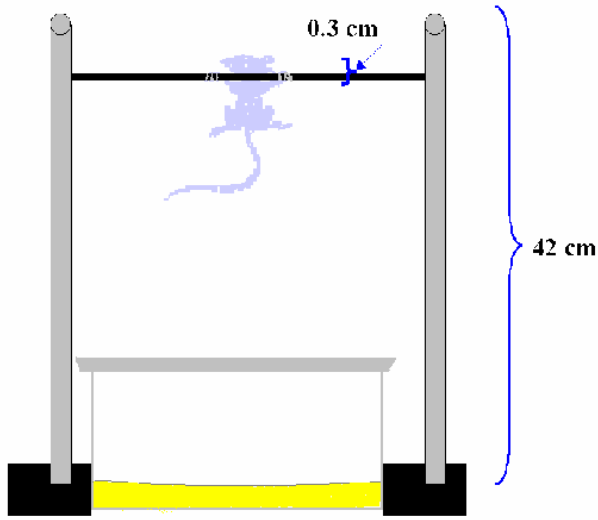


Figura 6. Modelo para evaluar la fuerza de tracción.

6.5.3 Evaluación de la coordinación motora

Al igual que la prueba de tracción se realizó una selección previa de los animales que permanecieron al menos 2 min en el rota rod (Mod. 7600 Ugo Basile, 4 cm de diámetro, velocidad constante de 16 rpm) (Fig. 7). Se formaron grupos de seis animales y la prueba se determinó a intervalos de 10 min durante 120 min, después de la administración de los extractos o el fármaco de referencia (Boissier, 1972). El tiempo en el cual los ratones permanecen en el cilindro en movimiento se midió hasta un máximo de 2 min en cada periodo de evaluación (González-Trujano, 1998).

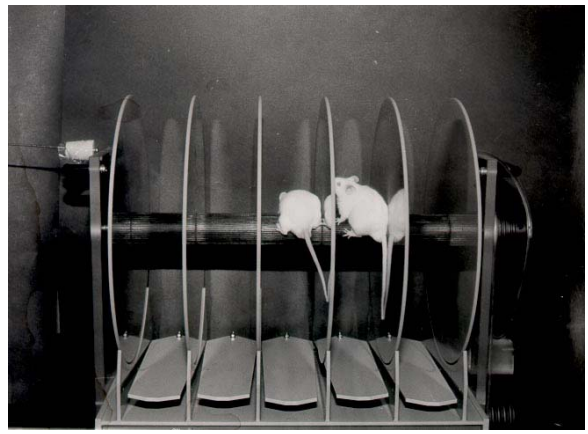


Figura 7. Rota-rod para evaluar la coordinación motora.

6.5.4 Efecto anticonvulsivo

Las crisis convulsivas se indujeron con pentilentetrazol (PTZ), un antagonista GABAérgico no específico. La prueba consistió en inyectar el PTZ e inmediatamente se registró la latencia a la primera crisis clónico-tónica (crisis generalizada) y crisis tónica, así como la mortalidad. Los extractos o el fármaco de referencia fueron administrados 30 min antes de administrar el PTZ.

6.6 Análisis estadístico

Los datos son representados como la media ± el error estándar para seis repeticiones. Los grupos son analizados mediante el análisis de varianza (ANADEVA) de una vía seguido de la prueba de Dunnett para la comparación contra el grupo control a un nivel de significancia $p < 0,5$.

7. RESULTADOS

7.1 Evaluación del efecto tranquilizante

En el modelo del cilindro de exploración se evaluó el efecto tranquilizante producido por la administración de los extractos hexánico y etanólico obtenidos de la hojas de *A. cherimolia*. En este modelo se evalúa el número de levantamientos realizados por los ratones de manera individual en 5 min (Hiller y Zetler, 1996; Oliva y col., 2004; Ugalde y col., 2005). Una disminución en el número de levantamientos es indicativa del efecto tranquilizante. En la Fig. 7, se observa que tanto el extracto hexánico, como el etanólico produjeron un efecto tranquilizante, el cual es significativo a partir de la dosis de 10 mg/kg para ambos extractos. Cabe señalar que a diferencia del extracto etanólico, el extracto hexánico produce un efecto tranquilizante de manera dosis dependiente (Fig. 8).

En la Fig. 9 se muestra el efecto tranquilizante producido por el extracto hexánico (A) en comparación con el obtenido por el fármaco de referencia, diazepam (B), en la cual ambos muestran un efecto tranquilizante significativo y dosis dependiente a partir de las dosis de 10 mg/kg y 1,25 mg/kg, respectivamente.

Con la finalidad de valorar si alguna de las fracciones presentaba mayor actividad tranquilizante, el extracto etanólico se proceso mediante fraccionamiento en columna abierta utilizando disolventes en incremento de polaridad: hexano, acetato de etilo, acetona y metanol. Dichas fracciones se evaluaron en el modelo del cilindro

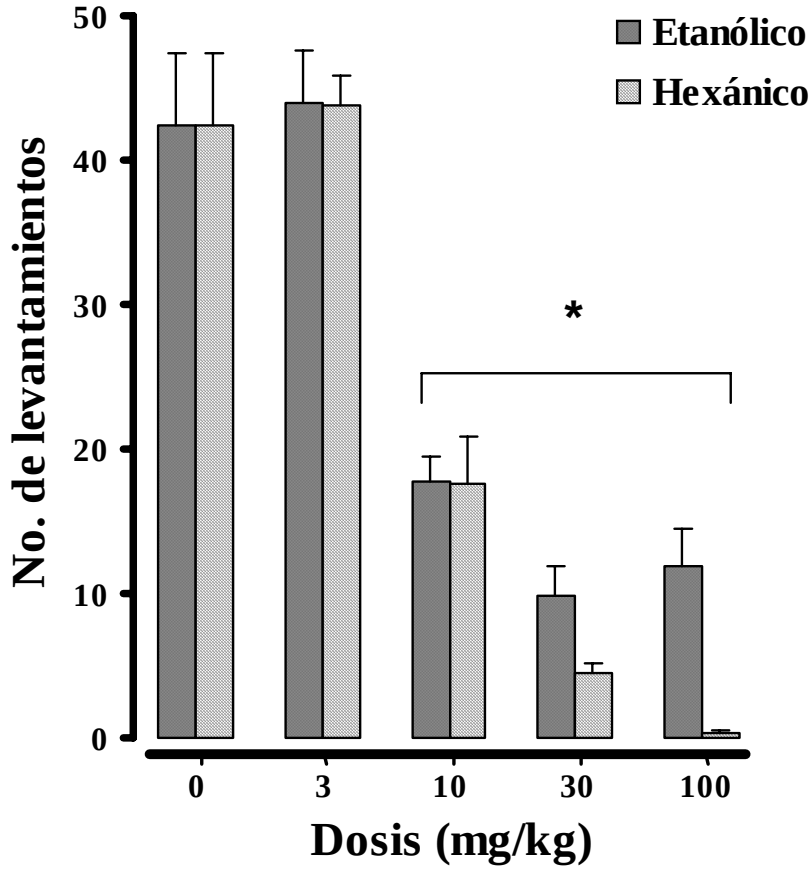


Figura 8. Evaluación del efecto tranquilizante del extracto hexánico y etanólico de las hojas de *A. cherimolia* en el modelo de exploración en cilindro. **P* < 0,001, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett para n=6. DE_{50} extracto hexánico= 8,26 mg/kg.

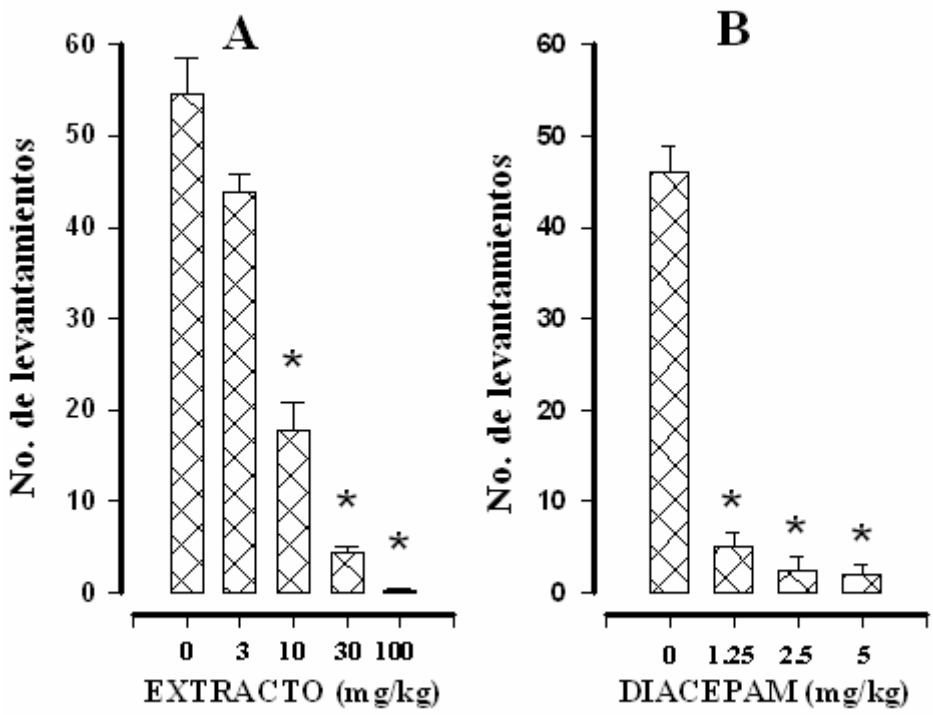


Figura 9 Comparación del efecto tranquilizante del extracto hexánico de las hojas de *A. cherimolia* (A) y el diazepam (B) en el modelo de exploración en cilindro. **P* <0,001, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett para n=6. DE_{50} extracto=6,95 mg/kg.

y resultaron con mayor actividad (P<0,05) tranquilizante aquellas obtenidas con acetona, acetato de etilo y metanol (Fig. 10).

7.2 Evaluación del efecto relajante muscular y sobre la coordinación motora

En la Fig. 10 se muestran los resultados de efecto del extracto hexánico sobre la relajación muscular (B) y sobre la coordinación motora (A) de los ratones que recibieron dosis de 10, 30 y 100 mg/kg en comparación con los que recibieron el vehículo (control) o diazepam en la dosis de 5 mg/kg.

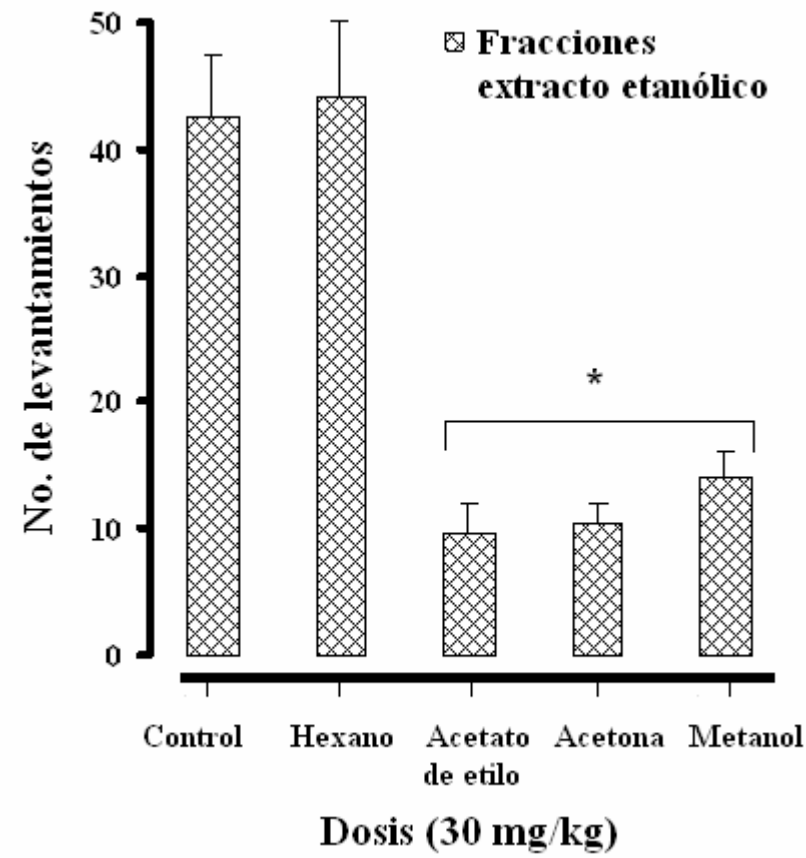


Figura 10. Evaluación del efecto tranquilizante de las fracciones de hexano, acetato de etilo, acetona y metanol obtenidas del extracto etanólico de las hojas de *A. cherimolia* en el modelo de exploración en cilindro. *$P <$ 0,001, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett para n=6.

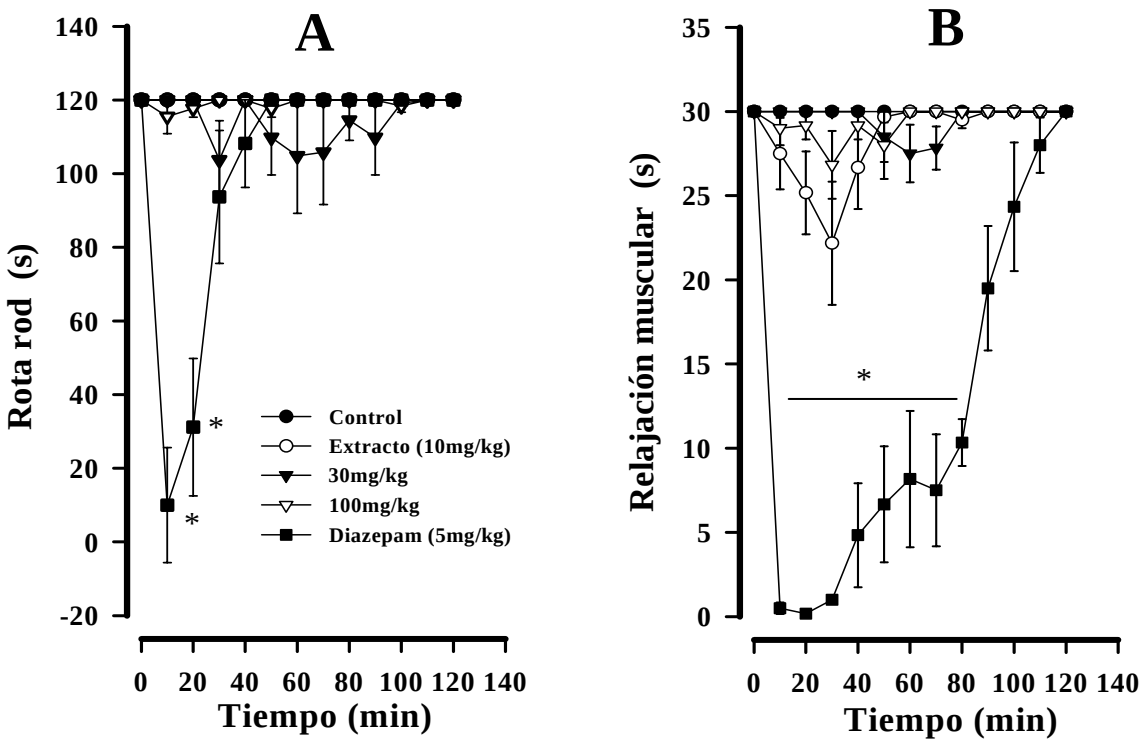


Figura 11. Evaluación del efecto del extracto hexánico de las hojas de *A. cherimolia* en la coordinación motora evaluada en el rota-rod (A) y en la relajación muscular (B) en comparación con los efectos producidos por 5 mg/kg de diazepam. *P < 0,05, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett para n=6.

En esta figura se observa una disminución no significativa en la fuerza de tracción de los ratones que recibieron el extracto hexánico, este efecto se notó durante los primeros 30 min después de la administración. Ninguna alteración sobre la coordinación motora se presentó en los animales tratados con el extracto hexánico o las fracciones del etanólico. Mientras que en los ratones tratados con el diazepam se registró una disminución significativa tanto en la coordinación motora como en la fuerza de tracción.

7.3 Evaluación del efecto anticonvulsivo

En la evaluación del efecto de los extractos hexánico y etanólico en el modelo de crisis convulsivas inducidas con pentilentetrazol se evaluó la latencia a la primer crisis generalizada (clónica-tónica), caracterizada por movimientos involuntarios de todo el cuerpo, pero además se analizó la manifestación de la crisis tónica determinada por la presencia de una contracción muscular de todo el cuerpo seguida de relajación muscular y muerte por depresión respiratoria.

La Fig. 12 muestra un retardo significativo en la presencia de la crisis generalizada en ratones que recibieron el tratamiento del extracto hexánico en las dosis de 10 mg/kg y 30 mg/kg. Mientras que con el extracto etanólico no se observaron cambios en este parámetro evaluado.

En contraste, en la Fig.13 se muestra el efecto de ambos extractos en la mortalidad inducida por pentilentetrazol, donde no se observan cambios estadísticamente significativos para ambos extractos. Sin embargo, en las dosis de 100 mg/kg y 300 mg/kg del extracto etanólico se observa una tendencia a retrasarse la presencia de la crisis tónica y por tanto de mortalidad.

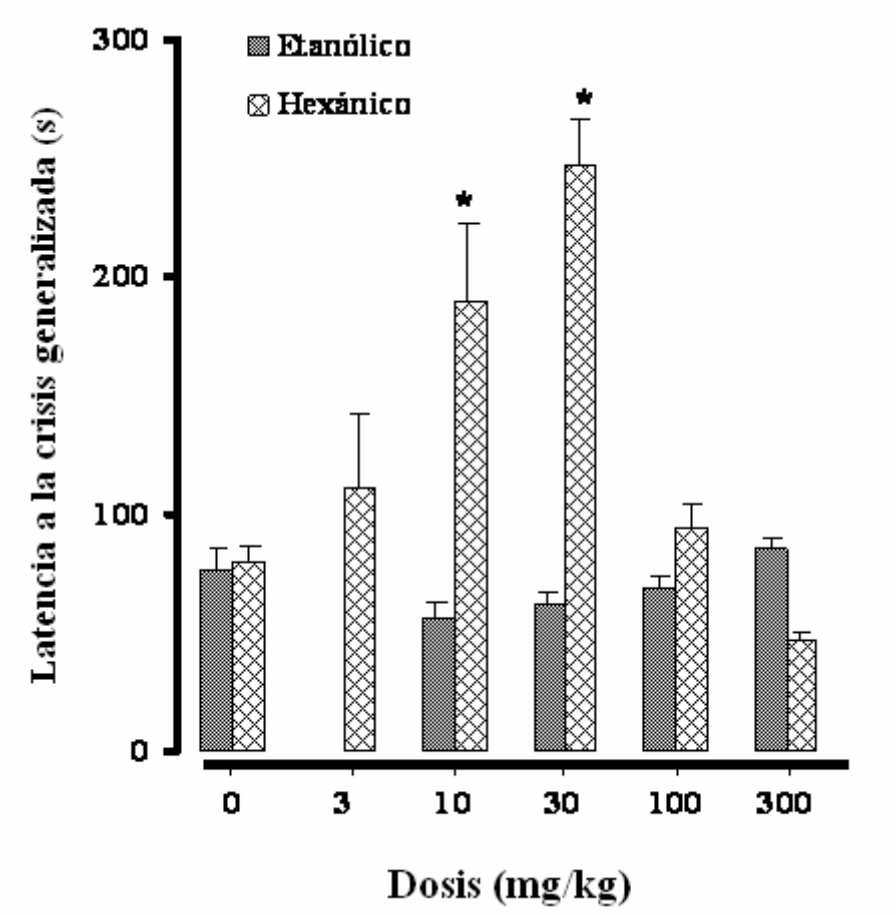


Figura 12. Evaluación del efecto del extracto hexánico y etanólico de las hojas de *A. cherimolia* en las crisis generalizadas inducidas por 80 mg/kg ip de pentilentetrazol.* *P* <0,001, $F_{5,30}$= 12,86, ANADEVA seguida de la prueba t de Dunnett. DE_{50} extracto hexánico = 3,6 mg/kg (3 mg/kg-30 mg/kg).

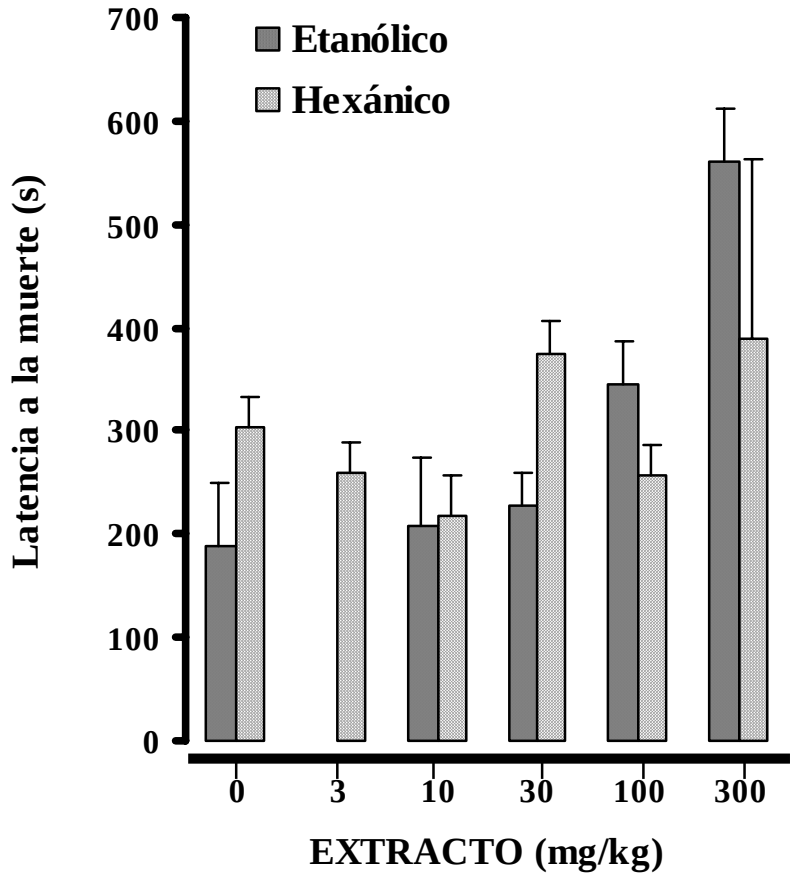


Figura 13. Evaluación del efecto del extracto hexánico y etanólico de las hojas de *A. cherimolia* en la mortalidad inducida con 80 mg/kg ip de pentilentetrazol, n=6.

8. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se demostraron las propiedades depresoras de los extractos hexánico y etanólico obtenidos de la hojas de *A. cherimolia*. Esta actividad se manifestó en el extracto a través de una disminución en el número de levantamientos, en el modelo de cilindro, la coordinación motora en la prueba del Rotarod y el efecto sobre la relajación muscular, así como en las crisis inducidas con pentilentetrazol en ratones, en comparación con diazepam, un tranquilizante, ansiolítico y anticonvulsivo, considerado como fármaco de referencia.

El efecto tranquilizante producido por la administración de los extractos de *A. cherimolia* en los ratones fue más pronunciado en el caso del extracto hexánico (Fig. 7). Esta actividad se manifestó desde las dosis de 30 mg/kg. Sin embargo, no sería posible que este efecto mostrado por el extracto hexánico de *A. cherimolia*, pudiera ser debido a la presencia de alcaloides, ya que dicho extracto no dió positivo en una prueba clásica para alcaloides (Dragendorff, Mayer y reactivo de Wagner) realizada en el laboratorio. En estudios previos se ha reportado la presencia de alcaloides isoquinolínicos aislados de frutas de *A. muricata,* los cuales mostraron actividad agonista no selectiva sobre receptores a serotonina (5-HT) (Hasrat y col., 1977). Es bien conocido que los agonistas serotoninérgicos de los receptores 5-HT_{1A} inducen efectos depresores sobre el SNC (Barrett y Vanover, 1993). Por lo anterior, no se descarta la participación de estos compuestos en el extracto de *A. cherimolia* y su posible acción sobre este sistema de neurotransmisión. En el futuro sería conveniente realizar un análisis de este extracto sobre el sistema serotoninérgico.

Otro sistema de neurotransmisión que se ha involucrado en los desórdenes del SNC es el del GABA (Nutt, 2001). De hecho, se sabe que el diazepam es una benzodiazepina que presenta actividad ansiolítica y sedante, asociada con actividad mio-relajante y respuesta de incoordinación motora debido a un mecanismo de acción mediado por el sistema GABAérgico, lo que justifica su empleo como control positivo en el presente estudio (Fig. 9 y 11). Sin embargo, aún cuando el extracto hexánico produjo efecto depresor similar al del diazepam, aunque en me-

nor potencia, éste no promovió respuestas mio-relajantes y de alteración sobre la coordinación motora como las observadas con el fármaco de referencia (Fig. 11). En estudios previos se ha reportado el efecto ansiolítico de *A. cherimolia* considerando como principales componentes la presencia de palmitona y β-sitosterol (López-Ruvalcaba y col., 2005). Efectos ansiolíticos de la palmitona se reportaron recientemente en diferentes modelos experimentales, en los cuales no se observó alteración sobre la coordinación motora ni sobre la relajación muscular (González-Trujano y col., 2006). Las cetonas alifáticas han sido aisladas de diversas fuentes, incluyendo otras especies de anonna, tal como *A. squamosa* (Behari y Sharma, 1986). A pesar de estos antecedentes, en nuestro estudio no fue posible detectar la presencia de palmitona, ya que los espectros de cromatografía de gases y espectrofotometría de masas no mostraron presencia de esta cetona en ninguno de los extractos hexánico y etanólico de *A. cherimolia.* El análisis de hojas de especies de Annonas han revelado la presencia de aceites volátiles (componentes diacetílicos y carbonílicos), mezclas de alcoholes alifáticos (n-hexaeicosanol, n-octaeicosanol y n-triacontanol), esteroles (campesterol, stigmasterol, β-sitosterol) (Balbaa y col., 1877; Wagner y col., 1980; Behari y Sharma, 1986) y ácidos alifáticos (González-Trujano y col., 2001). Con respecto al β-sitosterol recientemente se analizaron sus efectos depresores sobre el SNC y se encontró que también produce efectos como ansiolítico y sedante (Aguirre-Hernández, 2007 En prensa). De lo anterior, se considera que componentes como el β-sitosterol, entre otros, contenidos en el extracto de *A. cherimolia* podrían ser responsables de los efectos depresores de esta especie de planta sobre el SNC. Sin embargo, es necesario investigar mediante fraccionamiento biodirigido que tipo de componentes están involucrados en producir los efectos tranquilizantes y anticonvulsivos de los extractos de *A. cherimolia*, los cuales pueden ser compuestos con actividad farmacológica de utilidad terapéutica para alteraciones del SNC como la ansiedad y la epilepsia.

8. CONCLUSIONES

- Tanto el extracto etanólico como el hexánico de *A. cherimolia* producen efecto tranquilizante.

- El diazepam causa efecto sedante en dosis a las cuales se observa alteración de la coordinación motora y relajación muscular, mientras que el extracto hexánico de *A. cherimolia* produce sedación pero sin alterar la coordinación motora o provocar relajación muscular.

- El extracto hexánico presenta actividad anticonvulsiva al retardar la presencia de las crisis generalizadas en las dosis de 10 y 30 mg/kg.

9. PERSPECTIVAS

- Debido a la actividad tranquilizante y anticonvulsiva observada en la especie *A. cherimolia,* se sugiere valorar en un futuro su actividad como ansiolítico en diferentes modelos experimentales.
- Aislar e identificar los componentes activos en los extractos hexánico y etanólico de *A. cherimolia* mediante fraccionamiento biodirigido.
- Búsqueda de mecanismos de acción de componentes activos.
- Búsqueda de otras propiedades terapéuticas.

11. SIMBOLOGÍA

µ	micras
g	gramos
FAE	fármacos antiepilépticos
GABA	ácido gamma-aminobutírico
GABA-T	GABA transaminasa
GAD	glutamato descarboxilasa
5-HIAA	ácido 5-hidroxiindolacético
5-HT	serotonina
Ip	intraperitonial
h	horas
kg	kilogramos
m	metros
cm	centímetros
MAO	enzima monoaminooxidasa
mg	miligramos
min	minutos
nm	nanómetros
s	segundos
rpm	revoluciones por minuto
v.g.	por ejemplo
SNC	Sistema Nervioso Central
%	Porcentaje

8. BIBLIOGRAFÍA:

- Aguilar A., Camacho J.R., Chino S., Jacquez P. y López M.E. Herbario Medicinal del I.M.S.S., Información etnobótanica, IMSS, México, 1994: 17.
- Aguilar A., Camacho J.R., Chino S., Jacquez P. y López M.E. Plantas medicinales del herbario IMSS Cuadros Básicos por Aparatos y Sistemas del cuerpo humano, IMSS, México, 1996.
- Aguirre-Hernández E., Rosas-Acevedo H., Soto-Hernández M., Martínez AL., Moreno J., González-Trujano ME. Bioactivity-guided isolation of β-sitosterol and some fatty acids as active compounds in the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* var. *mexicana*. Planta Medica 2007. 73(11):1148-1155.
- Arvanov VL. Holmes KH. Keele NB. Shinnick-Gallagher P. The functional role of metabotrophic glutamate receptors in epileptoform activitid induced by 4-aminopyridine in the rat amygdala slice. Brain research. 1995, 669:140-144.
- Becker A. Grecksch G. Flunarizine: its effect on pentylenetetrazol-kindled seizures and on related cognitive disturbance. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 1995, 52:765-769.
- Bevan J. A. et al. Fundamentos de Farmacología 2ª. Edición, Ed. Harla, S.A. de C.V. México, D.F. 1982
- Braestrup C. y Nielsen M. Neurotransmitters and CNS Disease. The Lancet 1982, 6: 1030-1034.
- Barriga, H.G. Flora medicinal de Colombia, Botánica Médica Vol 1, Bogotá Colombia 1974, p. 340
- Caraveo-Andaluaga, J., Medina-Mora, M.E., Rascón, M. L., Villatoro, J., Martínez-Vélez, A. y Gómez, M. La prevalencia de los trastornos psiquiátricos en la población urbana adulta en México. Salud Mental 1996, 19:14-21.
- Caraveo-Andaluaga, J., Colmenares B.E. Los trastornos psiquiátricos y el abuso de sustancias en México: Panorama epidemiológico. Salud Mental 2002, 25: 9-15.
- Carlini E.A. Plants and the Central Nervous System. Review article. Pharma-

cology, Biochemistry and Behavior 75 2003: 501-512.

- Chuliá S., et al. Vasodilator Effects of Liriodenine and Norushinsunine, Two Aporphine Alkaloids Isolated from *Annona cherimolia* in Rat Aorta. Pharmacology 1995, 50: 380-387.
- Chuliá S., et al. Relaxant Activity of three Aporphine Alkaloids from *Annona cherimolia o*n Isolated Aorta of Rat. Journal Pharmaceutical Pharmacology 1995, 47: 647-650.
- Cingolani, H.E. y Houssay, A.B. Fisiología Humana de Houssay. 7ª ed., Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 2000: 753-772, 1089-1095.
- Crawley, J.N. Exploratory behavior models of anxiety in mice. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1985, 9:37-44.
- Dallas, T. Animal Models for the Study of Anti-Anxiety Agents: A review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1985, 9:203-222.
- De Leo, 2001 et al. Evaluation of combining kava extract with hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal anxiety. Elsevier Science Ireland Ltd. Maturitas The European Menopause Journal, 2001, 39:185-189
- DSM-IV. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4a. Ed. Washington, 1994, 393-444.
- Domínguez S.X.A. Aspectos químicos de las plantas tóxicas y medicinales del Noreste de México. Estado Actual del Conocimiento en Plantas Medicinales Mexicanas. Instituto Mexicano para el estudio de las Plantas Medicinales A.C (IMEPLAM). México, 1999. pp 132, 138, 142, 144-5.
- Dominique C-L., Alexis E. The Caribbean Parkinsonism Study Group Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: case-control study. Lancet, 1999. 24; 354: 281-6.
- Dominique C-L., Alexis E. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: case-control study. Lancet, 1999, 354: 281-6.
- Duke, J.A. Handbook of Medicinal Herbs, CRC Press, Inc, Boca Ratón, Florida Washington, USA, 1985.

- Estrada L.E. Lecturas para el diplomado internacional. Plantas Medicinales de México, 2ª. Edición Universidad Autónoma Chapingo, México,1995: 233.
- Faingold CL. Hoffman WE. Caspary DM. Effects of iontophoretic appications of convulsivants on the sensory responses of neurons in the brain-stem reticular formation. Electroencephalography of Clinical Neurophysiology. 1984, 58:55-64.
- Feria-Velasco, A., Martínez de Muñoz y Rubio D. F. Epilepsia. Aspectos Neurobiológicos, Médicos y Sociales INNN México, D. F. 1997.
- Fernández-Guardiola A. Modelos experimentales de epilepsia. Gaceta Médica de México. 1992, 128:343-347.
- File, S. E. The Contribution of Behavioral studies to the neuropharmacology of anxiety. Neuropharmacology 1987, 26: 877-886.
- González-Trujano, M.E., Navarrete, A., Reyes, B. and Hong, E. Some pharmacological effects of the ethanol extract of leaves of *Annona diversifolia* on the central nervous system in mice. Phytotherapy Research, 1998, 12:600-602
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, McGraw-Hill,
- Guyton, A.C. y Hall, J.E., Tratado de Fisiología Médica, México, Mc Graw-Hill Interamericana, 2001: 61-77, 621-653.
- Hiller, K., Zetler, G. Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valeriana officinalis*: behavioral and anticonvulsant properties. Phytotherapy Research, 1996, 10:145-151.
- Heinze, G. La ansiedad: como se la concibe actualmente. Ciencia, 2003, 54:8-15.
- Huerta F.R. El estado de ánimo de la mujer durante su ciclo reproductivo. Salud Mental 2000, 23:52-60.
- ILAE Commission on classification, and terminology of the international league against Epilepsy: proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, 1989, 30:389-399.

- ILAE, The Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: proposal for revised of clinical and encephalographic classification, of epileptic seizures. Epilepsia, 1981, 22:489-501.
- Instituto Nacional Indigenista, Flora medicinal indígena de México, 1994; 3: 1105.
- Loscher W. Animal models of intractable epilepsy. Progress in Neurobiology. 1997, 53:239-258.
- Jiménez-Olivares. Psicofarmacología Indígena Precolombina. Neurología Neurocirugía y Psiquiatría, 1978, 19: 40-52.
- Katzug B.G. Farmacología Básica y Clínica 7ª. Edición Manual Moderno México D.F. 1999.
- Kenyatta K. Anxiolytic effects of kava extract and kavalactones in the chick social separation-stress paradigm, Psychopharmacology, 2001, 155:56-90.
- Klein, R., Mascia, P., Harkness, P.C., Hadingham, K.L., Whiting, P.J., Harris, R.A. Regulation of allosteric coupling and function of atably expressed gamma-aminobutyric acid $(GABA)_A$ receptors by chronic treatment with $GABA_A$ and benzodiazepine agonist. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, 274:1484-1491.
- McNamara, J.O. Drugs effective in the therapy of epilepsies In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R. and Goodman Gilman A. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10^{th} ed. New York, McGraw-Hill, 1996: 461-486.
- Öztürk, Y., Aydin, S., Beis R. Hüsnü C.B.K. Effects of *Hypericum calycinum* L. Extract on the Central Nervous System in mice. Phytotherapy Research 1996, 10:700-702.
- Pitler M.H et al. Efficacy of Kava Extract for Treating Anxiety: Systematic Review and Meta-Analysis, Journal of Clinical Psychopharmacology, 2000,
- Rang H.P. y Dale M.M. Farmacología, Churchill Livingstone España 1992.
- Rocha, G.G. Cultivo de la Chirimoya y resultados experimentales alcanzados. Boletín técnico 1965, 59:3-6.

- Ruiz S.E., Morett A.L. Las Annonáceas en el México Prehispánico Museo Nacional de Agricultora Universidad Autónoma de Chapingo, México, 1998: 170-3.
- Simiand J., Keane P. E. y Morre M. The staircase test in mice: A simple and efficient prcedure for primary screenig of anxiolytic agents. Psycopharmacology 1984, 84: 48-53
- Stahl S. M. Psicofarmacología Esencial. Bases Neurocientíficas y Aplicaciones Clínicas 2ª. Edición Ed. Ariel Neurociencia. 2002.
- Tortora, G.J. y Garbowski, S. Principios de Anatomía y Fisiología. 9ª ed. México, Oxford University Press, 2002.
- Yager J., Siegfreid S.L., DiMatteo T.L., Use of Alternative Remedies by Psychiatric Patients: Illustrative Vignettes and a Discussion of the Issues. American Journal of Psychiatry, 1999, 156(9): 1432-1438.

APÉNDICE

Tabla 1. Fármacos antiepilépticos de mayor aplicación y diversos aspectos farmacológicos.

Nombre Genérico	**Comercial**	**Indicación Principal**	**Dosis**	**Eliminación**	**Límites terapéuticos**	**Unión a Proteínas (%)**	**Efectos tóxicos**		**Interacciones farmacológicas**
							Neurológicos	**Sistémicos**	
FENITOÍNA	Dilantin	Tónica-clónicas (gran mal) Focales Parciales complejas	300-400 mg/d (3-5 mg/kg en el adulto) 4-7 mg/kg en el niño)	24 h (amplias variaciones)	10-20 µg/mL	90	Ataxia, Incoordinación, Confusión, Cerebelosos Exentema cutáneo	Hiperplasia gingival, Linfadenopatía, Hirsutismo, Osteomalacia, Tosquedad facial	*Aumentan sus niveles por la Isoniacida, Dicumarol, Sulfamidas.* Disminuyen sus niveles por la Carbamacepina, Fenobarbital. Altera el metabolismo del Folato El Folato interfiere con sus efectos.
CARBAMACEPINA	Tegretol	Tónica-clónicas Focales Parciales complejas	600-1200 mg/d 20-30 mg/kg (en el niño)	13 a 17 h	4-12 µg/mL	80	Ataxia, Mareos Diplopía, Vértigo	Supresión de la médula ósea. Irritación gastrointestinal Hepatotóxico	*Disminuyen sus niveles por el Fenobarbital y la Fenitoína.*
FENOBARBITAL	Luminol	Tónica-clónicas Focales	60-120 mg/d (1-5 mg/kg en el adulto) (3-6 mg/kg en el niño)	90 h (más corta en los niños)	10-50 µg/mL	40-60	Sedación, Ataxia, Confusión, Mareos, Disminución del libido, Depresión.	Erupción cutánea	Aumentan sus niveles por el Ácido valproico y la Fenitoina. Potencia el nivel de otros fármacos a través de inducción de enzimas hepáticas.
PRIMIDONA	Misoline	Tónica-clónicas Focales	750-1000 mg/d (10-25 mg/kg)	Primidona 8 h Feniletilmalonomida 24-48 h Fenobarbital 90 h	Primidona, 2-10 µg/mL Fenobarbital 10-50 µg/mL	Pequeño para la Primidona o la feniletilmalonomida	Los mismos que con el Fenobarbital		

Nombre Genérico	**Comercial**	**Indicación Principal**	**Dosis**	**Elimina-ción**	**Límites terapéu-ticos**	**Unión a Proteínas (%)**	**Efectos tóxicos**		**Interacciones farmacológi-cas**
							Neurológicos	**Sistémicos**	
VALPROATO DE SODIO (ÁCIDO VALPROICO)	Depakane	Ausencias Ausencias atípicas Mioclónicas Tónica-clónicas	750-1250 mg/d (30-60 mg/kg)	15 h	50-100 µg/mL	80-94	Ataxia, Sedación y Temblor	Hepatotóxico Supresión de la médu-la ósea, Irritación gastrointes-tinal, Aumento de peso, Alopecia transitoria Hiperamonemia	*Puede desencadenar un estado de ausencia cuando se adminis-tra con el Clonacepam.* *Aumenta la Fenitoína libre.* *Disminuye el Fenobarbital aumenta los metabólitos activos de la Carbamacepina.*
ETOSUCCIMIDA	Zarontin	Ausencias(pequeño mal)	750-1250 mg/d (20-40 mg/kg)	60 h en el adulto, 30 h en el niño	40-100 µg/mL	Pequeño	Ataxia, Letargia.	Irritación gastrointes-tinal Erupción cutánea, Supresión de la médu-la ósea.	
METOSUXIMIDA	Celontin	Ausencias (parcial compleja)	600-1200 mg/d	38-50 h	10-30 µg/mL (N-desmetilme-tosuximida)	Pequeño	Ataxia, Letargia.	Los mismos que Eto-suximida	*Aumenta el nivel de Fenitoína* *Aumenta el Fenobarbital a partir de la Primidona.*
CLONACEPAN	Clonopin	Ausencias Ausencias atípicas Mioclónicas	1-12 mg/d 0,1-0,2 mg/kg	24-48 h	5-10 µg/mL	50	Ataxia, Sedación, Letargia.	Anorexia	*Puede desencadenar un estado de ausencia cuando se adminis-tra con Ácido Valproico.*
TRIMETADIONA	Tridione	Ausencias Ausencias atípicas	900-2100 mg/d 20-60 mg/kg	6-13 días (para la di-metadiona)	700 µg/mL (para la di-metadiona)	Pequeño	Sedación, Visión borrosa.	Erupción cutánea, Supresión de la médu-la ósea Nefrosis Hepatitis.	

Katzug, 1999, Bevan y col., 1982, Rang, 1992