



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**COMPARACIÓN DEL EFECTO ANSIOLÍTICO DE LAS
PLANTAS MEDICINALES *DRACOCEPHALUM
MOLDAVICA L.*, *AGASTACHE MEXICANA (KUNTH)*
LINT & EPLING Y *AGASTACHE MEXICANA
(KUNTH) LINT & EPLING SSP XOLOCOTZIANA*
(LAMIACEAE) Y EL FITOFÁRMACO DALAY**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

**PRESENTA:
JESUS REYES MIRELES**

**ASESORES: M. en C. LIDIA RANGEL TRUJANO
QFI GUADALUPE KOIZUMI CASTRO**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Comparación del efecto ansiolítico de las plantas medicinales
Dracocephalum moldavica L., Agastache mexicana (Kunth) Lint &
Epling y Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling ssp. xolocotziana
(LAMIACEAE) y el fitofármaco Dalay
que presenta el pasante: Jesus Reyes Mireles
con número de cuenta: 301015103 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 7 de Junio de 2010.

PRESIDENTE Dr. René Miranda Ruvalcaba
VOCAL QFB. Brigida del Carmen Camacho Enriquez
SECRETARIO MC. Lidia Rangel Trujano
PRIMER SUPLENTE MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy
SEGUNDO SUPLENTE MG. Verónica Castro Bear

DEDICATORIAS

DIOSITO

Gracias:
por tener un papá,
por tener una mamá,
por tener un hermano,
por darnos salud, alimento, casa, vestido,
por estar siempre con nosotros,
por permitirme terminar una etapa más,
por permitirme llegar a una meta
a una meta de muchas otras mas,
por todo esto y muchísimas cosas mas; GRACIAS.

PAPÁ (FATHER)

Gracias por apoyarme y por creer en mí, gracias por el apoyo económico, pero principalmente por su apoyo moral y palabras de aliento para salir siempre adelante. Father, no se me olvidan nunca tus palabras: "Todo sacrificio y esfuerzo tiene su recompensa"

MAMÁ (MOTHER)

Gracias por apoyarme y por creer en mí, gracias por acompañarme siempre en mis desvelos, por tu amor, ternura, calor y comprensión de mama. Mother, aquí esta una prueba de que tu apoyo incondicional, ahora tiene frutos. Este triunfo también es tuyo.

FELIPE (FIFI)

Carnal, un pequeño ejemplo para que te des cuenta que todo lo que te propones y quieres en la vida cuesta, y cuesta mucho, pero cuando lo logras conseguir lo disfrutas al máximo. Animo, tú también puedes. Siempre 1ro Dios.

MAESTRA LIDIA

Muchas gracias por su valiosa colaboración, apoyo, motivación, orientación y dedicación de su valioso tiempo para la realización de este proyecto. Gracias por ser una gran maestra, consejera y gran persona, gracias por ser mi asesora.

MAESTRA KOIZUMI

Muchas gracias por su participación, motivación, orientación, recomendación y ayuda para la realización de este proyecto. Gracias por ser parte de esta tesis, gracias por ser mi asesora.

FES CUAUTILÁN

“Aunque la distancia es muy lejana y pesada,
Aunque el tiempo para llegar a tus aulas sea mas de 4 hrs,
Aunque para aprender cosas nuevas sea necesario sacrificarme,
Aunque mis ojos se llenen de lágrimas,
Aunque mi boca no tenga que comer,
Se que para llegar a la meta es difícil y hay que luchar,
Hoy lo he logrado.
Gracias FESC por forjar y formar a un profesionalista de bien.

A mi UNAM

Por que quiero gritar a los 4 vientos:
“Orgullosa de ser echo en Prepa 1”
“Orgullosa de ser QFB”
“Orgullosa de estudiar en FESC”
“Orgullosa de ser Universitario”
“Muy orgullosa de pertenecer a la máxima casa de estudios”
“Muy orgullosa de ser UNAM”

AIME (ALMEJITA)

Una muestra de gratitud por tu apoyo incondicional, por la búsqueda de artículos, corrección de tesis y por estar conmigo en las buenas y malas.

Almejita, ahora te toca a ti

NANCY

Por que tus sentimientos que tienes son infinitos, transparentes y muy hermosos, gracias por estar a mi lado, gracias por apoyarme, gracias por ser mi pequeña. TKMNB

OSCAR (AMIGO)

Por que nunca es tarde para estudiar, por que eres un claro ejemplo de cuando se quiere se puede, por que eres un gran compañero, amigo y hermano.

Oscar, prepárate, muy pronto te toca a ti.

AMIGOS

Gracias a todos aquellos amigos de la FESC que compartieron un pedacito de su tiempo, para poder convivir conmigo: Moisés (32), Fernando (32), David (31), Erick (32), Leonardo Raúl (32), Gustavo Adolfo (32), Luis Jesus (32), Juan Antonio (32), María de Jesus (30), Aida (30), Edith (Diseño Grafico), Diana (32), Omar (32), Alejandro (32), Daniela (32), Nancy (32), Ledesma (32), Claudia (32), Marylin (30), Filadelfo (32).....

MAESTROS de TESIS

A todos aquellos maestros, que de todo corazón imparten y comparten sus conocimientos para la formación de profesionistas y de muchos valores; a todos ustedes maestros que revisaron mi trabajo de tesis y que dieron lo mejor de ustedes para la culminación de este trabajo: M. en C. Lidia, Q.F.I. Koizumi, Dr. René, Q.F.B. Brígida, M. en F.C. Beatriz, M. en C. Verónica

A todos ustedes Gracias

Gracias al Q. Mario Arturo y
Q.F.B. Brígida por el apoyo
y préstamo brindado para la
identificación presuntiva de
los metabolitos en su laboratorio.

Un caluroso agradecimiento a:
Dr. Enrique Pinzón Estrada
Dr. Ismael Torres Saldaña
Dr. Victor Mnuel Salgado Alfaro
Responsables de la Unidad de Bioterio
de la Facultad de Medicina UNAM

Gracias a todas aquellas
personas que creyeron en mi:
tías, tíos, abues, primos,
maestros y amigos.

**“EL MAYOR RIESGO EN ESTA VIDA
ES EL DE NO QUERER ARRIESGARSE”**

**“SE QUIERE MAS AQUELLO QUE SE HA
CONSEGUIDO CON MUCHAS FATIGAS”**

Aristóteles

SI, SE PUDO

**“EL ÉXITO SIEMPRE HA SIDO FÁCIL DE MEDIR:
ES LA DISTANCIA ENTRE EL PUNTO DE PARTIDA
DE UNA PERSONA Y SU MAYOR LOGRO”**

Michael Korda

**“SI EL CAMINO ES LARGO Y PESADO,
MI FE ES INFINITA Y DURADERA”**

Jeremix

**“NO SE LLEGA A CAMPEON
SIN SUDAR”**

Epicteto

**NUEVAMENTE, GRACIAS DIOSITO,
GRACIAS VIRGENCITA DE GUADALUPE**



TEMA	PÁG.
INDICE DE TABLAS	10
INDICE DE FIGURAS	11
INDICE DE GRAFICAS	12
1. RESUMEN.....	13
2. INTRODUCCION.....	14
3. GENERALIDADES.....	16
3.1. La ansiedad en el mundo y en México	16
3.2. Aspectos generales de la ansiedad	16
3.3. Factores etiológicos	17
3.4. Fisiopatología	18
3.5. Manifestaciones de la ansiedad (síntomas y signos)	20
3.6. Diagnostico	21
3.7. Tratamiento	23
4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ANSIEDAD.....	23
4.1. Benzodiazepinas	24
4.1.1. Farmacocinética	25
4.1.2. Acción ansiolítica	27
4.1.3. Reacciones adversas	28
4.1.4. Interacciones farmacológicas	29
4.2. Agonistas serotoninérgicos	29
4.2.1. Farmacocinética	29
4.2.2. Acción ansiolítica	30
4.2.3. Reacciones adversas	31
4.2.4. Interacciones farmacológicas	31
4.3. Otros ansiolíticos que ejercen bloqueo de algún componente vegetativo	31
5. TRATAMIENTO HERBOLARIO (PLANTAS MEDICINALES) DE LA ANSIEDAD.....	32
6. PLANTAS MEDICINALES Y FITOFARMACO UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.....	36
6.1. Toronjil	36
6.1.1. <i>Dracocephalum moldavica</i> L. (toronjil azul)	37
6.1.2. <i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado o rojo)	38
6.1.3. <i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint & Epling ssp <i>xolocotziana</i> (toronjil blanco)	40
6.2. Propiedades farmacológicas de algunos metabolitos que poseen los toronjiles	42

6.2.1. Taninos	42
6.2.2. Flavonoides	43
6.2.3. Isoprenoides	44
6.2.4. Monoterpenos	44
6.2.5. Triterpenos	45
6.2.6. Aceites esenciales	45
6.2.7. Azúcares	46
6.3. Dalay	47
6.3.1. Características e información general del Dalay	47
6.3.2. <i>Melissa officinalis</i> L. (melisa)	48
6.3.3. <i>Passiflora incarnata</i> L. (pasiflora)	49
6.3.4. <i>Valeriana officinalis</i> L. (valeriana)	49
7. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO PARA LA ANSIEDAD.....	51
8. MODELOS EXPERIMENTALES FARMACOLOGICOS PARA EVALUAR DEPRESION DEL SNC.....	51
8.1. Plus-Maze (“Laberinto en cruz elevado”)	52
8.2. Escondrijo (“Marble burying test”)	53
8.3. Tracción (“Ensayo del alambre” ó wiring test”)	53
8.4. Pasividad o lucha	54
9. OBJETIVO.....	55
9.1. Objetivos específicos	55
10. HIPOTESIS.....	55
11. PARTE EXPERIMENTAL.....	56
11.1. Material	56
11.2. Metodología	56
12. RESULTADOS.....	61
13. ANALISIS.....	64
14. CONCLUSIONES.....	66
15. COMENTARIOS Y SUGERENCIAS.....	67
16. GLOSARIO.....	68
17. BIBLIOGRAFIA.....	70

INDICE DE TABLAS

TABLA	NOMBRE	PÁG.
1	Cuadros clínicos donde hay presencia de ansiedad	21
2	Factores de riesgo para cada trastorno del cuadro clínico de la ansiedad	23
3	Actividad biológica de los metabolitos secundarios aislados de <i>Agastache mexicana</i> (Kunth.) Lint et Epling	41
4	Clasificación de los isoprenoides según el número de átomos de carbonos y número de unidades isoprenicas	44
5	Métodos de obtención de aceites esenciales utilizados en una planta medicinal	45
6	Material, equipo y reactivos utilizados en la parte experimental	56
7	Resultados obtenidos en la identificación presuntiva de metabolitos de las tres subespecies de toronjil y la mezcla de ellos	61

INDICE DE FIGURAS

FIG.	NOMBRE	PÁG.
1	Estructuras anatómicas implicadas en la génesis de la ansiedad	18
2	Curvas teóricas de dosis-respuesta para dos ansiolíticos hipnóticos hipotéticos	24
3	Estructuras químicas de algunas benzodiazepinas de interés particular	25
4	Modelo del complejo macromolecular del canal de cloruro receptor de GABA _A	28
5	Núcleo de Rafé y el probable mecanismo de acción de la buspirona	30
6	Aplicaciones industriales y beneficios que traen consigo el utilizar plantas medicinales, aromáticas y condimentarias	33
7	Régimen de utilización de los preparados a bases de las plantas medicinales	34
8	<i>Dracocephalum moldavica</i> L. (toronjil azul)	38
9	Metabolitos secundarios aislados de la especie <i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint et Epling	39
10	<i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado o rojo)	40
11	<i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint & Epling ssp <i>xolocotziana</i> (toronjil blanco)	42
12	Principales grupos estructurales de flavonoides. a) flavanol. b) antocianidina. c) flavona. d) flavonol	44
13	Estructuras de algunos terpenos	46
14	Presentación farmacéutica del "Dalay"	50

INDICE DE GRAFICAS

GRAF.	NOMBRE	PÁG.
1	En esta grafica se observa que despues del diazepam (lote testigo) el que presenta un mejor efecto ansiolítico es la mezcla de toronjiles.	62
2	En ésta se observa que el mejor efecto ansiolítico lo muestra el lote al cual se le administro la mezcla de toronjil, debido a que los animales se mantienen más tiempo en brazos abiertos.	62
3	En ella se observa que el menor efecto ansiogénico lo produce el Dalay, seguido por el lote de la mezcla de toronjiles y el lote testigo.	63
4	En esta grafica se muestra, que es el diazepam y el fitofármaco Dalay los que muestran mayor relajación muscular, mientras que en los diferentes toronjiles y la mezcla de ellos esta es muy pequeña.	63

1. RESUMEN

En este trabajo se realizó la evaluación ansiolítica de *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul), *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado) y *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* (toronjil blanco) y el fitofármaco Dalay, para ello se emplearon los modelos de Plus-Maze y Escondrijo; para valorar otros efectos relacionados con la depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) se utilizó los modelos de Tracción y Pasividad o Lucha. Los resultados obtenidos mediante Plus-Maze, mostraron que la mezcla de los tres toronjiles tuvieron el mejor efecto ansiolítico comparado con el Diazepam, siguiendo en orden: toronjil morado, con efecto similar el Dalay y el toronjil blanco y finalmente el toronjil azul; mientras que la prueba de Escondrijo mostró que el Dalay tiene el mejor efecto, después la mezcla de toronjiles semejante al Diazepam, el toronjil blanco, el toronjil morado y por último el toronjil azul. En relación a la relajación muscular producida por los diferentes agentes se encontró que entre ellos no existían diferencias significativas. La conclusión de este trabajo es que los diferentes toronjiles que se expenden en el mercado de Sonora (D. F.) y cuyo origen es de Ozumba (Edo. de México), poseen efecto ansiolítico y si estos se mezclan su efecto se incrementa.

ABSTRACT

In this work was assayed the anxiolytic evaluation of *Dracocephalum moldavica* L. (blue toronjil), *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (purple toronjil) and *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* (white toronjil) and the drug herbolario Dalay, so employed Plus-Maze models and Marble Burying Test were employed in addition; to assess other effects associated with the depression of the Central Nervous System (CNS) the models of Traction and Passivity or Control. The obtained results using Plus-Maze, demonstrated that the mixture of the three toronjiles had the best anxiolytic effect compared with Diazepam, in order: toronjil purple, with similar effect the Dalay and the white toronjil and finally the blue toronjil; however the Marble Burying Test showed that the Dalay has the best effect, resembling the Diazepam toronjiles mix, white toronjil, purple toronjil and finally blue toronjil. In relation to the muscle relaxation produced by different agents found that there were no significant differences between them. The conclusion of this work is that the different toronjiles retailed in Sonora (D. F.) market and whose origin is Ozumba (State of México), anxiolytic effect and if these are mixed effect increases.

2. INTRODUCCION

Los problemas de salud mental detectados en atención primaria se sitúan en torno al 35% y se centran en el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y la depresión. Por ello, los profesionales de salud desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de estas patologías que, por sus características, precisan un seguimiento riguroso ^[Antich, 2008].

La ansiedad está presente en la vida cotidiana y es la que nos hace actuar. Cuando rebasa cierto margen, lleva a una evidente sensación de malestar y detrimento del rendimiento donde se muestra miedo, temor, aprensión e incertidumbre sin causa justificada y se acompaña de síntomas vegetativos como sudor, temblor, taquicardia, etcétera ^[Puchol, 2003].

El excesivo tránsito vehicular, los trabajos exigentes, la falta de empleo, la violencia familiar, la inseguridad y los genes, son algunos de los factores para que una persona se estrese y pueda sufrir ansiedad, y de no tratar los síntomas esto puede volverse patológico ^[Ruiz, 2003].

Una teoría sostiene que la ansiedad puede ser una reacción a impulsos reprimidos, agresivos o sexuales, que amenazan con desbordar las defensas psicológicas que normalmente nos mantienen bajo control. Por lo tanto, la ansiedad indica la presencia de un conflicto psicológico ^[Puchol, 2003].

En México los trastornos de ansiedad, ocupan el segundo lugar entre las perturbaciones mentales, sólo después de la depresión; entre dos y siete millones de personas la pueden padecer en el país. Además, en los servicios de Psiquiatría del Instituto Mexicano del Seguro Social se ha obtenido que de cada 100 pacientes, seis sean atendidos por temores irracionales ^[Periódico "La Jornada"].

De acuerdo a una definición china el estrés involucra cinco factores que están íntimamente relacionados: ira, angustia, miedo, tristeza y odio. De los factores anteriores habría que diferenciar entre miedo (el sujeto conoce el objeto externo y delimitado que le amenaza y se prepara para responder) y ansiedad (el sujeto desconoce el objeto, siendo la amenaza interna y existiendo una dificultad en la elaboración de la respuesta); esta última es una de las etapas progresivas del primero ^[Ruiz, 2003].

Los trastornos de la ansiedad pueden hacerse crónicos, si persisten los acontecimientos estresantes que los han provocado e interfieren en las actividades normales de la persona, creándose un círculo entre la ansiedad y el temor a presentarla que va con una duración que puede ser muy variable, desde unos pocos segundos hasta varios años. Su intensidad puede ir desde una angustia apenas perceptible hasta un pánico establecido, que se manifiesta como aprensión, temor, y síntomas "somáticos" de hiperestimulación simpática ^[Puchol, 2003].

En el tratamiento de la ansiedad es importante realizar un diagnóstico correcto, debido a que los tratamientos difieren de acuerdo al cuadro clínico donde se manifiesta dicho problema. De acuerdo a éste, se hará la relación de la terapia de comportamiento, los fármacos o la psicoterapia, solos o en combinaciones apropiadas [Brocca, 1997].

Algunos de los cuadros clínicos donde se manifiesta ansiedad son: *trastorno por crisis de angustia*, en el que la ansiedad se presenta en forma episódica y se manifiesta como palpitaciones, sensación de ahogo, inestabilidad, temblores o miedo a morir; el *trastorno de ansiedad generalizada* existiendo un estado permanente de angustia y algunos signos son inquietud, cansancio fácil, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y alteración del sueño; el *trastorno fóbico*, con miedos específicos o inespecíficos; el *trastorno obsesivo-compulsivo*, con ideas intrusivas y desagradables que pueden acompañarse de actos rituales que disminuyen la angustia de la obsesión; las *reacciones de estrés agudo* o *postraumático* y los *trastornos de adaptación* a situaciones vitales adversas [Ruiz, 2003].

Antiguamente las enfermedades mentales o nerviosas eran tratadas de un modo irracional o empírico; hoy en día, los fármacos ansiolíticos como las benzodiacepinas (Diazepam) y agonistas serotoninérgicos (Buspirona) son el tratamiento de elección [Flórez, 2003].

México es el país con la variedad más amplia de especies vegetales psicoactivas, en hierbas que “devuelven el espíritu”, curan el “susto” y sedan los “nervios”. Es esa la razón por la que, a partir de estas plantas, se renueva el interés en el estudio en la investigación de productos naturales que están directamente vinculadas con los tratamientos de la ansiedad, por citar algunos como *Passiflora incarnata* (pasiflora), *Hibiscus sabdariffa* (jamaica), *Larrea tridentata* (gobernadora), *Valeriana mexicana* (valeriana), *Matricaria recutita* (manzanilla), *Melissa officinalis* (melisa), *Foeniculum vulgare L* (hinojo), *Tilia occidentalis* (flor de tila), *Citrus aurantium* (flor de azahar), *Chiranthodendron pentadactylon* (flor de manita), *Citrus médica* (limón), *Rosa centifolia* (rosa de Castilla), *Talauma mexicana* (yoloxochilt), *Gnaphalium conoideum* (gordolobo), y el *Agastache mexicana ssp* (toronjil), este último se ubica en todas las zonas cálidas y templadas de México, tales como el Distrito Federal, Estado de México, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Puebla, Querétaro, Tlaxcala, Veracruz y Zacatecas. A esta última se le utiliza para padecimientos del sistema nervioso, particularmente ansiedad, hiperexcitabilidad e insomnio, entre otros [Brocca, 1997].

Existen en el mercado fitofármacos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), ó medicamentos herbarios (Secretaría de Salud en México) que poseen acción ansiolítica, entre ellos se encuentra el “Dalay”, el cual contiene plantas como: *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis* y *Melissa officinalis* [Marbete “Dalay”].

Por lo anterior, el propósito de este trabajo es valorar y comparar el efecto terapéutico de plantas medicinales como *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul), *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado o rojo) y *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* (toronjil blanco), la mezcla de ellas y el “Dalay”.

3. GENERALIDADES

3.1. LA ANSIEDAD EN EL MUNDO Y EN MÉXICO

La ansiedad es considerada como un trastorno mental prevalente en la actualidad; engloba toda una serie de cuadros clínicos que comparten, como rasgo común, la presencia de ella en forma extrema, de carácter patológico, que se manifiesta en múltiples disfunciones y desajustes a nivel cognitivo, conductual y psicofisiológico [Puchol, 2003].

En el año 2001, la OMS situaba aproximadamente 450 millones de personas que sufren de algún tipo de trastorno mental en todo el mundo. En México los trastornos de ansiedad ocupan el segundo lugar entre las perturbaciones mentales, y es entre dos y siete millones de personas la que pueden padecer el problema [Periódico “La Jornada”].

3.2. ASPECTOS GENERALES DE LA ANSIEDAD

La ansiedad es una emoción normal y/o un trastorno psiquiátrico, dependiendo de su intensidad y de su repercusión sobre la actividad de la persona. En condiciones normales constituye uno de los impulsos vitales que motiva al individuo a realizar sus funciones y a enfrentarse a situaciones nuevas; esta, se convierte en patológica cuando adquiere tal categoría que, en lugar de favorecer el comportamiento, interfiere en él y alcanza tal protagonismo, que el individuo desplaza hacia ella toda su atención [Flórez, 2003].

En el estrés uno de los factores que se contemplan es el miedo, en éste, la ansiedad es una de las etapas progresivas físico-emocionales; las otras son: prudencia, cautela, pánico y terror [Jorge, 2007].

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 o, por lo menos, desproporcionada en relación con el estímulo desencadenante.

En ella coexisten, en proporción diversa, varios componentes:

- un sentimiento penetrante de aprensión, temor o angustia, frente a algo que se valora como amenazante;
- un estado de irritabilidad que puede llegar a la pérdida de la capacidad de concentración,
- un conjunto de síntomas somáticos variables: sudoración, palpitaciones, opresión precordial, fatiga, micciones frecuentes, cefalea, mialgias, insomnio, molestias digestivas, etc. ^[Flórez, 2003].

3.3. FACTORES ETIOLÓGICOS

Entre los factores precipitantes de la enfermedad, estarían los acontecimientos estresantes que pueden relacionarse con dificultades interpersonales, enfermedades físicas y problemas laborales ^[Ruiz, 2003].

También, suelen mencionarse cuatro tipos de estímulos capaces de despertar la ansiedad:

- las señales de carácter punitivo,
- las señales carentes de imagen gratificante,
- los estímulos novedosos que originan perplejidad, recelo, duda, y
- los estímulos que producen miedo de forma innata ^[Flórez, 2003].

A estos estímulos de carácter ambiental se suman las propias vivencias y sentimientos que introducen su tonalidad interpretativa como el excesivo tránsito vehicular, los trabajos exigentes, la falta de empleo, la violencia familiar, la inseguridad y los genes.

La reacción a estos estímulos en términos de conducta operante se expresa en tres niveles:

- un incremento en la atención,
- un incremento en el estado vigilante (*arousal*) y
- una mayor expresión de la conducta de carácter inhibitor que se manifiesta en fenómenos de evitación y de defensa del estímulo aversivo ^[Flórez, 2003].

Por otro lado se han determinado problemas orgánicos que pueden agravar o presentar los síntomas de ansiedad como:

1. Endócrinos: hipo o hipertiroidismo, hipoglucemia, insuficiencia adrenal, menopausia.
2. Cardiovasculares: insuficiencia coronaria, arritmias, prolapso mitral.
3. Respiratorio: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonías.
4. Alteraciones metabólicas: diabetes, hipoxia, hipoglucemia, hiperpotasemia.
5. Neurológico: encefalitis, disfunción vestibular, epilepsia temporal, migrañas.
6. Intoxicaciones: plomo.
7. Hematológicas: anemia, déficit de vitamina B12.

8. Otras: infección urinaria en ancianos, síndrome de fatiga crónica, cáncer.
9. Iatrogenia farmacológica: antidepresivos, anticonvulsivantes (carbamacepina), antimicrobianos (cefalosporinas, aciclovir, isoniazida), broncodilatadores, estrógenos, AINES, antihistamínicos, dopamina, corticosteroides, tiroxina.
10. Drogas: cafeína, anfetaminas, cocaína, alcohol [Castro, 2004].

3.4. FISIOPATOLOGÍA [Flórez, 2003]

Se han determinado que existen estructuras del *sistema límbico* que integran el núcleo de un sistema biológico de alarma, que sería activado por percepciones amenazantes, o erróneamente evaluadas como amenazantes, procedentes del entorno (vía sensorial) o bien procedentes del interior del organismo (vía visceral), en base a condicionamientos cognitivos o por una alteración primaria en el funcionamiento de estas estructuras (Figura 1).

Dentro del sistema límbico, el complejo *septo-hipocampo*, se considera elemento central en la instauración de la ansiedad; actuaría en función de la información que le llega (estímulos), una vez que la compara con experiencias pasadas o con expectativas futuras. Si la comparación resulta negativa frena la conducta, trata de evitar el estímulo o busca alternativas. Presumiblemente, la activación del sistema originaría ansiedad, mientras que los fármacos ansiolíticos reducirían la actividad del sistema.

El *núcleo central de la amígdala* desempeña un papel fundamental en diversos modelos animales de ansiedad y miedo. De él parten proyecciones al hipotálamo, sustancia gris central, *locus coeruleus*, núcleos del Rafé, núcleos vagales, etc., cuya activación es responsable de numerosas alteraciones conductuales, somáticas y vegetativas propias de los estados de ansiedad y miedo.

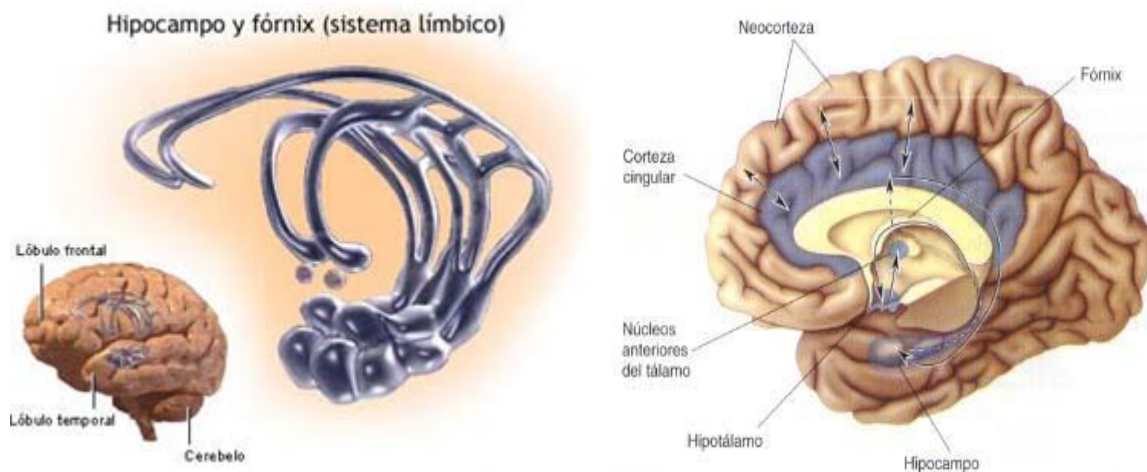


Figura 1. Estructuras anatómicas implicadas en la génesis de la Ansiedad [Jorge, 2007].

Los principales sistemas de neurotransmisión implicados en la génesis y expresión de la sintomatología ansiosa son el complejo receptor GABA_A-benzodiazepínico, el sistema serotoninérgico y el sistema noradrenérgico.

Las *vías monoaminérgicas ascendentes* de naturaleza *noradrenérgica*, *serotonérgica* y *dopaminérgica* proceden de núcleos del tronco del encéfalo, alcanzan estructuras límbicas, incluido el sistema septo-hipocámpico y regulan su función. El sistema *noradrenérgico* proviene del *locus coeruleus*, recibe información de diversos núcleos y vías sensoriales, y proyecta ampliamente a la corteza y a diversas áreas del sistema límbico (hipotálamo, amígdala e hipocampo).

La estimulación eléctrica o farmacológica del *locus coeruleus* produce en monos un patrón de comportamiento que se ha relacionado con la ansiedad y el miedo. Por el contrario, la disminución de la actividad de las neuronas de dicho núcleo o su destrucción tiene propiedades ansiolíticas. La hipótesis más aceptada es que se comporta como un sistema de alerta general y alarma, y su activación promovería un incremento del estado vigilante y de atención. Numerosos datos experimentales sugieren que 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, lo cual se ha observado, porque al administrar yohimbina (antagonista), se produce ansiólisis, mientras que el agonista clonidina se comporta como ansiolítico. El sistema *serotonérgico* proviene de los núcleos del Rafé del tronco del encéfalo.

El cerebro límbico es particularmente rico en inervaciones serotoninérgicas en el complejo septo-hipocampo, por lo que se considera que puede influir decisivamente sobre los sistemas relacionados con la inhibición de la conducta. 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 en el animal de experimentación; por el contrario, el aumento de la actividad del sistema serotoninérgico, mediante agonistas 5-HT o estimulación eléctrica del Rafé, origina un efecto ansiogénico.

La eficacia de las benzodiazepinas en el tratamiento de los trastornos por ansiedad y la demostración de que su efecto terapéutico está mediado por el receptor GABA_A sugiere un papel importante del *sistema GABAérgico* en la génesis de la ansiedad. 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. De hecho, se ha propuesto que la acción ansiolítica de las benzodiazepinas podría ser consecuencia de la inhibición de la liberación de serotonina en estructuras límbicas.

Asimismo, el aislamiento de un péptido endógeno, agonista inverso de los receptores benzodiazepínicos, denominado péptido inhibidor de la fijación del diazepam (DBI), sugiere la existencia de sustancias endógenas cerebrales que podrían intervenir en la génesis de la patología ansiosa. También se ha propuesto que, los trastornos por ansiedad podrían ser consecuencia de anomalías estructurales del receptor GABA_A en determinadas regiones cerebrales.

Aunque aún poco estudiados, no se puede descartar la participación de *sistemas de neuropéptidos* en la génesis como la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la colecistocinina (CCK).

3.5. MANIFESTACIONES DE LA ANSIEDAD (SINTOMAS Y SIGNOS) ^[Puchol, 2003]

Tomando como referencia la distinción clásica de los tres sistemas de respuesta humana podemos agrupar los síntomas típicos de la ansiedad en tres grandes apartados:

Síntomas cognitivos

- Preocupación injustificada, intensa y constante.
- Inseguridad y pérdida de la confianza en uno mismo.
- Sentimientos de inadecuación, inferioridad o incapacidad.
- Anticipación excesiva y desadaptativa de potenciales peligros o amenazas.
- Miedo o temor desproporcionado, injustificado e irracional.
- Entorpecimiento y dificultades en los procesos de toma de decisiones.
- Aprensión generalizada.
- Pensamientos distorsionados y creencias negativas e irracionales.
- Problemas de concentración.
- Sensación general de desorganización y desestructuración.
- Indefensión o sensación de pérdida de control sobre el ambiente y los sucesos.

Síntomas motores

- Movimientos torpes y desorganizados.
- Tartamudeo y dificultades en la comunicación verbal.
- Hiperactividad.
- Conductas sistemáticas y planificadas de evitación.
- Retraimiento y aislamiento social.
- Enlentecimiento motor.
- Rituales y comportamientos compulsivos.

Síntomas psicofisiológicos

- Temblores, fatiga, tensión muscular, hormigueo y dolor de cabeza.
- Sequedad de boca, sudoración excesiva o mareos.
- Palpitaciones, sudoración, pulso acelerado e incremento de la tensión arterial.
- Molestias gastrointestinales, náuseas, vómitos, diarrea y aerofagia.
- Opresión en el tórax, sofoco, ahogo, respiración rápida y superficial.

3.6. DIAGNÓSTICO [Jorge, 2007]

Para saber a ciencia cierta cuando una persona tiene un trastorno mental y de qué tipo, los científicos y profesionales de todo el mundo han hecho un gran esfuerzo por elaborar unos criterios diagnósticos universales, los cuales se basan de acuerdo a la clasificación por la Asociación de Psiquiatras Americanos y a la OMS, en los que se mencionan; ver tabla 1:

- Ataques de pánico (crisis de ansiedad, crisis de angustia) sin agorafobia.
- Ataques de pánico con agorafobia.
- Agorafobia sin ataques de pánico.
- Fobia específica.
- Fobia social.
- Trastorno de ansiedad generalizada.
- Trastorno por estrés agudo.
- Trastorno por estrés postraumático.
- Trastorno obsesivo compulsivo.
- Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica.
- Trastorno de ansiedad inducido por sustancias.
- Trastornos de ansiedad.
- Trastornos somatomorfos.
- Trastornos ficticios.
- Trastornos disociativos.
- Trastornos sexuales y de la identidad sexual.
- Trastornos de la conducta alimentaria.
- Trastornos del sueño.
- Trastornos del control de impulsos no clasificados en otros apartados.
- Trastornos adaptativos

Tabla 1. Cuadros clínicos donde hay presencia de ansiedad [Flórez, 2003; Ruíz, 2003]

TRASTORNO	PRESENTACIÓN CLÍNICA	SINTOMAS Y/O SIGNOS
Por crisis de angustia	Se presenta en forma episódica	Palpitaciones, sensación de ahogo, inestabilidad, temores o miedo a morir.
Por ansiedad generalizada (TAG)	Preocupación crónica y excesiva por problemas comunes, pero siempre el nivel de estrés es exagerado.	Inquietud, cansancio fácil, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y alteración del sueño.
De pánico (con o sin agorafobia)	El paciente sufre de un ataque de pánico. Posteriormente siente una "ansiedad anticipatoria" y para evitarlo desarrolla fobia al espacio abierto.	Palpitaciones, opresión en el pecho, disnea, parestesias, mareo y malestar gastrointestinal.

Fobias sociales	Miedos específicos o inespecíficos	Miedo a involucrarse en una situación que lleve a humillación o vergüenza.
Fobias específicas	Miedos específicos o inespecíficos	Temor desproporcionado como las alturas, espacios cerrados, etc. Es común que se presenten en la niñez y desaparezcan en la adolescencia.
Obsesivo-compulsivo	Con ideas intrusivas y desagradables	Puede tomar la forma de una repetición sin fin en la cabeza del paciente, por ejemplo, lavar cosas o lavarse infinidad de veces o verificar múltiples veces que la puerta este cerrada antes de salir de casa. El paciente reconoce que las obsesiones son absurdas, pero sencillamente no puede evitarlas.
Síndrome de estrés agudo o postraumático	Se presenta después de situaciones que han amenazado la integridad física del individuo	Respuesta intensa de miedo y horror, además de flashbacks que les recuerdan la experiencia traumática.
Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica	Se constata a través de la historia clínica, de la exploración física o de las pruebas de laboratorio.	No es atribuible a la presencia de otro tipo de trastorno psicológico.
Trastorno de ansiedad inducido por sustancias	Se considera que la ingestión de dicha sustancia está etiológicamente relacionada con la respuesta de ansiedad desadaptativa.	Aparecen durante los períodos de intoxicación o abstinencia tras la administración de determinadas sustancias.
Trastornos de adaptación	Se presenta en situaciones vitales adversas	Presenta ansiedad generalizada, ataques de pánico, insomnio y depresión.

En esta tabla se presentan los signos y síntomas de los diferentes trastornos psicóticos.

No todo el mundo tiene la misma probabilidad de desarrollar un trastorno de ansiedad, sino que existen una serie de factores de riesgo que pueden ser diferentes según cada trastorno. En la tabla 2 se mencionan algunos de estos:

Tabla 2. Factores de riesgo para cada trastorno del cuadro clínico de la ansiedad [Jorge, 2007].

Trastorno	Factores de riesgo
Ataques de pánico	Sexo femenino, edad joven-adulto.
Agorafobia	Sexo femenino, grupo étnico afro-americana, entorno rural-urbano.
Fobia social	Sexo femenino, 18-29 años, educación baja, solteros, clase baja.
Ansiedad generalizada	Sexo femenino, edad menor 30, grupo étnico afro-americana.
Trastorno obsesivo-compulsivo	Sexo masculino y femenino.

3.7. TRATAMIENTO

Es fundamental recordar que, para llegar a un tratamiento correcto, hay que hacer una buena historia clínica, que oriente el diagnóstico diferencial tanto de patologías orgánicas subyacentes, como diferentes cuadros psiquiátricos donde la ansiedad es un síntoma relevante (ej. ansiedad simple, ansiedad generalizada, pánico o angustia, ansiedad fóbica, entre otros) [Castro, 2004].

- i) En primer lugar se debe de realizar un diagnóstico diferencial para determinar si se trata de una ansiedad normal o patológica.
- ii) Determinar si la ansiedad es primaria (trastorno de ansiedad “puro”) o secundaria (debido a otras causas como enfermedades, trastornos médicos o medicamentos, los cuales originen la ansiedad).
- iii) Determinar algún trastorno de la ansiedad [Pineda, 2000].

Para el tratamiento de la ansiedad existen fármacos, medicamentos herbarios, plantas medicinales y tratamiento psicológicos, los cuales deben ser utilizados de acuerdo con el diagnóstico del médico.

4. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA ANSIEDAD

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

- Los que producen, además, un efecto *sedante-hipnótico*: benzodiazepinas, barbitúricos y meprobamato.
- Los agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A} (serotoninérgicos): las azaspirodecanodionas; buspirona, ipsapirona y gepirona.
- Los que producen, además, un bloqueo de algún componente *vegetativo*: antihistamínicos, neurolépticos, antidepresivos y bloqueantes β-adrenérgicos [Flórez, 2003].

Los fármacos ansiolíticos como las benzodiacepinas y agonistas serotoninérgicos (buspirona) son el tratamiento de elección para los cuadros clínicos de la ansiedad. Estos fármacos alivian o suprimen el síntoma de la ansiedad y sólo deben ser considerados como un elemento más de la terapia ansiolítica en asociación con otras modalidades psicoterapéuticas.

Existe una clara tendencia a considerar el efecto ansiolítico como el primer paso de una línea continua de efectos progresivos: ansiolítico-sedante-hipnótico, lo cual es dependiente de la dosis, estos efectos pueden llegar hasta anestesia y muerte, (Figura 2).

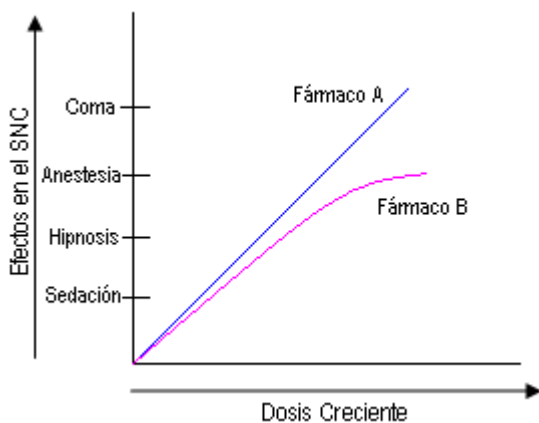


Figura 2. Curvas teóricas de dosis-respuesta para dos ansiolíticos hipnóticos hipotéticos ^[Katzung, 2002].

4.1. BENZODIACEPINAS

Su núcleo común es el anillo *benzodiacepinico* (Figura 3). La mayor parte de las benzodiacepinas producen ansiólisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorelajación central ^[Flórez, 2003].

Químicamente se distinguen 3 grupos básicos:

- A. 1,4 BZD: con átomos N en las posiciones 1 y 4 del anillo diazepínico.
- B. 1,5 BZD: con átomos en las posiciones 1 y 5 del anillo diazepínico.
- C. BZD tricíclicas: núcleo de 1,4 BZD más anillos adicionales en las posiciones 1 y 2 ^[Duch, 2005].

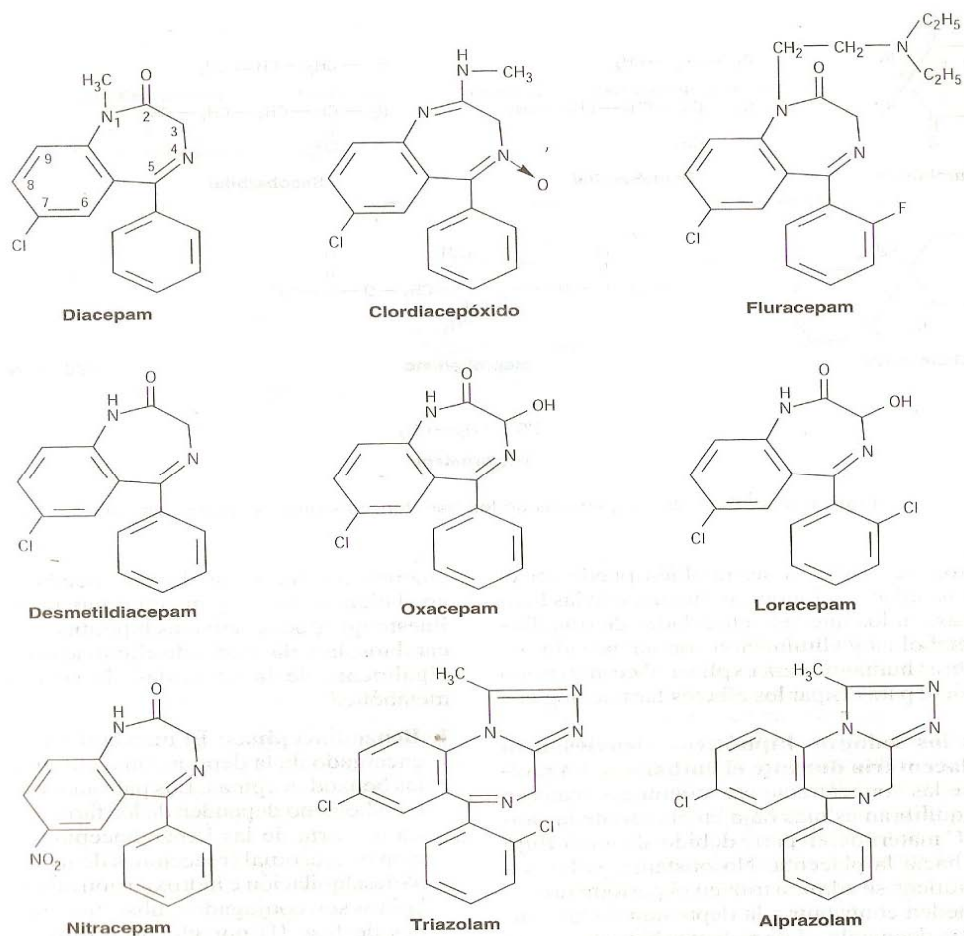


Figura 3. Estructuras químicas de algunas benzodiazepinas de interés particular [Katzung, 2002].

Las diversas sustituciones provocan cambios en el espectro farmacológico relativo, en la potencia farmacológica con que ejercen un efecto determinado y en las propiedades farmacocinéticas, que influyen de manera decisiva en la distribución del producto y en la duración de su efecto [Flórez, 2003].

4.1.1. Farmacocinética

La mayor parte de las benzodiazepinas producen ansiólisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorelajación central. Las diferencias entre ellas no son sustanciales, pero a la vista de su eficacia relativa para algunos de estos efectos y de sus propiedades cinéticas, algunas pueden tener una indicación más clara en una determinada circunstancia clínica [Flóres, 2005].

Absorción

Cuando se utilizan para el tratamiento de la ansiedad los ansiolíticos suelen administrarse:

1. Vía oral (V.O.) Es la forma de administración más frecuente por su rápida y buena absorción intestinal.

2. Sublingual: Un poco más rápida que la V.O. e incluso que la vía intramuscular (I.M.).
3. Rectal: Lenta y variable, sobre todo en formas sólidas.
4. Nasal: Buena absorción, pero todavía en fase experimental.
5. I.M.: De absorción variable dependiendo de la vascularización de la zona.
6. Vía Intravenosa: puede producir depresión respiratoria e hipotensión, si no se administra muy lentamente ^[Duch, 2005; Katzung, 2002].

Distribución

El transporte de un ansiolítico en la sangre es un proceso en el cual las moléculas del fármaco entran y salen de los tejidos a velocidades que dependen del flujo sanguíneo, los gradientes de concentración y las permeabilidades; la solubilidad en los lípidos es primordial para determinar la velocidad a la que un ansiolítico penetra en el Sistema Nervioso Central ^[Katzung, 2002].

Circulan unidas a la albúmina y traspasan con rapidez la barrera hematoencefálica, con una fijación de las benzodiazepinas a la proteína plasmática que oscila entre 60 y más de 95 %, excretándose por la leche materna y el riñón, con un volumen de distribución variable según su lipofilia ^[Duch, 2005].

Biotransformación

La mayoría de las benzodiazepinas sufren oxidación microsomal (reacciones de fase I), incluyendo *N*-desalquilación e hidroxilación alifática. Los metabolitos son conjugados subsecuentemente (reacciones de fase II) por glucuronosiltransferasas para formar glucurónidos, que son excretados en la orina ^[Katzung, 2002].

Se inactivan por dos mecanismos posibles a nivel hepático:

1. Conjugación, con un sustrato polar (generalmente el ácido glucurónico) produciéndose un producto final inerte.
2. Oxidación: transformación por desmetilación o hidroxilación en metabolitos que mantienen cierta actividad y que acabarán eliminándose por vía renal. Todo ello determina vidas medias diferentes que han motivado diferentes clasificaciones, considerando las benzodiazepinas en tres categorías: de acción corta, con vida media menor a 10-12 horas, de acción intermedia con vida media entre 12 y 30 horas y de acción prolongada cuando superan dicho margen ^[Duch, 2005].

Excreción

Se excretan principalmente por los riñones, y solo pequeñas cantidades de estas y menos de 10 % de una dosis hipnótica aparecen en la orina sin cambios ^[Katzung, 2002].

4.1.2. 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, sueño, ataxia y debilidad muscular. En los pacientes con ansiedad alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos: sudor, taquicardia, molestias digestivas, etc.; su acción puede manifestarse de forma profiláctica o curativa. En ciertas personas, a la vez que alivian la ansiedad, pueden aumentar los signos objetivos de irritabilidad y hostilidad. 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) ^[Flórez, 2003].

La existencia de diferentes receptores benzodiazepínicos justifica diferencias en la actuación de las BZD, por lo que tenemos:

- * BZD básicamente ansiolíticas: p. ej. bentazepam, bromazepam, alprazolam.
- * BZD básicamente hipnóticas: p. ej. triazolam, lormetazepam y brotizolam.
- * BZD con efecto anestésico: p.ej. midazolam, lorazepam y diazepam.
- * BZD básicamente anticonvulsionantes: p. ej. clonazepam y diazepam.
- * BZD con efecto antiepiléptico: p. ej. clonazepam y clobazam.
- * BZD básicamente miorrelajantes: p. ej. tetrazepam.
- * BZD sin predominio farmacológico: p. ej. diazepam.

Todos estos efectos se pueden contrarrestar con un antagonista selectivo de dichos receptores, utilizable como antídoto, el flumanezil ^[Duch, 2005; Jorge, 2007; Katzung, 2002].

Mecanismo de acción molecular

Se basa en dos hechos fundamentales: facilitan la transmisión fisiológica de carácter inhibitor mediada por GABA y se fijan en el SNC a sitios específicos con una afinidad que guarda estrecha relación con su potencia ansiolítica (Figura 4). Del conjunto de los datos electrofisiológicos y autorradiográficos se puede concluir que las benzodiazepinas: a) se fijan de manera específica a sitios estrechamente vinculados con las sinapsis GABA y b) interactúan con un sitio específico localizado en el complejo molecular del receptor GABA; como resultado de esta interacción sobreviene una modulación alostérica en el complejo que permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la probabilidad de abertura del canal del Cl⁻ en respuesta al GABA ^[Flórez, 2003].

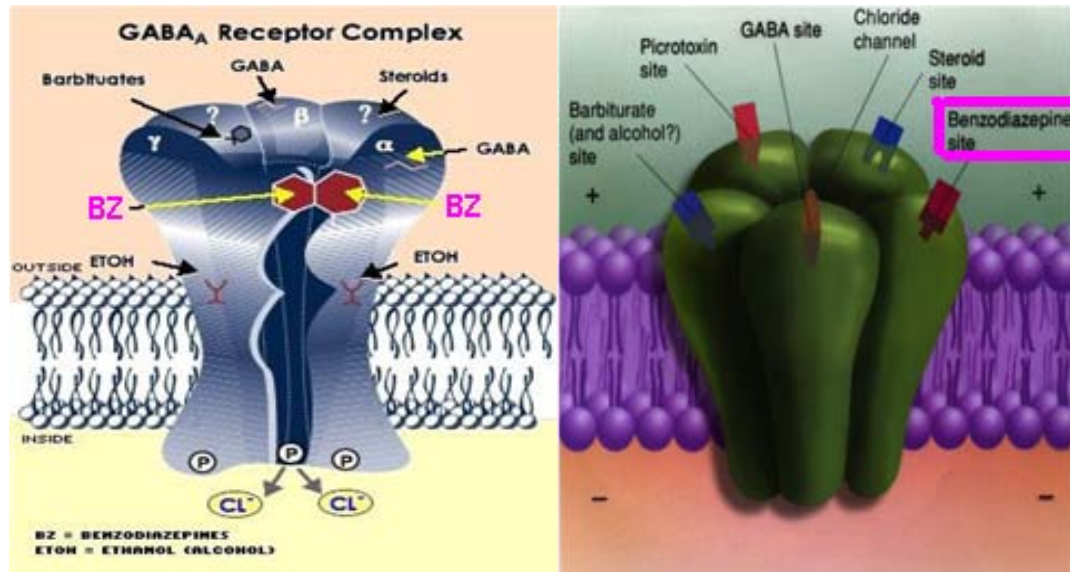


Figura 4. Modelo del complejo macromolecular del canal de cloruro receptor de GABA_A [Jorge, 2007]

4.1.3. Reacciones adversas [Duch, 2005; Flórez, 2003]

Las más frecuentes se deben al desajuste de la dosis en relación con el efecto que se desea conseguir. Aparecen sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora e incapacidad de coordinar movimientos finos o de responder verbal o motóricamente a estímulos que requieren una respuesta rápida. Pueden producir amnesia anterógrada, es decir, limitada a hechos que suceden después de la inyección. Más que a alteraciones en la percepción, se debe a alteraciones en los procesos de consolidación y almacenamiento.

En ocasiones pueden producir conducta agresiva u hostil, por desinhibición, o un estado inicial de nerviosismo antes que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Con preparados de acción corta pueden aparecer a veces fenómenos ansiosos de rebote al cesar el efecto del fármaco.

Por vía IV rápida pueden desencadenar hipotensión y depresión respiratoria, pero su capacidad letal es muy pequeña. El peligro aumenta si se asocian a otros depresores del SNC: alcohol, anestésicos u opiáceos. En raros casos pueden producir reacciones dérmicas, hematológicas y hepáticas.

Sobre los diferentes órganos, se pueden observar reacciones rarísimas por idiosincrasia:

1. Reacciones de hipersensibilidad.
2. Discrasias sanguíneas como la agranulocitosis y la plaquetopenia.
3. Trastornos digestivos inespecíficos como la sequedad de boca y el estreñimiento.

4.1.4. Interacciones farmacológicas

Son frecuentes cuando se asocia benzodiazepinas a otros psicofármacos y son objeto de abuso. Los fenómenos de desinhibición con sensación de euforia, así como los de depresión pueden ser potenciados por el alcohol, los barbitúricos, los opioides, los antihistamínicos sedantes, etc. Desde un punto de vista farmacocinética, la cimetidina, el disulfiram y el alcohol inhiben el metabolismo oxidativo, pero no el de conjugación. La fenitoína y el fenobarbital inducen el metabolismo del diazepam. En general no se han demostrado fenómenos de autoinducción ^[Flórez, 2003].

4.2. AGONISTAS SEROTONINÉRGICOS

La buspirona junto con la gepirona y la ipsapirona es la representante de esta clasificación y pertenece al grupo de las Azaspirodecanodionas. Es un ansiolítico que se comporta como agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}. Su mecanismo de acción, no está del todo aclarado, pero se ha propuesto que la interacción con los receptores específicos 5-HT_{1A} disminuye la actividad de las conexiones serotoninérgicas del sistema límbico ^[Flórez, 2003].

Como principales ventajas, la buspirona no tiene actividad depresora sobre el SNC (hipnótica, anticonvulsivante y miorelajante), no incita al abuso porque produce disforia y tiene menos efectos adversos que las benzodiazepinas. Sin embargo, son menos eficaces y su utilidad clínica es limitada. Entre otras causas porque su efecto ansiolítico se instaura con lentitud (2 semanas) y es casi ineficaz en los pacientes que previamente han sido tratados con benzodiazepinas ^[Jorge, 2007].

4.2.1. Farmacocinética

Absorción

Se absorbe con rapidez en el aparato digestivo (tiempo máximo: 30-60 minutos), pero se somete a un amplio primer paso metabólico, que reduce considerablemente su biodisponibilidad ^[Katzung, 2002].

Distribución

Se une a proteínas plasmáticas en el 95 %. Al igual que las benzodiazepinas, estas entran y salen de los tejidos a velocidades que dependen del flujo sanguíneo, los gradientes de concentración y las permeabilidades ^[Katzung, 2002].

Biotransformación

Se metaboliza casi por completo en el hígado mediante reacciones de oxidación (N-desalquilación, hidroxilación) y conjugación, originándose un metabolito activo, la N-desmetilbuspirona, con una semivida de 3-4 horas.

Las dosis habituales son de 20-30 mg/día, con una dosis máxima de 60 mg/día. El comienzo de la ansiólisis aparece de 1 a 2 semanas y el máximo beneficio terapéutico hasta las 4 a 6 semanas de tratamiento [Flórez, 2003].

Excreción

La vida media de eliminación es de aproximadamente de 2 a 4 horas y en casos de trastornos de hígado suele retardarse su depuración, siendo su metabolismo hepático y su eliminación renal [Katzung, 2002].

4.2.2. Acción ansiolítica

Carecen de acción hipnótica, anticonvulsivante y miorelajante. Más que sedación producen insomnio. No alteran la memoria, ni provocan trastornos cognitivos o psicomotores. Su eficacia ansiolítica es similar a la de las benzodiacepinas, pero su principal inconveniente es la lentitud con que comienza su actividad terapéutica [Flórez, 2003].

Mecanismo de acción

La bupiriona, alivia la ansiedad sin ocasionar sedación intensa o efectos eufóricos. No interactúa en forma directa con sistemas GABAérgicos, y puede ejercer sus efectos ansiolíticos al actuar como un agonista parcial posináptico de receptores 5-HT_{1A}, inhibiendo las descargas serotoninérgicas ansiógenas de los núcleos mesoencefálicos del Rafe medio (Figura 5), a la vez que estimulan la actividad noradrenérgica del Locus Coeruleus [Duch, 2005].

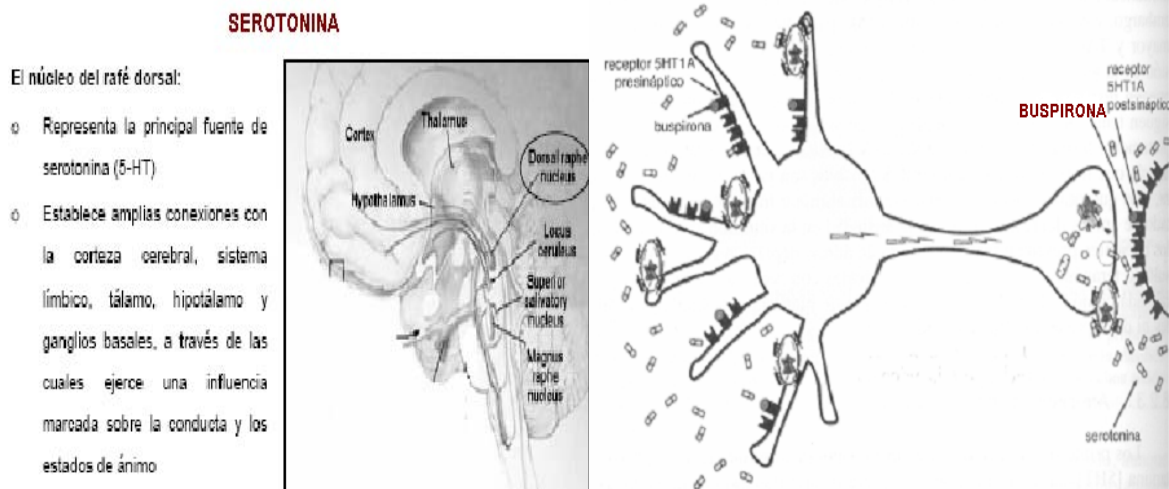


Figura 5. Núcleo de Rafé y el probable mecanismo de acción de la bupiriona.

Los pacientes tratados con este fármaco no presentan ansiedad de rebote o signos de supresión o de discontinuación súbita, al igual que tiene un mínimo de riesgo de abuso. En contraste con las benzodiacepinas, los efectos ansiolíticos de la bupiriona se establecen en una semana, lo cual

permite que este fármaco sea adecuado para estados de ansiedad indiferenciados, aunque no es eficaz en trastornos de pánico [Katzung, 2002].

4.2.3. Reacciones adversas

Su principal ventaja es la menor incidencia de efectos secundarios, al igual que produce menos deterioro psicomotor que el diazepam y no afecta la realización de destrezas [Katzung, 2002].

Pueden producir cierta sensación de mareo, vértigo, cefalea, sudor, inquietud, nerviosismo, parestesias y náuseas, que tienden a remitir al continuar el tratamiento. Por encima de 20 mg aumenta la probabilidad de que aparezcan síntomas disfóricos que pueden llevar al abandono del tratamiento; se ha descrito incluso la aparición de pensamientos suicidas. Pueden aparecer reacciones hipertensivas cuando se asocia bupiriona con los inhibidores de la MAO. La bupiriona incrementa los niveles plasmáticos de haloperidol, por lo que se desaconseja su asociación [Flórez, 2003].

4.2.4. Interacciones farmacológicas

La principal interacción farmacológica la presenta con los inhibidores de la MAO, cuya asociación puede producir crisis de HTA, estando contraindicada en casos de hepatopatía y nefropatía graves, durante el embarazo y la lactancia. No potencia el alcohol, ni los sedantes [Duch, 2005].

4.3. OTROS ANSIOLÍTICOS QUE EJERCEN BLOQUEO DE ALGÚN COMPONENTE VEGETATIVO

Los antidepresivos tricíclicos (imipramina) y los inhibidores de la MAO también son útiles en diversos trastornos de ansiedad. La imipramina es el fármaco de elección en los ataques de pánico (sola o en asociación con alprazolam) y a dosis más altas podrían ser útiles para el tratamiento de los trastornos fóbicos.

Los antihistamínicos del tipo de la hidroxicina tienen efecto sedante y se utilizan a dosis elevadas en sujetos con tendencia a la adicción, en la ansiedad alcohólica y en los pacientes con trastornos de ansiedad que no responden a otros ansiolíticos.

Los neurolépticos se utilizan a dosis bajas para el tratamiento de la ansiedad que acompaña a los cuadros esquizofrénicos y para el tratamiento de los pacientes ancianos que cursan con agitación [Jorge, 2007].

5. TRATAMIENTO HERBOLARIO (PLANTAS MEDICINALES) DE LA ANSIEDAD

Antes de la llegada de Hernán Cortes y del establecimiento del Virreinato de Nueva España, los mesoamericanos y sudamericanos usaban todo tipo de hierbas y animales para sanar sus males. Se sabe que el ser humano ha hecho uso práctico de plantas para alimentarse y curarse, desde tiempos inmemoriales, aprendiendo primero del comportamiento de los animales y luego a través de su propio instinto, generado en base al método del acierto y el error (conocimiento empírico). De esta manera supo distinguir entre especies beneficiosas y dañinas [Alonso, 2004].

Los tallos, hojas, flores, semillas, raíces o frutos no pierden, por norma, sus propiedades y fuerza medicinal al secarse, siguiendo inalterables hasta un año después de la cosecha. Sin pretender debatir los beneficios y avances de la medicina moderna, no debemos olvidar que la farmacopea de nuestras culturas postmodernas está basada sobre conocimientos ancestrales. La medicina practicada antes de la llegada de europeos está referenciada en numerosos documentos históricos como códices y libros sagrados, pudiendo apreciarse incluso en esculturas y pinturas murales, sin olvidar las ricas tradiciones orales milenarias que demuestran la importancia de la Fitoterapia [Madaleno, 2008].

El estudio de la herbolaria medicinal y su conocimiento ancestral deben ser objeto de curiosidad por parte de científicos sociales en colaboración con biólogos, químicos y farmacéuticos, a fin de proporcionar formas alternativas de mitigar malestares y de resolver problemas de salud que a todos afligen [Madaleno, 2008].

Aún ante los grandes avances científicos y tecnológicos en la medicina alopática el uso de las plantas medicinales en la práctica médica tradicional no solo ha sobrevivido, sino que ha experimentado un notable crecimiento en la pasada década. Por un lado, su uso representa una alternativa económica para el cuidado de la salud. Por otro lado, la apertura de las fronteras comerciales ha aumentado la oferta de productos fitofarmacéuticos [Alonso, 2004].

La Fitomedicina y los fitofármacos han tenido un intenso desarrollo internacional. Por ello, hoy en día existen una gran variedad de fitofármacos dedicados y empleados en el uso de distintas enfermedades, como el insomnio, estrés y ansiedad. Si bien muchos países han regularizado el registro de los medicamentos herbolarios y los denominan en común fitofármacos (exigiendo elementos científicos de eficacia, seguridad y mejores controles de calidad) [Ordoñez, 2007].

En los últimos años, se han realizado muchos cambios en el status de productos considerados fitomedicamentos, incluyendo consideraciones para el público general sobre el valor de estos productos en el tratamiento de enfermedades [Alonso, 2004].

Una reciente encuesta realizada en el continente Americano sobre el status de la Medicina Tradicional, Complementaria y Alternativa (TRM/CAM) por el Centro para la Promoción de la Salud en Kobe, de la OMS, observó que los fitofármacos ocupan el primer lugar en todas las terapias TRM/CAM; por ello ahora se dice que la Fitofarmacología es la ciencia que se encarga del estudio y empleo de fitofármacos, en la que la base de estos últimos son los vegetales ^[Camacho, 2000].

Es importante señalar, que el término de fitofármaco, no debe confundirse con el de planta medicinal ^[Camacho, 2000]. En México, a los productos derivados de las plantas tienen diferentes denominaciones: medicamentos herbario, remedio herbario, y algunas veces por la regulación de salud pasa al rubro de complementos alimenticios, y se expenden sin receta médica en gran cantidad ^[Figueroa, 2009].

Existen en el mundo unas 250 mil especies vegetales de las cuales sólo se conocen científicamente el 10 % de ellas, considerándose como medicinales alrededor de 12 mil especies en total. Esto no significa que el resto no sea medicinal, sino que aun carecen de evidencia científica que las avale como tales. En la Figura 6, se muestra las aplicaciones de las plantas medicinales, a partir de sus efectos que produce, así, como los beneficios en distintas áreas ^[Alonso, 2004].

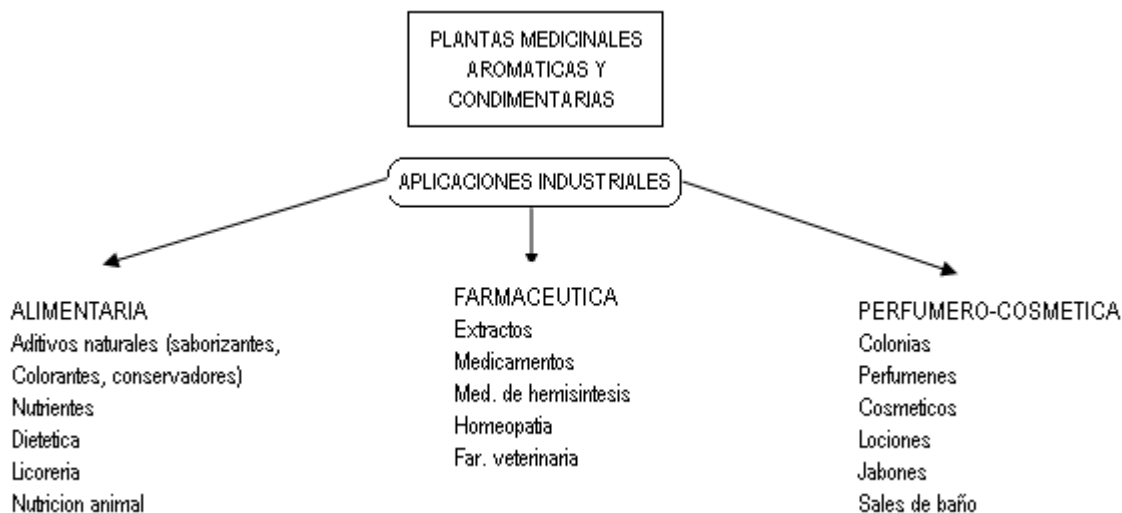


Figura 6. Aplicaciones industriales y beneficios que traen consigo el utilizar plantas medicinales, aromáticas y condimentarias ^[Vanaclocha, 2003].

Los fitofármacos se ubican en un terreno intermedio entre la medicina formal actual y la medicina tradicional herbolaria, entre lo científico y lo empírico, lo que provoca en el médico especializado desconocimiento acerca del lugar que deben ocupar los mismos. Además, se ignoran las reglas de su empleo racional dentro del marco de la terapia medicamentosa moderna ^[Ordoñez, 2007].

Se debe considerar que la incorporación de fitofármacos en el arsenal terapéutico de los laboratorios farmacéuticos, es otra señal que estimula el empleo de estos agentes activos en el tratamiento de diversas patologías, tanto con fines preventivos como curativos [Ordoñez, 2007].

Los fitofármacos suelen aplicarse en la terapéutica de tratamientos de afecciones leves o moderadas, así como de afecciones crónicas suaves o moderadas, ya que no se les consideran especialmente útiles en situaciones agudas o de emergencia [Vanaclocha. 2003].

La OMS ha señalado que el 80% de las personas que viven en los países en desarrollo utiliza la medicina tradicional herbolaria para resolver sus problemas de salud. Tomando en cuenta que el 80% de la población mundial reside en países en desarrollo, se puede calcular que el 64% de la población mundial hace uso de las plantas medicinales en forma no industrializada. Sin embargo, poco se conoce sobre el consumo y aceptación que tiene la población en general y los profesionales de la salud, sobre estos medicamentos [Ordoñez, 2007].

En la figura 7, se muestra el uso que tienen los fármacos y fitofármacos en la sociedad en general.

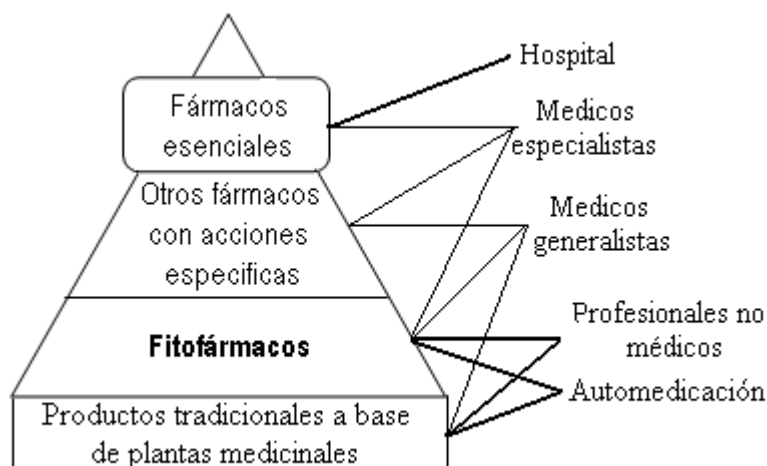


Figura 7. Régimen de utilización de los preparados a bases de las plantas medicinales [Vanaclocha. 2003].

Sin embargo hay que recordar que entre los problemas relacionados con la calidad de los fitofármacos están:

- i) Los fitofármacos son mezclas de múltiples constituyentes.
- ii) Los principios activos no siempre son conocidos.
- iii) Pueden no existir métodos de análisis selectivos.
- iv) Los compuestos de referencia no siempre están disponibles comercialmente.

- v) Variabilidad del material vegetal (biodiversidad)
- vi) Influencia en el proceso de recolección, desecación y almacenamiento.
- vii) Influencia en el proceso de extracción ^[Vanaclocha. 2003].

Además hay que recordar que entre los productos de origen vegetal, los hay de diversa potencia farmacológica/toxicológica:

- i) Muy potentes, por ejemplo la hoja de digital.
- ii) Relativamente poco potentes, por ejemplo la manzanilla
- iii) Potencia intermedia por ejemplo la raíz de árnica y la raíz de regaliz ^[Vanaclocha. 2003].

En México se han documentado publicaciones etnobotánicas que describen el empleo de los recursos herbolarios, lo que hace de las plantas no sólo un recurso natural sino parte de la historia y presente del país y un importante segmento de la “cultura médica tradicional” preservado que en algunos grupos de la población como único recurso para el tratamiento de las enfermedades.

Debido a ello, la Secretaría de Salud reconoció la importancia de crear un marco de regulación para el control de las plantas medicinales como recursos terapéuticos. De tal forma, a partir de 1998 la Secretaría de Salud reconoció al “medicamento herbolario” dentro de la medicina oficial ^[Romero, 2003] y forma parte importante de los recursos terapéuticos que emplea la medicina tradicional mexicana y que han presentado una alternativa para la salud de los diferentes grupos étnicos del país ^[Santillán, 2008].

En México existe una amplia variedad de especies vegetales psicoactivas, en hierbas que “devuelven el espíritu”, curan el “susto” y sedan los “nervios” ^[Brocca, 1997] algunas de ellas como *Passiflora incarnata* (pasiflora), *Hibiscus sabdariffa* (jamaica), *Larrea tridentata* (gobernadora), *Valeriana mexicana* (valeriana), *Passiflora sp.* (pasionaria), *Matricaria recutita* (manzanilla), *Melissa officinalis* (melisa), *Tilia mexicana* (flor de tila), *Citrus aurantium* (flor de azahar), *Chiranthodendron pentadactylon* (flor de manita), *Citrus médica* (limón), *Rosa centifolia* (rosa de Castilla), *Talauma mexicana* (yoloxochilt), *Gnaphalium conoideum* (gordolobo), *Cinnamomum sp.* (canela), *Foeniculum vulgare* (hinojo), *Ipomoea stans* (tumbavaquero), y el *Dracocephalum moldavica L.* y *Agastache mexicana ssp* (toronjil), algunas de las cuales han mostrado una actividad hipotensora en pruebas farmacológicas ^[Biblioteca Digital UNAM].

De todas ellas se eligió a la planta denominada toronjil; a continuación se describe esta.

6. PLANTAS MEDICINALES Y FITOFARMACO UTILIZADO EN EL ESTUDIO

6.1. TORONJIL

Los toronjiles son plantas herbáceas que crecen en los bosques de pino-encino y en los huertos familiares de las personas que se dedican a su cultivo. Son reconocidas como especies de uso frecuente dentro de la terapéutica nacional mexicana, principalmente como ornamental y medicinal (tratamiento de dolor de estomago, aire, tos, hiperexcitabilidad, insomnio, bilis, enfriamiento, vómito, nervios, regula el ritmo cardiaco, tratamiento tópico contra el herpes genital y oral pero principalmente para el susto y espanto) ^[Santillán, 2008].

Es usado en el tratamiento de enfermedades de los nervios y el susto que se adquieren cuando se reciben impresiones fuertes, la mejor manera es ser combinada las 3 clases de toronjiles (azul, morado y blanco). Otros recomiendan darlos junto con canela (*Cinnamomum sp.*), flor de manita (*Chiranthodendron pentadactylon*) y tila (*Tilia mexicana*) o con hojas de guayaba (*Psidium sartorianum*) y muicle (*Jacobina spicigera*), ideales para el tratamiento de los nervios ^[Biblioteca Digital UNAM].

El toronjil ha sido parte de la historia mexicana, tales son los casos que en el siglo XVI, Martín de la Cruz lo reporta como antiséptica, astringente y para las quemaduras. Francisco Hernández, menciona que “aplicada a la nariz y aspirado su olor”, cura el resfriado y dolor de cabeza. Gregorio López, en el siglo XVII relata que las hojas bebidas con vino y aplicadas como emplasto son útiles contra mordeduras de perro rabioso y picaduras de alacrán ^[Biblioteca Digital UNAM].

En el siglo XX, Alfonso Herrera la describe como antiespasmódico. Posteriormente, Maximino Martínez la refiere como antiespasmódico. Luis Cabrera cita que es antirreumático, diaforético, eupéptico, y que sirve para las contusiones. Finalmente, la Sociedad Farmacéutica de México consigna su uso como antiespasmódico, diaforético, estimulante, eupéptico y sedante ^[Biblioteca Digital UNAM].

Existen diferentes especies y subespecies que las nombran como toronjil, por lo mismo es necesario identificar a cada una de ellas. Las plantas denominadas “toronjil” y utilizadas en este estudio son:

6.1.1. Dracocephalum moldavica L. (toronjil azul)

Es una planta aromática herbácea perteneciente a la familia de las Lamiáceas; es nativa de Asia central y del este y centro de Europa, por tal motivo en algunos de estos lugares es también conocida con el nombre de “dragón azul” [Hanaa, 2008; Popova, 2008]

Sus tallos son cuadrangulares, hojas opuestas elípticas, de 2.5 cm; con dientes gruesas, flores bilabiadas, colocadas en espigas de 10 cm; estambres 4 di dinamos; es conocido como toronjil azul (Figura 8) [Martínez, 1991]

Algunos de los géneros de esta planta han sido utilizados como ingredientes en la comida, como también en tratamientos en medicina tradicional usado mayoritariamente por mujeres para problemas de estomago, riñones y desordenes del hígado [Popova, 2008]

Entre los metabolitos sobresalientes de esta planta, están los aceites esenciales tales como el geraniol, nerol, neral, linalol, geranial y citral, así, como un alto contenido de monoterpenos, flavonoides, iridoides, taninos y los ácidos carboxílicos e hidroxicinámicos. Otras de las propiedades que caracterizan a los aceites esenciales están las de actividad antimicrobiana (con actividad antibacteriana y antifúngica) y antioxidantes [Hanaa, 2008; Popova, 2008]

Las infusiones de esta planta medicinal producen una actividad neurotrópica, ya que tienen una actividad sedativa e hipnótica. También se a reportado que esta planta contiene una mayor concentración de estos metabolitos dependiendo las épocas del año, y que estos se haya mayoritariamente en flores, hojas y frutos [Popova, 2008]

En México se ubica en todas las zonas cálidas y templadas como el Distrito Federal, Estado de México, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Puebla, Querétaro, Tlaxcala, Veracruz y Zacatecas. Por la belleza y colorido de sus flores se cultiva como planta de ornato, y para su consumo se consigue fácilmente en todos los mercados de la República [Brocca, 1997]

Entre sus características farmacológicas están: cardiotónico, sedativo, calmante nervioso, tranquilizante, analgésico, estimulador del apetito, así como estimulación de los órganos del tracto digestivo [Vanaclocha, 2003]



Figura 8. *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul)

6.1.2. *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado o rojo)

Es una hierba perenne de la familia de las Lamiáceas de 40 a 60 cm (aunque algunos casos la reportan hasta de 1.5 m de altura), muy aromática al estrujarse; el tallo de esta planta es recto, anguloso y simple. Las hojas están dispuestas frente a frente, son de colores verdes, peciolados y ovados, suelen tener pelillos en el haz y el borde serrado. Las flores nacen en la parte superior, junto con unas pequeñas ramas que salen en la parte alta del vástago, brotan en cimas o verticilos florales; son de color morado [Santiago, 2005].

Esta especie se encuentra distribuida en los estados de Chihuahua, Durango, Guerrero, Jalisco y Michoacán, aunque, hoy en día se encuentra distribuida en la mayor parte de la República Mexicana. Presenta metabolitos como: taninos, aceites esenciales, oxidasas, resina, ácido gálico, citral, citronelal y pineno (Figura 9).

La infusión de toda esta planta se utiliza como estomáquico, antiespasmódico, antidepresivo y para controlar los nervios. Las flores se emplean para tratar la tos y las hojas, contra picaduras de alacranes ^[Santiago, 2005].

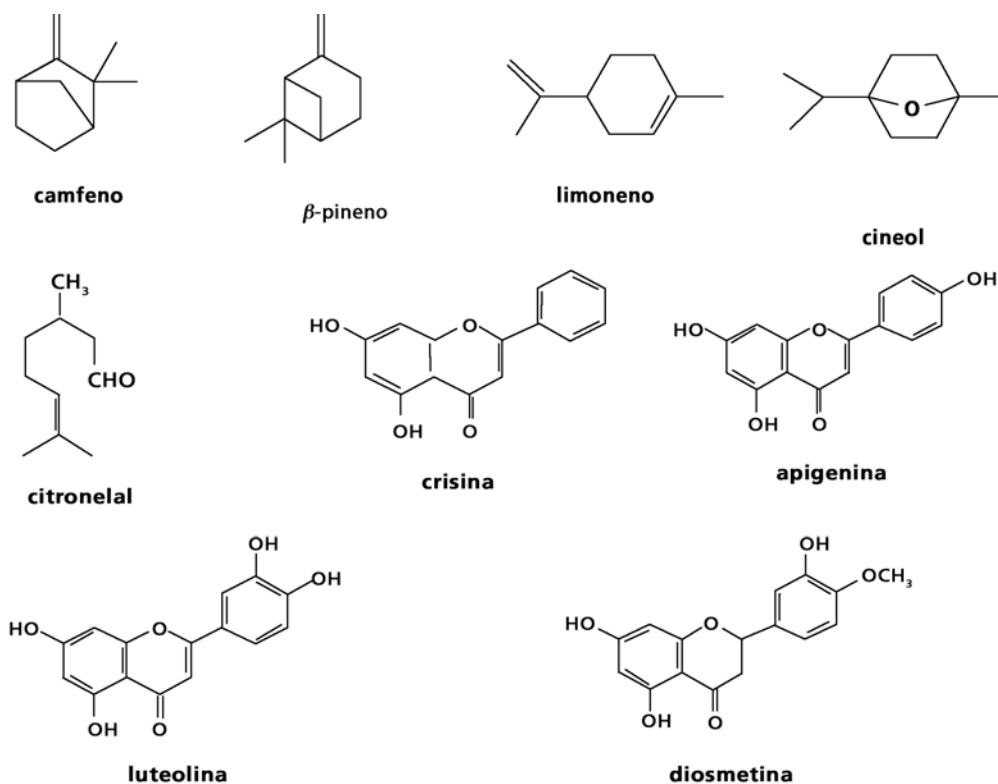


Figura 9. Metabolitos secundarios aislados de la especie *Agastache mexicana* Lint et Epling ^[Santiago, 2005].

Es conocida popularmente en México con los nombres de toronjil, olotillo, abejera, cidronela y melisa, y, con los nombres náhuatl como tlahuéhuetl, tlahámatl y en ingles como mexican hyssop (Figura 10.)



Figura 10. *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado o rojo)

6.1.3. *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* (toronjil blanco)

Es una planta originaria de México que crece silvestre en la zonas templadas, está presente en climas cálido, semicálido y templado; esta asociada a bosques tropicales caducifolio, subcaducifolio y perennifolio y a bosques espinoso, mesófilo de montaña, de encino, de pino y mixto de encino-pino [Biblioteca Digital UNAM]. Sus nombres en náhuatl son tlahuéhuetl y tlahámatl. También es conocido como toronjil blanco (Figura 11) [Hieronimi, 2006].

Es una planta herbácea de tallos prismáticos de 40 a 50 cm, con hojas opuestas lanceoladas u ovado-lanceoladas, de 4 a 6 cm aserradas olorosas; flores de unos 3 cm, tubulosas, bilabiadas, estambres 4 salientes. Tiene flores en racimos terminales, en número de 5 hasta 20, con forma tubular [Martínez, 1991].

Se reproduce por guía y se desarrolla en lugares soleados y no tan húmedos; se cultiva en suelo ligero, con drenaje y riego sin exceso. En otoño pierde el agradable olor a limón que desprende en verano sus flores azules y blancas [Hieronimi, 2006]

En la tabla No. 3 se muestran algunos de los metabolitos que han sido extraídos y aislados del *Agastache mexicana* (Kunth.) Lint et Epling.

Tabla 3. Actividad biológica de los metabolitos secundarios aislados de *Agastache mexicana* (Kunth.) Lint et Epling [Santiago, 2005]

Componente	Actividad Biológica
Mentona	Carminativo, estomacal, antiespasmódico.
Camfeno	Antiinflamatorio, antimicótico, analgésico, antiespasmódico.
β - pineno	Antiespasmódico, carminativo, aperitivo, antiséptico, expectorante, diurético.
Limoneno	Antiséptico urinario, antiespasmódico, carminativo, aperitivo, antiséptico, expectorante, eupéptico.
<i>p</i> -Cimeno	Antiséptico, expectorante.
Cineol	Eupéptico, espasmolítico, aperitivo, colagogo, diurético.
Citronelal	Carminativo, antiespasmódico.
Pulegona	Antiséptico urinario.
Flavonoides	Fortalecimiento de los capilares sanguíneos, mejoradores de las funciones de oxigenación de los tejidos, antiinflamatorios, antioxidantes.
Eugenol	Sedante.

Entre sus usos está el de antiespasmódico y estomáquico preparado en forma de infusión. Actualmente es utilizado para tratar los “nervios” e impresiones fuertes, aunque últimamente se le atribuyen para otros tratamientos como cólicos, vómitos, malestares de la digestión e insomnio.

Entre las virtudes medicinales que tiene esta planta están:

- La raíz se utiliza como parte de compuestos para curar heridas, úlceras y mitigar el dolor y la fiebre.
- Ayuda en el tratamiento de gripa e irritabilidad.
- Sus hojas son eficaces contra la picadura de alacrán.
- Alivia el catarro, tos, seca ampollas, mata lombrices intestinales y también reduce tumores en la piel.

Hoy en día, entre otros usos que se obtienen de estas plantas medicinales, están los de uso ornamental y decorativos tanto en maceta como jardín, además de esencia aromatizante por su olor agradable y mejorar el sabor de las bebidas de ginebra [Hieronimi, 2006]



Figura 11. *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* (toronjil blanco)

6.2. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNOS METABOLITOS QUE POSEEN LOS TORONJILES:

Las diferentes especies y subespecies de la planta denominada toronjil poseen productos bioactivos o metabolitos secundarios que poseen efecto farmacológico como los que se describen a continuación:

6.2.1. Taninos

Son conocidos desde la antigüedad por sus propiedades curtientes y astringentes, utilizándose en la industria del cuero y en terapéutica como cicatrizantes de uso externo y antidiarreicos en uso interno.

Bate-Smith y Swain en 1962 definen a los taninos como compuestos fenólicos hidrosolubles.

Se distinguen dos grupos de taninos: hidrolizables y condensados. Los primeros son poliésteres de un azúcar o de un poliol y un número variable de ácidos fenólicos. Los segundos son oligómeros y polímeros flavónicos que están relacionados con los flavonoides.

Entre las propiedades biológicas y farmacológicas sobresalen las de formar complejos, poseen actividad antioxidante, astringentes, cicatrizante, antidiarreicos, antiséptico, contraveneno de metales pesados y de alcaloides y vasoconstrictores venosos ^[Villar, 1999].

6.2.2. Flavonoides

Se caracterizan por tener una estructura de tres anillos formada de dos centros aromáticos y un heterociclo central oxigenado ^[Drago, 2006].

Los flavonoides están ampliamente extendidos en todo el reino vegetal constituyendo la mayoría de los pigmentos amarillos (flavonas, flavonoles, chalconas, auronas), rojos y azules (antocianos) de flores y algunos frutos (Figura 12). Son particularmente abundantes en las plantas vasculares. Se encuentran sobre todo en órganos aéreos, hojas y flores, donde se acumulan a relativamente altas concentraciones. También están presentes en un número elevado de raíces.

Entre sus propiedades fisicoquímicas están las de sólidos cristalinos, solubles en agua y alcohol e insolubles en disolventes orgánicos apolares; se disuelven fácilmente en soluciones alcalinas.

Desde el punto de vista farmacológico, poseen acción antiinflamatoria, antioxidante, reducción del índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal (gastroprotector y antisecretor respectivamente), antialérgica, antimicrobiana, antivírica, antiagregante plaquetaria, diurética, antihepatotóxica, espasmolítica, antihipercolesterolemia, acción a nivel vascular, isquemia cerebral, vértigo y pérdida de memoria ^[Villar, 1999].

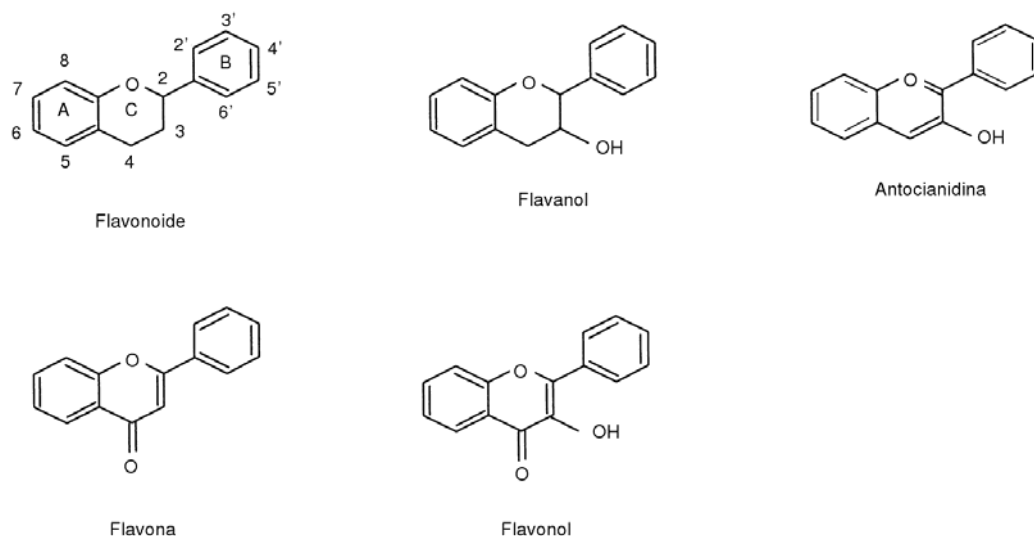


Figura 12. Principales grupos estructurales de flavonoides. a) flavanol. b) antocianidina. c) flavona. d) flavonol [Villar, 1999].

6.2.3. Isoprenoides

Son metabolitos secundarios formados a través de la ruta de la condensación isoprenica, o ruta del ácido mevalónico en la que se incorporan unidades de C_5 ; se pueden clasificar según la tabla 4 en:

Tabla 4. Clasificación de los isoprenoides según el número de átomos de carbonos y número de unidades isoprenicas [Kuklinski, 2000].

Nombre	# de átomos de Carbono	# de unidades isoprenicas (C_5)
Hemiterpenos	5	1
Monoterpenos	10	2
Sesquiterpenos	15	3
Diterpenos	20	4
Triterpenos	30	6
Tetraterpenos	40	8
Poliisoprenoides	Mayor a 40	Mayor a 8

6.2.4. Monoterpenos

Gran parte del olor característico de aceites obtenidos de cítricos, cerezas y menta se debe a su contenido de monoterpenos, productos sin valor nutritivo exclusivamente de origen vegetal. Los monoterpenos son moléculas únicamente de origen vegetal formadas por 10 carbonos y 2 unidades isoprenicas. El l (+) limoneno es el precursor de otros monoterpenos oxigenados monocíclicos como: carveol, carvona, mentol, y perialdehído [Drago, 2006].

6.2.5. Triterpenos

Son compuestos de 30 átomos de carbono producidos por ciclación del escualeno. Sus rasgos estructurales y funcionales protegen a lípidos y componentes celulares del ataque de agentes oxidantes como radicales libres de oxígeno, superóxido y grupos hidroxilo reactivos, los mejor conocidos para estas funciones son el escualeno y los carotenoides, los cuales están ampliamente distribuidos en productos vegetales verdes, cereales y leguminosas). Entre las propiedades farmacológicas, destacan las de actividad sedante, hipolipemiente, antimicrobiano, prevención de daño hepático y pancreático, actividad antineoplásicas y antiinflamatoria [Drago, 2006; Villar, 1999].

6.2.6. Aceites esenciales

Son productos volátiles de naturaleza compleja, elaborados por ciertos vegetales a los que confieren un aroma agradable. La mayoría son prácticamente transparentes, incoloros o ligeramente coloreados, son volátiles, insolubles en agua, solubles en disolventes orgánicos apolares.

Se encuentran casi exclusivamente en vegetales superiores como es el caso del toronjil. Entre sus usos más utilizados están en el de la industria alimentaria, en perfumería e industria farmacéutica. Tienen propiedades farmacológicas de antiséptico, antiespasmódico, sedantes, acción irritante, analgésicos, antiinflamatorios, diuréticos, cicatrizantes, expectorantes, entre otros. Entre los componentes de los aceites esenciales en general destacan los monoterpenos, sesquiterpenos y fenilpropanoides (Figura 13) [Kuklinski, 2000].

Para la obtención de los aceites esenciales hay métodos oficinales y otros no oficinales, en la tabla 5 se muestran dichos métodos:

Tabla 5. Métodos de obtención de aceites esenciales utilizados en una planta medicinal [Kuklinski, 2000].

Métodos oficinales	Métodos no oficinales
<ul style="list-style-type: none">• Destilación por arrastre de vapor	<ul style="list-style-type: none">• Extracción con disolventes orgánicos
<ul style="list-style-type: none">• Métodos mecánicos (expresión)	<ul style="list-style-type: none">• Extracción con grasas Enflorado Digestión Método neumático• Extracción con gases licuados

Su composición química es muy compleja y depende de varios factores como: el origen botánico, el ciclo del vegetal, las condiciones ambientales, las características del cultivo y el procedimiento de obtención.

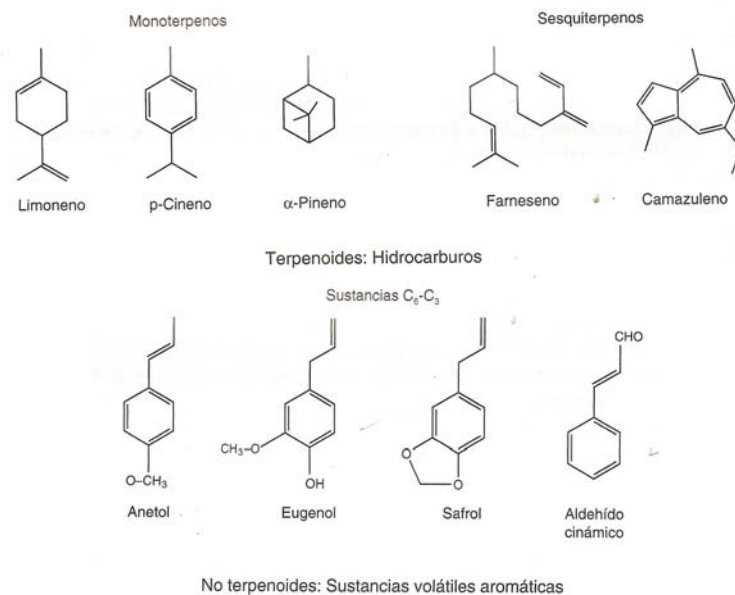


Figura 13. Estructuras de algunos terpenos [Kuklinski, 2000].

6.2.7. Azúcares

Los azúcares o glúcidos son los primeros compuestos orgánicos formados por medio de la fotosíntesis, a partir del dióxido de carbono y agua; están implicados en los vegetales, en el almacenamiento de energía en forma de almidón, en el transporte energético, así como en la construcción de las paredes celulares. Según su tamaño molecular pueden dividirse en:

- i) Monosacáridos: Dentro de estos, aquellos que muestran un gran interés farmacológico están la glucosa indicada en profilaxis y tratamiento de cetosis, la fructosa utilizada en alimentación parenteral y edulcorante, el sorbitol en el tratamiento de dispepsias e incremento de vitaminas y otros nutrientes en preparados farmacéuticos, el manitol utilizado como diurético osmótico y laxante, el ácido ascórbico que tiene varias funciones entre ellas la de antioxidante.
- ii) Oligosacáridos: Son compuestos de estructura intermedia entre los monosacáridos y los polisacáridos; constituyen una forma de reserva energética en los vegetales como la sacarosa.
- iii) Polisacáridos: Son sustancias compuestas por unidades de azúcares simples unidas entre sí como el almidón y la celulosa utilizados en Farmacia como diluyentes, disgregantes, aglutinantes o lubricantes. Tienen actividad laxante, para atenuar afecciones dérmicas, emoliente, inmunomoduladores, antibacterianos, fungicidas, entre otros [Villar, 1999].

6.3. DALAY

Presenta tres plantas con metabolitos activos que modifican la actividad funcional del SNC. Popularmente se han utilizado desde tiempos inmemoriales infusiones para tratar insomnios, ansiedad e irritación nerviosa. Actualmente la ciencia ha confirmado los efectos terapéuticos de muchos extractos de estas plantas y ha estandarizado su producción, asegurando así una calidad homogénea de estos extractos, su seguridad y las plantas que se han elegido para formular el Dalay son: *Melissa officinalis* L. (melisa), *Passiflora incarnata* L. (pasiflora) y *Valeriana officinalis* L. (valeriana). A continuación se mencionan las características mas importantes de cada una de estas plantas medicinales, presentes en el “Dalay”.

6.3.1. Características e información general del Dalay

Formula:

Cada cápsula contiene:

Extracto estandarizado de raíz de *Valeriana officinalis* L. (valeriana).....125.0 mg (equivalente a 0.375 mg de ácidos sesquiterpénicos, calculados como ácido valerénico).

Extracto estandarizado de hojas de *Melissa officinalis* L. (melisa).....112.5 mg (equivalente a 3.375 mg de derivados hidroxicinámicos, calculados como ácido rosmarínico).

Extracto estandarizado de partes aéreas de *Passiflora incarnata* L. (pasiflora).....80.0 mg (equivalente a 32.0 mg de flavonoides, calculados como vitexina).

Excipiente cbp.....1 Cápsula

Vía de administración:

Oral.

Indicación terapéutica: Para el tratamiento de la tensión nerviosa moderada, irritabilidad y dificultad para conciliar el sueño.

Dosis y modo de empleo:

Adultos: Como inductor del sueño 2 cápsulas dos horas antes de acostarse. Para el tratamiento de la tensión nerviosa moderada, se recomienda de una a dos cápsulas dos veces por día. No exceder de 4 cápsulas por día.

Reacciones secundarias:

En casos raros se han presentado dolores de cabeza, excitabilidad e insomnio, los cuales desaparecen al interrumpir el tratamiento. Puede ocasionar somnolencia e hipotensión.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la formula. Hipotiroidismo. No se utilice en menores de 18 años.

Advertencias:

No se administre junto con bebidas alcohólicas, medicamentos barbitúricos, antihistamínicos o antidepresivos.

Uso en embarazo y lactancia:

Su uso durante estos estados esta contraindicado.

Interacciones medicamentosas:

Si se encuentra tomando algún sedante o tranquilizante o cualquier otro medicamento, consulte a su medico antes de consumir este producto.

Ingesta accidental y sobredosis:

Grandes cantidades pueden ocasionar dolor de cabeza, insomnio, taquicardia, depresión, dispepsia, disminución de la motilidad intestinal, bradicardia y arritmias, si se presentan, suspenda el producto y consulte a su médico.

Precauciones generales:

No se recomienda operar maquinaria pesada ni conducir trayectos largos, cuando se administre el medicamento. No se administre más de la dosis recomendada. El producto contiene azul N° 1 que puede producir reacciones alérgicas. Consérvese a temperatura a no mas de 30°C y e lugar seco. Si persisten las molestias por más tres semanas consulte a su médico.

No se deje al alcance de los niños.

Reg. No. 003P2005 SSA VI

Marca Registrada

Hecho en México por: Olnatura, S.A. de C.V. Calle 40 Sur esq. 9 Este CIVAC C.P. 62500 Jiutepec, Morelos.

Para: **Genomma Laboratories México, S.A. de C.V.**

Playa Langosta No. 194 Col. Militar Marte, Del. Iztacalco C.P. 08830, México D.F.

Para mayor información de este producto llame al teléfono, lada sin costo **01 (800)717-1305** ^[Marbete "Dalay"]

6.3.2. Melissa officinalis L. (melisa)

Es una planta aromática perenne, perteneciente a la familia de las Lamiáceas (Labiadas), presenta una altura cercana al metro; tallo cuadrangular muy ramificado y ligeramente piloso; hojas pecioladas, opuestas, amarillo-verdosas y con olor a limón y flores amarillas o rosadas. Es originaria de Europa, región mediterránea, oeste de Asia y norte de África, posteriormente difundida a zonas templadas húmedas.

Entre las partes que se utilizan son las flores. Las hojas presentan olor aromático semejante al limón. Los ensayos químicos requieren no menos de 4 % de ácidos HO-cinámicos totales calculados como ácido rosmarínico. Su composición química es de 0.02-0.37 % de aceites esenciales, en el que los componentes principales son aldehídos monoterpénicos: citronelal, geranial y neral; monoterpénos: nerol y

geraniol entre otros; sesquiterpenos: farnesol, linalol; flavonoides: ramnocitrósido, apigenina y quercitrósido. Otros como ácidos fenilcarboxílicos: ácidos cafeico, elágico, rosmarínico, ácido ursólico, ácido succínico, resina, sales minerales, colina, taninos catéquicos. Entre las principales actividades farmacológicas se centran en su actividad hipno-sedante (generalmente asociada a otras hierbas) colerético, espasmolítica y antiherpética ^[Alonso, 2004].

6.3.3. *Passiflora incarnata* L. (pasiflora)

Es una planta trepadora que alcanza 8-9 m de altura, hojas alternas profundamente divididas, con largos peciolo (6-15 cm de longitud). Las flores, solitarias y largamente pedunculadas, destacan, además de por su gran tamaño, por su belleza y agradable olor. El fruto, ovoide, es una baya carnosa de color amarillo anaranjado con pulpa comestible y numerosas semillas. Es cultivada en regiones tropicales y subtropicales; es originaria de América y se le conoce con el nombre de “flor de la pasión” por creerse que esta planta era una representación divina de la pasión de Cristo, ya que los filamentos florales, de color púrpura, rojo o violeta, recuerdan la corona de espinas de Jesús.

Entre su composición química, contiene pequeñas cantidades de ginocardina (heterósido cianogenético) y trazas de aceite esencial, constituido por limoneno, α -pineno, zizaeno y otros terpenos. Los principios activos son flavonoides (0.4-2.5 %), siendo los compuestos mayoritarios di-C-heterósidos de flavonas: shaftósido, isoshaftósido, vitexina, isovitexina, orientina, isoorientina, vicenina, etc.

Se utiliza como sedante en casos de neurastenia, distonías neurovegetativas, insomnio, ansiedad, intranquilidad y trastornos nerviosos.

Existen numerosos preparados fitoterapéuticos que poseen pasiflora, tanto en presentaciones simples como compuestas, indicados en estados de ansiedad, insomnio, hipertensión arterial, taquicardia, palpitaciones, migrañas, vértigo, úlceras y espasmos gastroduodenales ^[Bravo, 2003].

6.3.4. *Valeriana officinalis* L. (valeriana)

Es una especie muy polimorfa con numerosas subespecies; es una especie herbácea, perenne de aproximadamente 30-150 cm de altura. Posee un tallo hueco y acanalado con una hojas basales en roseta y opuestas sobre el tallo. Las flores son zigomorfas, pentámeras, de color blanco o rosado, agrupadas en inflorescencias cimosas terminales. Es conocida vulgarmente como “hierba de los gatos”, crece naturalmente en zonas húmedas.

Los componentes químicos, principales responsables de la actividad de esta planta, son compuestos terpénicos: sesquiterpenos e iridoides; sesquiterpenos como los ácidos valerénico (0.2-0.7 %), acetoxivalerénico, el valerenal, valerianol y sus ésteres (acetato y valerato), y otros hidrocarburos, que forman parte de la composición del aceite esencial, que a su vez contienen numerosos monoterpenos, entre en los que se encuentra el acetato de bornilo.

Entre las partes utilizadas, están los órganos subterráneos (rizomas, raíces y estolones). La valeriana es una planta a la que se le reconoce una actividad tranquilizante, aunque existe bastante controversia con respecto a la identidad de cual de sus componentes es el responsable de dicha acción. En un principio el efecto se le atribuía al aceite esencial, pero posteriormente fue a la presencia de los valepotriatos; sin embargo, se sabe que la mayoría de los preparados fitoterapéuticos que están comercializados no contienen estos compuestos. Además estas moléculas son parcialmente degradadas en el intestino y muy mal absorbidas. En general, se admite que la planta posee un efecto tranquilizante moderado y una acción beneficiosa sobre la calidad del sueño con ausencia de efectos residuales al despertar.

La mayoría de los preparados de valeriana se emplean como sedantes, en estados de nerviosismo, ansiedad o insomnio. Con frecuencia se trata de formas galénicas sencillas, la mayoría de las cuales carecen de la presencia de valepotriatos, así lo atestiguan las técnicas cromatográficas [Bravo, 2003].

Esta combinación de ingredientes es una de las más vendidas en Europa, principalmente en Alemania y se indica como un auxiliar eficaz y seguro para conciliar el sueño (Figura 14) [Marbete "Dalay"].

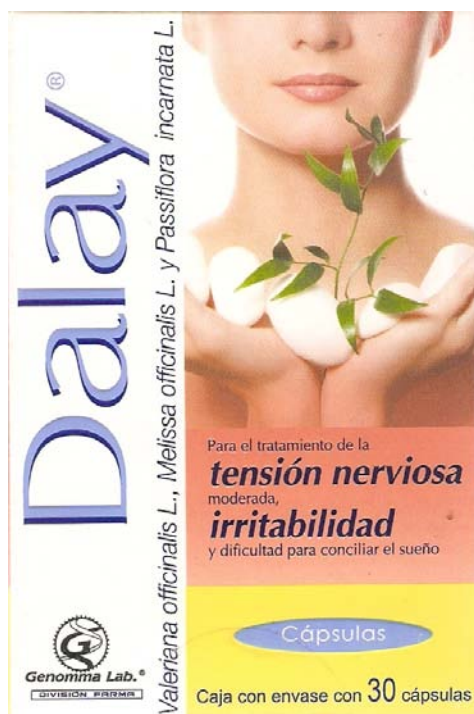


Figura 14. Presentación Farmacéutica del "Dalay" [Marbete "Dalay"].

7. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO PARA LA ANSIEDAD

Se debe llevar a cabo un tratamiento específico para poder contrarrestar los síntomas en la que la persona se encuentre expuesta. *A grosso modo*, puede llevarse un tratamiento que involucre:

- Manejo propio de la persona acerca de ansiedad.
- Terapia psicológica/psiquiátrica
- Realización de ejercicio continuamente
- Alimentación sana y equilibrada
- Ejercicio, dieta, sueño, descanso, distracción.
- Técnicas de relajación y de resolución de problemas.
- Control respiratorio.
- Apoyo familiar y terapias y/o manuales de autoayuda [Pineda, 2000].

8. MODELOS EXPERIMENTALES FARMACOLÓGICOS PARA EVALUAR DEPRESIÓN DEL SNC

Existen diferentes modelos en animales que permiten evaluar la depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) [Heinrich, 2004], ejemplos:

- Conflicto de séller-seifter
- Respuesta emocional condicionada
- Aversión gustativa condicionada
- Sobresalto potenciado por temor
- Ensayo del alambre (“*Wiring test*”)
- Ensayo del “rota-rod”
- Ensayo de la chimenea (“*Chimney test*”)
- Ensayo de la abducción de las patas posteriores (“*Hind-limb splay test*”)
- Evitación activa-pasiva
- Interacción social
- Vocalización ultrasónica (Dolor o separación)
- Baterías de test de temor/ansiedad y defensa
- Lucha o pasividad
- Predador

Entre los modelos para estudiar el efecto ansiolítico, existen modelos que se mencionan a continuación [Lapa, 2001].

- Laberinto en cruz elevado (“*Plus-Maze*”)
- Escondrijo (“*Marble burying test*”).
- Ensayo del campo abierto (“*Open-field*”)
- Caja claro-oscuro (“*Light-dark box*”)

- Ensayo de la neofobia (*Hipofagia emocional*)
- Ensayo de la escalera ("*Staircase*")
- Test de la superficie con agujero ("*Hole-board*")

De las anteriores se describen las utilizadas en este estudio:

8.1. PLUS-MAZE ("LABERINTO EN CRUZ ELEVADO")

El "Laberinto en Cruz Elevado" (LCE) o "Plus-Maze" es hoy el protocolo más ampliamente utilizado en el mundo como herramienta para el estudio del llamado trastorno de ansiedad así como sus manifestaciones clínicas, el estudio de sus fuertes efectos sobre la memoria emocional y para el estudio de nuevos psicofármacos. Es aceptado como un modelo etológicamente fundamentado y ha sido ampliamente sometido a validación comporta mental fisiológica y farmacológica ^[Bothelo, 2003].

La base del laberinto en cruz es la preferencia de los roedores por los espacios cerrados en relación a las abiertas. La interpretación más aceptada es que la exposición a un estímulo novedoso promueve tanto a la exploración como al miedo, generando un conflicto de aproximación-evitación, y que el brazo abierto elevado refuerce el miedo y la evitación, en relación al brazo cerrado.

Los ratones que son expuestos a dichos ambientes en exploración libre permanecen más tiempo y realizan más entradas a los Brazos Cerrados (BC) que a los Brazos Abiertos (BA). Fármacos ansiolíticos como las benzodiazepinas, aumentan el número de entradas y el tiempo de permanencia en los BA mientras que fármacos ansiogénicos disminuyen las medidas de estas variables ^[Gómez, 2006].

El "Plus-Maze" es un laberinto que tiene forma de cruz griega elevada y consiste en dos brazos abiertos opuestos (30 x 5 x 25 cm) y dos cerrados (30 x 5 x 25 cm), también opuestos. Los brazos abiertos y cerrados están conectados por una plataforma central (5 x 5 cm). La plataforma, las paredes laterales de los brazos cerrados son confeccionadas en acrílico transparente y el piso en acrílico negro. El aparato esta elevado a una altura de 45 cm del nivel del piso. Este modelo queda ubicado en una sala con luz roja (15 W) y, después del ensayo de cada animal, se los limpia con solución de etanol al 10%. Una hora después de los tratamientos con las diversas drogas de prueba, los animales son colocados individualmente en el campo abierto, por 5 minutos y, después de este periodo de habituación, son transferidos en el centro del aparato con la cabeza volteada para uno de los brazos cerrados y su comportamiento es observado por 5 minutos ^[Lapa, 2001].

La aplicación del Laberinto en Cruz Elevado sirve para evaluar las bases cronológicas de la ansiedad ya que detecta cambios en dirección ansiolítica y permite observar el comportamiento espontáneo de los animales, sin someterlos a

estímulos nocivos como shocks eléctricos o privación de alimentación o bebida. Su fundamento está relacionado con “la preferencia” de algunos roedores (rata, ratones y hamsters) por los lugares cerrados y protegidos contra potenciales predadores.

Este modelo permite al experimentador determinar el tiempo de permanencia en los brazos cerrados, en los brazos abiertos; el número de entradas en los dos diferentes brazos (abierto y cerrado), el número de bolos fecales y el número de posturas de estiramiento en ambos brazos ^[Rangel, 2007] .:

$$\% Eba = \frac{Eba}{Eba + Ebc} * 100$$

→

Eba= entrada en brazo abierto
Ebc= entrada en brazo cerrado

$$\% tba = \frac{tba}{tba + tbc} * 100$$

→

tba= tiempo de permanencia en brazo abierto
tbc= tiempo de permanencia en brazo cerrado

8.2. ESCONDRIJO (“MARBLE BURYING TEST”)

Este modelo experimental es también llamado “Ensayo de esconder esferas” o “Marble burying test”. Se basa en que ratones pre tratados 1 hora con la droga prueba o solución control, por las mismas vías y en los mismos volúmenes, son colocadas en cajas de acrílico transparente con aserrín y 25 bolitas de vidrio distribuidas al azar en la superficie del aserrín. Al término de 10 minutos, se registra el número de bolitas de vidrio escondidas por los animales durante la vigencia de la prueba, sobre los diversos tratamientos.

Animales de laboratorio tienden a esconder objetos potencialmente “peligrosos” y drogas ansiolíticas reducen o suprimen este comportamiento ^[Lapa, 2001].

8.3. TRACCIÓN (“ENSAYO DEL ALAMBRE” O “WIRING TEST”)

Este modelo experimental también llamado “Ensayo del alambre” o “Wiring test”, es un modelo que evalúa la coordinación motora. Se basa en el que los ratones son seleccionados, antes de cualquier tratamiento para la verificación de su capacidad normal de aprensión. Consiste en suspender los animales por la cola y colocar sus patas delanteras en un alambre (1 cm de diámetro, 15 cm de longitud), posicionado a 20 cm de altura, siendo que apenas el animal agarre el alambre con las patas delanteras se lo tracciona horizontalmente y se lo suelta, registrándose el tiempo que el animal lleva para agarrar el alambre con las patas posteriores.

Los animales sin tratamiento que no agarran el alambre en dos tentativas, con 5 minutos de intervalo, son descartados del estudio. Después de ese proceso selectivo, los animales reciben los respectivos tratamientos y, después de 1 hora, son nuevamente testeados en el “alambre” para evaluación de su capacidad de aprensión. Cuando los animales caen del alambre en 3 segundos o no logran agarrar el alambre con sus patas posteriores tres veces sucesivas, se considera esa ausencia de respuesta como índice positivo de relajamiento muscular, siendo ese estado asociado a la sedación [Lapa, 2001].

8.4. PASIVIDAD O LUCHA

Es un modelo farmacológico, que sirve para evaluar los efectos que producen los fármacos sedantes-hipnóticos, algunos de ellos por mencionar como el diazepam y pentobarbital sódico sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) en ratones, evaluando los diferentes efectos que producen estos fármacos y drogas como sedación, hipnosis, anestesia y paro bulbar o muerte.

Es importante la respuesta de lucha o pasividad en el ratón, en que se mide de 0 a 8 la colocada por colocación del animal en posiciones no acostumbradas; es una prueba conveniente para las drogas depresoras centrales. El comportamiento de lucha de un ratón ante posiciones inusitadas es abolido por las drogas en grados sucesivos [Litter, 1975].

9. OBJETIVO

Comparar y evaluar el efecto ansiolítico de *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul), *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado) y *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* (toronjil blanco), la mezcla de ellos y el fitofármaco “Dalay” por medio de distintos modelos farmacológicos para comparar la efectividad de cada uno de ellos.

9.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.- Identificar las plantas medicinales utilizadas en este estudio, llevándolas al Herbario de FES Iztacala UNAM, para asegurar la autenticidad de estas.

2.- Identificar por medio de pruebas presuntivas los metabolitos que contienen los distintos toronjiles (azul, morado y blanco), para su justificación farmacológica.

3.- Evaluar el efecto ansiolítico por medio de modelos farmacológicos como Plus-Maze y Escondrijo, administrando por vía intragástrica la decocción de las distintas subespecies de toronjil (azul, morado y blanco) y la mezcla de ellos a ratones albinos machos, para comprobar este efecto.

4.- Evaluar el efecto ansiolítico por medio de modelos farmacológicos como Plus-Maze y Escondrijo, administrando por vía intragástrica la dosis señalada del marbete del fitofármaco “Dalay” a ratones albinos machos, para comprobar este efecto.

5.- Evaluar la coordinación motora y relajación muscular por medio de modelos farmacológicos: Tracción y Pasividad, a través de la administración intragástrica de las distintas subespecies de toronjil, la mezcla de ellos y el fitofármaco “Dalay”, para valorar efectos distintos al ansiolítico.

6.- Comparar el efecto ansiolítico de las distintas especies y subespecies de toronjil, su mezcla de ellos y el fitofármaco “Dalay” mediante histogramas y un estudio estadístico paramétrico por medio de la técnica de ANOVA, y conocer los lotes que difieren entre si por medio de la prueba de Dunnett para el análisis del trabajo experimental.

10. HIPOTESIS

Si se compara el efecto ansiolítico de los toronjiles azul, morado y blanco y la mezcla de los tres toronjiles con el Dalay, entonces de acuerdo a la disminución de la ansiedad se podrá decir cual es más efectivo.

11. PARTE EXPERIMENTAL

11.1. MATERIAL

Tabla 6. Material, equipo y reactivos utilizados en la parte experimental.

Material biológico	Equipo y material de vidrio
Toronjil azul	Tubos de ensaye 13x100
Toronjil morado	Gradilla
Toronjil blanco	Micropipetas 10-100µl LAB MATE+®
Agua destilada	Pipetas volumétricas 1, 5, 10 ml
49 ratones albinos machos cepa CD1	Probetas
Dalay	Cronómetro
	Jeringas de insulina 1 ml
Reactivos	Matraz erlenmeyer 50 ml
Reactivos para la identificación presuntiva de metabolitos	Vaso de precipitado 100 y 250 ml
Acido pícrico	Varilla de vidrio
Agua destilada	Rotavapor BÜCHI R-205®
	Estufa
	Balanza analítica digital SARTORIUS BL60S®
	Balanza para animales OHAUS®
	Modelo Laberinto en cruz elevado ó “Plus-Maze”
	Modelo Escondrijo ó “Marble burying test”
	Modelo de Tracción ó “Wiring test”

11.2. METODOLOGIA

A. Compra y análisis del material botánico (plantas medicinales) toronjil.

- A.1. Se compraron las plantas de toronjil (azul, morado y blanco), en el mercado de Sonora (D.F.), donde se menciona que eran traídas de Ozuama Edo. de México, en el cual los vendedores se dedican al cultivo, cosecha y venta de gran variedad de plantas medicinales.
- A.2. Una vez obtenidas las 3 subespecies de toronjil (azul, morado y blanco), se llevaron al Herbario de la FES Iztacala UNAM para asegurar la identidad de estas plantas medicinales.

B. Identificación de metabolitos ^[Barba, 1997].

- B.1. La identificación de metabolitos se realizó concentrando los extractos de las distintas plantas medicinales obtenidos a partir de

decocciones utilizando un Rotavapor[®] Büchi R-205, en el cual se trabajo a temperaturas inferiores a 40°C y en ausencia de oxígeno ya que se practico al vacio, con el que se concentró el mayor numero de metabolitos, eliminando la mayor cantidad de agua presente en cada extracto de cada toronjil.

B.2. Se realizaron pruebas de identificación presuntiva de los metabolitos que presentan cada uno de los extractos del toronjil, tales como:

- Alcaloides

Se tomo una alícuota de cada extracto concentrado, se disolvió con HCl diluido, agito, filtro. Al filtrado se realizo pruebas con:

- i) Reactivo de Dragendorff.
- ii) Reactivo de Wagner.
- iii) Reactivo de Mayer.
- iv) Reactivo de Acido Fosfomolibdico.
- v) Reactivo de Acido Fosfotungstico.
- vi) Reactivo de Acido Silicotungstico.
- vii) Reactivo de Hager.

- Saponinas

Se tomo una alícuota del extracto, posteriormente se puso en contacto con agua caliente y agito por 2 minutos. A otra porción se agrego una gota de reactivo de Rosenthaler mas una gota de H₂SO₄ concentrado, la aparición de color violeta, indico la presencia de saponinas.

- Taninos

Se tomo una alícuota del extracto y disolvió en agua, se filtro y se tomo alícuota de 1 ml para cada tubo. Se adicionaron los siguientes reactivos:

- i) Reactivo FeCl₃
- ii) Reactivo de gelatina

- Flavonoides

Al extracto se adicionó etanol y dividió en 2 tubos, posteriormente con una tira de papel filtro se impregno con el extracto diluido, se seco y se expuso a vapores de amoniaco, la aparición de color amarillo ocre es una prueba positiva. A otro extracto, se adiciono reactivo de Shinoda, posteriormente se agrego una porción de Mg amalgamado y HCl concentrado, la aparición de color amarillo a rojo es prueba positiva. A otro tubo con el extracto, se adiciono NaOH diluido, la coloración amarillo naranja indico prueba positiva.

- **Triterpenos**
Se tomo una alícuota del extracto, se adiciono 1 ml de cloroformo más 1 ml de anhídrido acético, se dejo reposar en frio. Se adiciono 2 gotas de H₂SO₄ concentrado; la aparición de color rojo, rosa, verde, purpura y/o azul, es indicio de prueba positiva.
- **Azúcares**
A una porción del extracto se adiciono 50 ml de agua y filtro, posteriormente se realizaron pruebas como:
 - i) **Reactivo de Fehling**
Se tomo 1 ml del extracto problema y se agrego 5 ml de solución A (Sulfato de cobre pentahidratado) y 5 ml de solución B (Tartrato de sodio, potasio y NaOH.
 - ii) **Reactivo de Benedict**
Se tomo 1 ml de solución problema y agrego 1 ml de reactivo de Benedict, se coloco el tubo en baño María, acompañado de un blanco; se registro el cambio de color.

C. Preparación de la Decocción

- C.1. En una balanza analítica se peso 317.5 mg de hoja y flor de toronjil azul (en estado fresco), posteriormente se realizó una decocción colocando los 317.5 mg de hoja y flor del toronjil en 20 ml de agua destilada dejando hervir por un minuto, obteniéndose al final una concentración de 16 mg/ml, la cual se administra al lote de “Extracto de toronjil azul”
- C.2. Se volvió a repetir la metodología del punto anteriormente mencionado, ahora, con las otras 2 subespecies de toronjil faltantes (toronjil morado y toronjil blanco), obteniéndose al final la misma concentración para los lotes “Extracto de toronjil morado” y “Extracto de toronjil blanco”
- C.3. Se realizó otra decocción, ahora pesando 105.8 mg de hoja y flor de cada uno de las tres subespecies de toronjil (azul, morado y blanco), obteniendo al final un peso promedio de 317.5 mg aproximadamente, y una concentración aproximada de 16 mg/ml, la cual se utiliza para el lote de “Extracto de mezcla de toronjiles”.
- C.4. Se pesó en una balanza analítica digital 317.5 mg del principio activo del fitofármaco “Dalay”, esto según la dosis que señala el marbete. Posterior a esto, se disolvió en 20 ml de agua, obteniéndose de igual forma una concentración de 16 mg/ml, el cual se administra al lote de “Fitofármaco Dalay”.

- C.5. Se administró una dosis de 0.02 mg/Kg de peso por vía intraperitoneal a respectivos ratones, partiendo de una concentración 0.005 mg/ml de acuerdo a la presentación farmacéutica inyectable del Diazepam. De igual forma se evaluó el efecto ansiolítico en los modelos farmacológicos. Lote “Testigo diazepam”
- C.6. A los ratones del Lote “Control” se les administra agua (aproximadamente 0.5 ml a cada ratón) por vía intragástrica.
- C.7. Para todos los lotes, los estudios experimentales se realizaron en un periodo de 7 días, llevándose a cabo en un mismo horario de 11 am. a 3 pm., a una temperatura media de 25 C°, así como minimizando el número de factores que puedan afectar el estudio experimental.

D. Animales

- D.1. Para los diferentes lotes se utilizaron ratones machos cepa CD1 de 30 a 40 g de peso promedio, mantenidos a 22 ± 2°C, con ciclos de 12 horas de luz-oscuridad, agua y alimento *ad libitum*.
- D.2. Se realizó una distribución aleatoria de ratones albinos machos y se distribuyeron en 7 lotes de 7 ratones cada uno, previamente marcados con ácido pícrico y pesados con balanza para animales, los cuales fueron donados por el bioterio de la Facultad de Medicina de CU, quedando la distribución de la siguiente manera:
- Lote 1: Control (agua)
 - Lote 2: Testigo, Diazepam
 - Lote 3: Fitofármaco “Dalay”.
 - Lote 4: Toronjil morado.
 - Lote 5: Toronjil blanco.
 - Lote 6: Toronjil azul.
 - Lote 7: Mezcla de las tres subespecies de toronjil (azul, morado y blanco).

E. Evaluación del efecto ansiolítico

- E.1. Se administró por vía intragástrica las decocciones de las distintas subespecies de toronjil, y la mezcla de ellos, llevándose a cabo la posología correspondiente a cada ratón con una dosis de 21.2 mg/Kg de peso (corresponde a los lotes 4, 5, 6 y 7).

- E.2. Al lote 3, se administró por vía intragástrica la presentación del fitofármaco “Dalay” llevándose a cabo la posología correspondiente (21.2 mg/Kg de peso).
- E.3. De igual forma se evaluó el efecto ansiolítico a los lotes 1 y 2.
- E.4. Se dejó transcurrir un tiempo de efecto de 30 minutos para cada ratón de cada uno de los lotes, una vez administrado el extracto y las soluciones correspondientes a cada lote. Los modelos que se utilizaron para este estudio ansiolítico fueron Plus-Maze y Escondrijo se utilizaron por un periodo de tiempo de 5 minutos cada uno.

F. Evaluación de coordinación motora y relajación muscular

- F.1. Se administró por vía intragástrica las decocciones de las distintas subespecies de toronjil, y la mezcla de ellos, llevándose a cabo la posología correspondiente a cada ratón con una dosis de 21.2 mg/Kg de peso (corresponde a los lotes 4, 5, 6 y 7).
- F.2. Al lote 3, se administró por vía intragástrica la presentación del fitofármaco “Dalay” llevándose a cabo la posología correspondiente.
- F.3. De igual forma se evaluó la relajación muscular y/o coordinación motora a los lotes 1 y 2.
- F.4. Se dejó transcurrir un tiempo de efecto de 30 minutos para cada ratón de cada uno de los lotes, una vez administrado el extracto y las soluciones correspondientes a cada lote. Los modelos que se utilizaron para corroborar si adicionalmente producen relajación muscular fueron Tracción y Pasividad.
- F.5. Con el modelo de Tracción se evaluó el comportamiento antes y después de la administración de cada extracto y/o solución, y, la prueba de Pasividad o Lucha se realizó al final.

G. Reporte de Resultados

- G.1. Los resultados se reportan en gráficas de barras para la comparación y análisis de estas, y se realizó la prueba estadística de (ANOVA); para conocer los grupos que difieren entre si, se evaluó por medio de la prueba *post-hoc* de Dunnett.

12. RESULTADOS

La autenticidad e identidad de las plantas medicinales se realizó por la Maestra en Ciencias Ma. Edith López Villafranco, jefa del Herbario de la FES Iztacala UNAM y se encuentran con los números de registro:

1795 IZTA *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul)

1796 IZTA *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling L. (toronjil morado)

1797 IZTA *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* L. (toronjil blanco)

Posteriormente, se llevo a cabo la identificación presuntiva de metabolitos en cada una de los toronjiles y los resultados que se obtuvieron fueron los que se muestran en la tabla 7:

Tabla 7. Resultados obtenidos en la identificación presuntiva de metabolitos de las tres subespecies de toronjil y la mezcla de ellos.

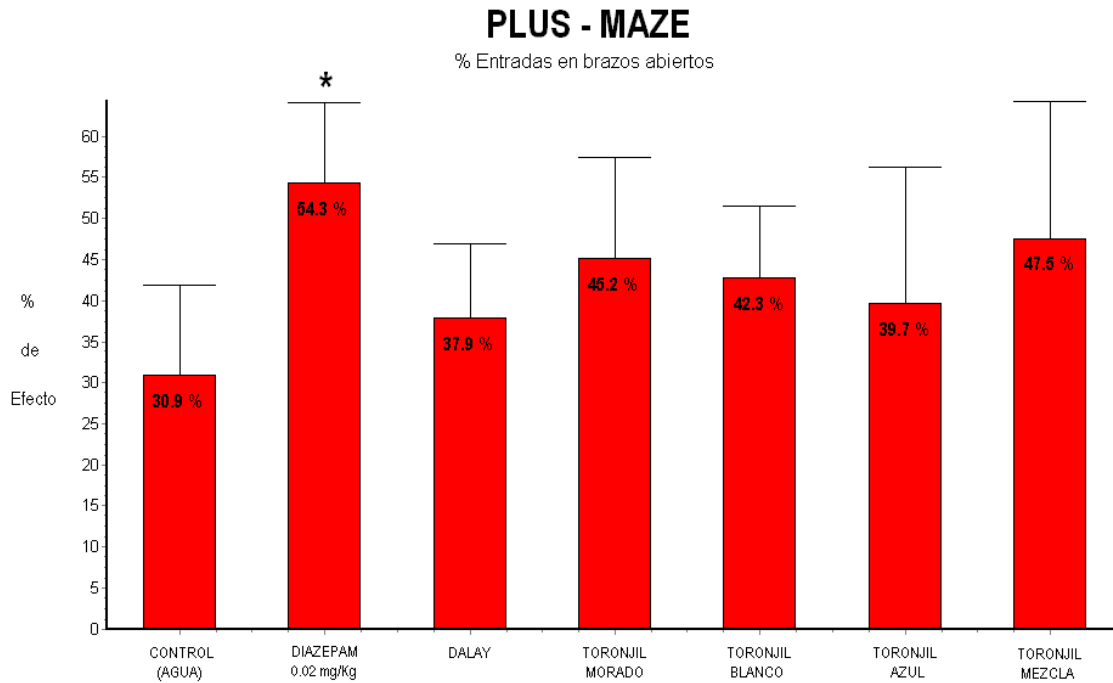
PRUEBA PRESUNTIVA	TORONJILES			
	<i>Dracocephalum moldavica</i> L. (toronjil azul)	<i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado)	<i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint & Epling ssp <i>xolocotziana</i> (toronjil blanco)	Mezcla de los 3 toronjiles
Alcaloides	-	-	-	-
Saponinas	-	-	+ -	-
Taninos	+ -	+	+	+
Flavonoides	+	+	+	+
Triterpenos	+	+	+ -	+
Azucares	+	+	+	+

+ = Prueba positiva

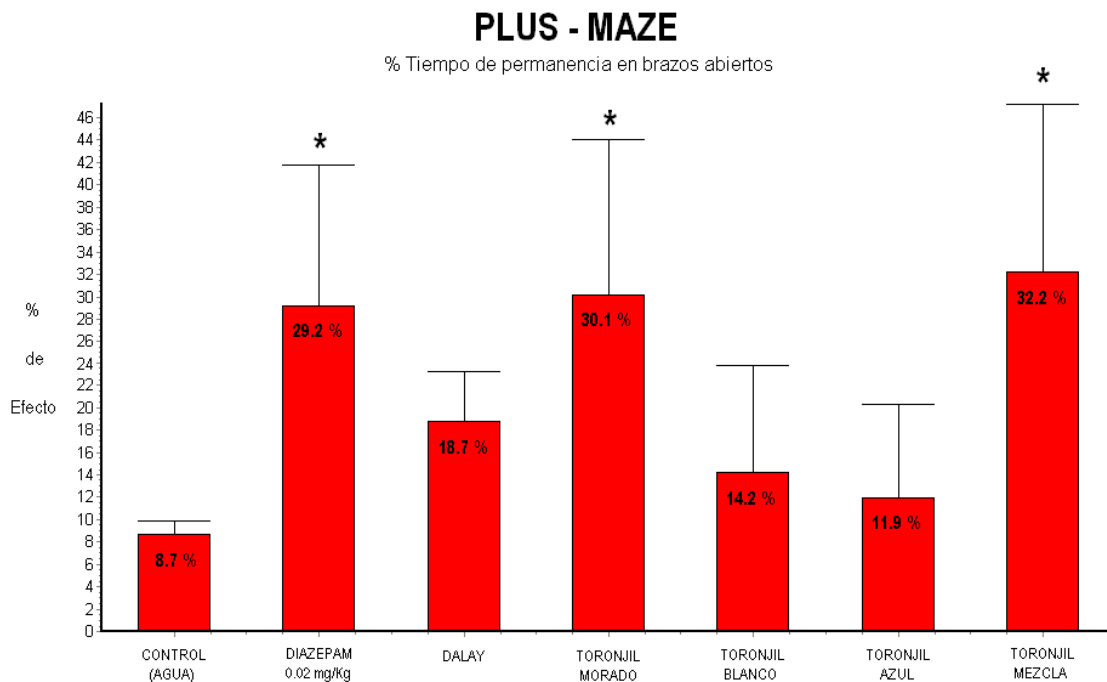
- = Prueba negativa

+ - = Prueba dudosa

Los resultados que se obtuvieron al realizar la evaluación ansiolítica con los modelos de “Plus-Maze” y “Escondrijo” fueron:



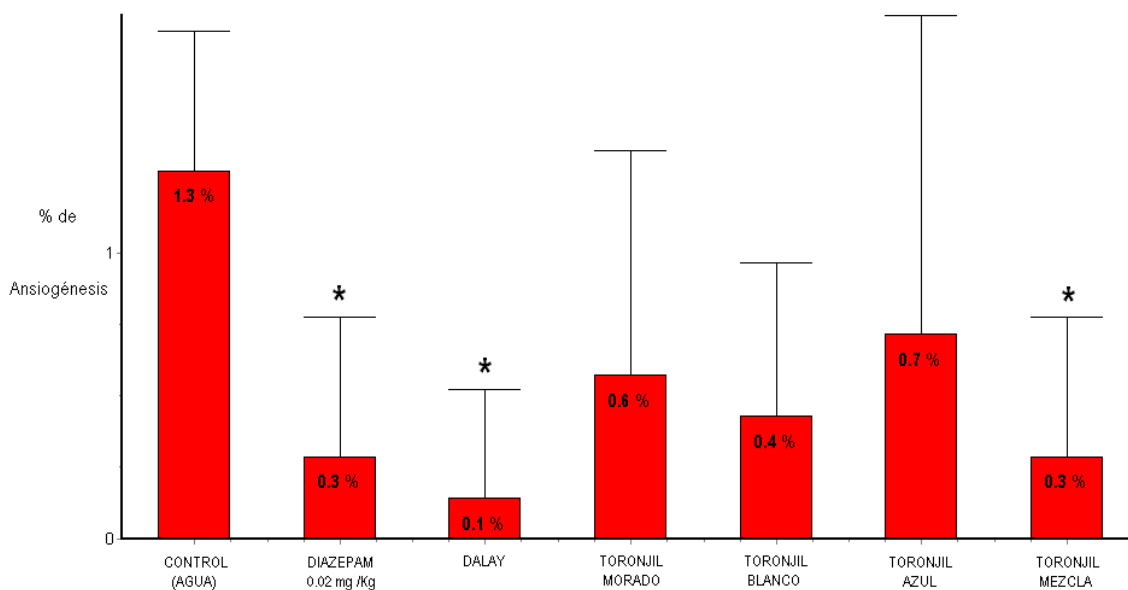
Grafica 1. En esta grafica se observa que despues del diazepam (lote testigo) el que presenta un mejor efecto ansiolítico es la mezcla de toronjiles.



Grafica 2. En ésta se observa que el mejor efecto ansiolítico lo muestra el lote al cual se le administro la mezcla de Toronjil, debido a que los animales se mantienen más tiempo en brazos abiertos.

ESCONDRIJO

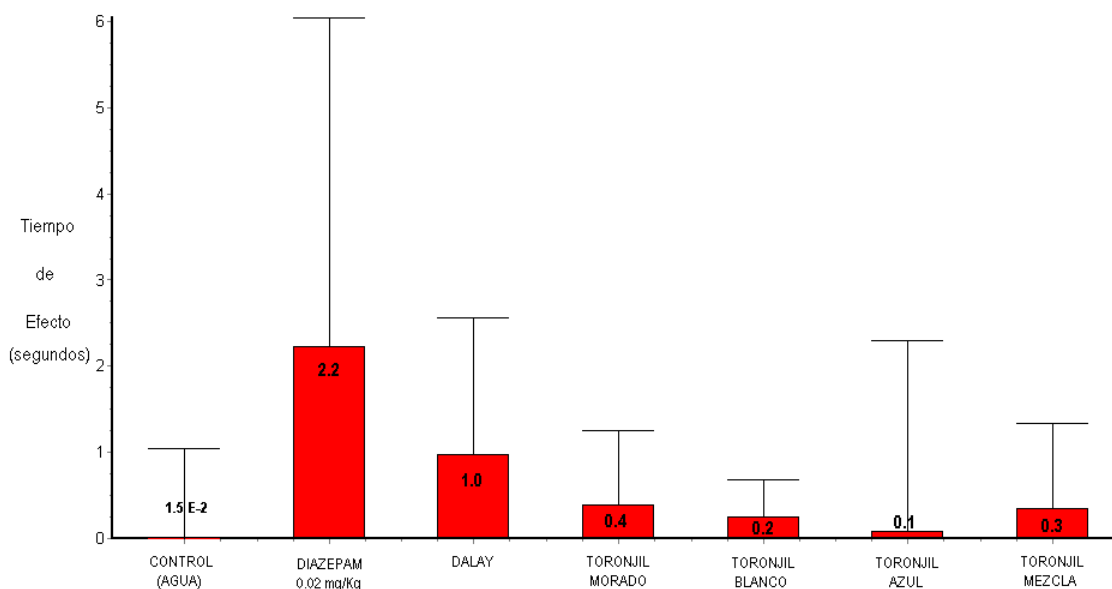
Escondrijo



Grafica 3. En ella se observa que el menor efecto angiogénico lo produce el Dalay, seguido por el lote de la mezcla de toronjiles y el lote Testigo.

ENSAYO del ALAMBRE

Traccion



Grafica 4. En esta grafica se muestra, que es el diazepam y el fitofármaco Dalay los que muestran mayor relajación muscular, mientras que en los diferentes toronjiles y la mezcla de ellos esta es muy pequeña.

Cuando se evaluo la depresión en el SNC por medio de la prueba de pasividad se encontro que ninguna de las sustancias administradas presento efecto sedante.

13. ANALISIS

La identificación de las plantas medicinales se realizó en el Herbario de la FES Iztacala por la M. en C. Edith López Villafranco, quedando registrados como: 1795 IZTA *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul), 1796 IZTA *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado), 1797 IZTA *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* (toronjil blanco); anteriormente esta maestra había escrito que las dos últimas plantas se consideran un recurso terapéutico tradicional en el país, las cuales pueden ser recolectadas en los montes o pueden ser cultivadas y después expandidas en los mercados. Se reconoce al toronjil morado por que presenta hojas angostas, flores y tallo de color morado, al toronjil blanco por sus hojas anchas, tallos y flores de color blanquecino y su aroma ácido cítrico [Santillán, 2008], mientras que el toronjil azul es de origen europeo y asiático donde es utilizada para una diversidad de patologías [Popova, 2008], sin embargo en México ya se cultiva esta planta, pero se desconoce mucho de ella, y es llamada toronjil extranjero.

El estudio fitoquímico presuntivo de los tres toronjiles mostró que poseían taninos, flavonoides, triterpenos y azúcares, todos ellos identificados con las reacciones correspondientes y en el toronjil blanco también se obtuvo saponinas; dichos metabolitos han sido reportados por otros autores como Santiago y colaboradores y Lara y Márquez, los cuales mencionan entre otros a terpenos (pulegona), monoterpenos (camfeno, pineno, limoneno) y flavonoides (crisina, apigenina, luteolina, diosmentina).

En la valoración farmacológica se determinó que los tres toronjiles (blanco, morado y azul) poseen efecto ansiolítico (gráficas 1, 2, 3, 4), igual que el Dalay cuando se compararon con el fármaco testigo que fue el Diazepam. El efecto ansiolítico fue valorado con los modelos de Plus-Maze y Escondrijo; el primero, detecta cambios conductuales en los animales y permite observar el comportamiento espontáneo de éstos “evaluación de riesgo”, sin someterlos a estímulos nocivos como shock eléctrico o privación de alimentación o bebida y en donde un incremento en los parámetros correspondientes a los brazos abiertos (entradas y tiempo) nos revelan dicho efecto, mientras el segundo modelo nos comprueba el efecto ansiolítico al reducir o suprimir que los animales escondan objetos potencialmente peligrosos (esferas de vidrio) [Lapa, 2001].

La acción ansiolítica comprobada en el Dalay, el cual contiene extractos estandarizados de *Valeriana officinalis* L, *Melisa officinalis* L y *Passiflora incarnata* L [Marbete “Dalay”], es atribuida a que en la Pasiflora, en diversos estudios han encontrado flavonoides, los que posiblemente posean el efecto neurotrófico, entre ellos se encuentran los C-glicósidos de apigenina y luteolina (vitexina, **isovitexina**, homoorientina, vitexina-2”-ramnósido) [Aquila, 2009]; de igual manera, la *Melisa officinalis* posee flavonoides (apigenina, luteolina, y sus glucósidos); triterpenos (ácido ursólico y oleanólico) y glucósidos de monoterpenos, derivados fenólicos (**ácido rosmarínico**); mientras que en la Valeriana se ha encontrado compuestos flavonoides que son activos sobre el SNC, así la metil-apigenina presenta afinidad

por el mismo lugar al que se unen las benzodiazepinas y producen su efecto ansiolítico^[Carretero, 2008]. También los iridoides como los valepotriatos y ácido valerénico encontrados en este extracto, posiblemente sean los que ejerzan los efectos observados como son la sedación y la hipnosis, ya que existe bastante controversia con respecto a la identidad de cuál de sus componentes sea el responsable de dicha actividad^[Bravo, 2003; Carretero, 2008].

El efecto ansiolítico mostrado por los toronjiles puede ser debido a los triterpenos encontrados en ellos, ya que en diversos estudios se ha mencionado su posible acción depresora del SNC como se vio con el triterpeno obtenido de las hojas de *Pedilanthus tithymaloides* L. (Itamo) y que de acuerdo a su estructura química su acción biológica puede ser específica (puede ser debido a su unión a un posible receptor, generalmente GABA_A) o inespecífica (se fundamenta en las propiedades fisicoquímicas)^[Cabrera, 2008]. Por otro lado debido a los flavonoides que estas plantas poseen, a los cuales se les atribuye efectos neurotróficos, pueden explicar el efecto ansiolítico o el incremento de éste, como se observa en la mezcla de los tres toronjiles (gráficas 1,2,3)^[García, 2009; Popova, 2008].

En estudios realizados con el toronjil morado (*Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling L) han encontrado compuestos como flavonoides (C-glicosidos de apigenina y luteolina)^[Santiago, 2005] compuestos que también han encontrado en la *Passiflora caerulea* L.^[Aquila, 2009] y *Passiflora incarnata*^[Aquila, 2009] a los cuales les atribuyen el efecto ansiolítico.

No hay que descartar que la presencia de otros compuestos pueden favorecer a otros efectos farmacológicos, como los aceites esenciales que se encuentran en el toronjil azul (*Dracocephalum moldavica* L), ya que éstos poseen efectos antibacteriales, antifúngicos y antioxidantes^[Hanna, 2008]; también Popova en 2008, menciona que en los extractos acuosos y etanólicos de esta planta se encuentran compuestos como: terpenoides, aceites esenciales, isómeros del citral (neral y geraniol), flavonoides, taninos, iridoides y ácidos carboxílicos que pueden ejercer efectos como ansiolítico, analgésico, estimulante del apetito, estimulante de la actividad digestiva; y cuando es preparado como infusión o té puede tener efecto sedativo o hipnótico, sin embargo en este estudio, esto no se mostró quizá porque la dosis utilizada no fue suficiente para producir estos efectos.

De igual manera en el *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling L, compuestos como terpenos, monoterpenos y flavonoides poseen propiedades farmacológicas como antisépticos urinarios, carminativos, antiespasmódicos y antiinflamatorios^[Santiago, 2005].

La forma de preparación de los toronjiles fue en forma de decocción, ya que esta es la forma más común de usarla por los diferentes estratos sociales al igual que la infusión^[Santillán, 2008].

14.CONCLUSIONES

- La identidad de los diferentes toronjiles se realizaron en el Herbario de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala quedando registrados como 1795 IZTA *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul), 1796 IZTA *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado), 1797 IZTA *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* (toronjil blanco).
- En el análisis presuntivo de los metabolitos que presentan estas plantas se encontraron: flavonoides, triterpenos, azúcares, taninos y saponinas.
- La acción farmacológica ansiolítica del Dalay se le atribuye a compuestos flavonoides, sesquiterpenos, terpenos, monoterpenos que se encuentran en los extractos de las plantas que lo forman (*Passiflora incarnata* L., *Melisa officinalis* L., *Valeriana officinalis* L.).
- La acción farmacológica de los diferentes toronjiles (*Dracocephalum moldavica* L., *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling L., *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp *xolocotziana* L.) se pueden deber a los flavonoides, triterpenos y aceites esenciales que se encuentran en ellos.
- De acuerdo a los resultados obtenidos se puede decir que la mezcla de los tres toronjiles tiene el mayor efecto farmacológico, después del Diazepam, lo cual puede deberse a la suma de los metabolitos de cada uno de los extractos acuosos.
- Después de la mezcla de toronjiles, el toronjil morado es el que manifiesta el mayor efecto ansiolítico.
- La decocción y la infusión es la forma de preparación más común que nuestra población utiliza frecuentemente, por lo que se opto por la primera mencionada para el desarrollo del trabajo experimental.

15.COMENTARIOS Y SUGERENCIAS

- Es necesario realizar otros estudios de investigación por ejemplo, utilizar distintas dosis, obtener los extractos con hojas y/o flores de cada toronjil o por infusión, con principios activos ya aislados del toronjil, entre otras más, con el fin de tener un panorama más amplio sobre el uso de estas plantas medicinales.
- La investigación etnobotánica y Fitofarmacológica sobre el uso de las plantas medicinales, en particular sobre el toronjil, es mínimo, por ello, es necesario realizar una investigación mas minuciosa para el máximo aprovechamiento de éstas.
- La OMS estima que aproximadamente el 75% de los habitantes de la tierra confían en plantas medicinales para satisfacer sus principales necesidades de salud, por ello es de interés que se realicen y se hagan continuos los estudios tanto fitoquímicos como fitofarmacológicos de éstas.
- Es necesario que los países en vías de desarrollo implementen sus propias investigaciones sobre medicina tradicional con el objeto de obtener productos medicinales que les permita resolver sus problemas de salud de manera más efectiva y económica ^[Camacho, 2000].

16. GLOSARIO

- **Ansiedad:** Puede ser una emoción normal y un trastorno psiquiátrico, dependiendo de su intensidad y de su repercusión sobre la actividad de la persona.
- **Ansiolíticos:** Drogas usadas para el tratamiento de los pacientes con ansiedad. A los agentes de este grupo también se le conoce como Tranquilizantes Menores.
- **Droga:** Toda materia prima de origen biológico que directa o indirectamente sirve al farmacéutico o industria farmacéutica ya que posee una composición química que le proporciona una acción farmacológica útil en terapéutica para la elaboración de medicamentos. [Villar, 1999]
- **Droga vegetal:** Parte de la planta medicinal utilizada en terapéutica. [Villar, 1999]
- **Extractos:** Forma medicamentosa sólida obtenida por la separación de los principios activos de drogas vegetales o animales con disolventes apropiados y luego concentración de aquellos por evaporación del menstruo. El disolvente puede ser agua destilada, alcohol, éter, ácido acético, por lo que los extractos se denominan acuosos, alcohólicos, etéreos, acéticos [Litter, 1975].
- **Fármaco:** Todo lo que mediata o inmediatamente es capaz de ejercer una acción medicamentosa, ya sea natural, de origen sintético o semisintéticos [Villar, 1999; Kuklinski, 2000]
- **Fármaco ansiolítico:** Aquel que alivia o suprime el síntoma de ansiedad, sin producir sedación o sueño.
- **Fitofármaco:** Extracto estandarizado de una parte de la planta medicinal, utilizado en la terapéutica. La estandarización se realiza considerando alguno de sus principios activos [Camacho, 2000].
- **Materia prima:** Sustancia activa o inactiva que se emplea para la fabricación de un producto, tanto si permanece inalterada, como si experimenta modificación o es eliminada durante el proceso de fabricación.
- **Materia prima vegetal:** Planta o sus partes que se recolectan con fines medicinales.
- **Medicamento:** Producto, que cualquiera que sea su origen, tras sufrir manipulaciones con la aplicación de técnicas adecuadas y dándole una

determinada forma farmacéutica y dosificación correcta, está preparado para su inmediata administración a un organismo enfermo. [Villar, 1999]

- **Nutracéuticos:** Se caracterizan por ser suplementos dietéticos bioactivos benéficos para la salud que se ingieren en forma concentrada en píldoras, pastillas, cápsulas o tónicos. [Drago, 2006]
- **Planta medicinal:** Cualquier planta que en uno o más de sus órganos contiene sustancias que pueden ser utilizadas con finalidad terapéutica o que son precursores para la semisíntesis químico-farmacéutica. [Cañigual, 2003]
- **Preparaciones vegetales:** Material vegetal en fragmentos o pulverizado, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, resinas, gomas, bálsamos, jugos exprimidos, preparados a partir de material vegetal y preparaciones en cuya producción interviene un proceso de fraccionamiento, purificación o concentración, pero excluyendo los constituyentes aislados químicamente definidos.
- **Preparado galénico:** Constituye el medicamento elaborado, que ha sido sometido a una serie de operaciones destinadas a facilitar la administración, la prescripción, la conservación, etc. El preparado galénico se considera un estadio previo a la forma farmacéutica. [Kuklinski, 2000]
- **Principio activo:** Sustancia química responsable de la actividad farmacológica y del uso terapéutico de una droga. Una droga puede contener varios principios activos. Asimismo puede contener principios activos antagónicos (es decir, con efectos contrarios) o principios activos sinérgicos (cuyo efecto al ser administrados conjuntamente se suma, se adiciona) [Kuklinski, 2000]

17. BIBLIOGRAFIA

1. ALONSO Jorge. “*Tratado de fitofármacos y nutraceuticos*” 1ra. edición. Editorial Corpus. Argentina. 2004.
2. ANTICH Arqué, Rodilla Alamá. “*Estudio de la utilización de ansiolíticos, hipnóticos y antidepresivos desde farmacias comunitarias*” Universidad CEU Cardenal Herrera (Valencia) Volumen, 6 Número 1. FAP. 2008.
3. AQUILA Silvia, Conforti Paula, Spegazzine Etile, Debenedetti Silvia, Volonté María Guillermina. “.*Análisis cuali y cuantitativo de los flavonoides presentes en Passiflora caerulea L. cultivada in vitro vs P. caerulea planta madre*” Facultad de Ciencias Exactas. UNLP. 2009.
4. ARIZA Y. Sandra, Rincón Javier, Guerrero Mario. “*Efectos sobre el sistema nervioso central del extracto etanolico y fracciones de Hygrophila Tyttha Leonard*” Facultad de Farmacia. Universidad Nacional de Colombia. Colombia. 2006.
5. BOTHELO de Oliveira, Conde Cortes Carlos Arturo. “*Modelos animales del estrés post-traumático*” Salud UIS. Facultad de Psicología. Universidad Pontificia Bolivariana. Colombia. 2003.
6. *Biblioteca digital de la medicina tradicional mexicana.* 2009. www.velvet.unam.mx
7. BRAVO Díaz Luis “*Farmacognosia*” Editorial Elsevier. Madrid España. 2003.
8. BROCCA Humberto; Tovar Kuri Sandra. “*Toronjil. Agastache mexicana*” Revista *LiberAddictus*. 1997.
9. CABRERA Suarez Hirán, Núñez Figueredo Yanier “*Efecto sedante de extractos de las hojas de Pedilanthus tithymaloides (L.) Poit.*” Revista Cubana. Volumen 13. Numero 4. La Habana Cuba. 2008.
10. CALVO M.I. et. al. “*Manual de practicas de Farmacognosia*” Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. 2005.
11. CAMACHO Corona María del Rayo. “*RMN aplicada a Fitofarmacia*” Universidad Autónoma de Nuevo León. 2000.
12. CAÑIGUERAL Salvador; Dellacassa Eduardo; Bandoni Arnaldo. “*Plantas medicinales y fitoterapia: ¿Indicadores de dependencia o factores de desarrollo?*” Journal Pharmaceutical. Buenos Aires Argentina. 2003.
13. CARRETERO María Emilia “*Centro de investigación sobre fitoterapia. Plantas medicinales para el insomnio*” UCM. Editorial Complutense. 2008.
14. CASTRO Dono, Carlos; Esteban Fernández, Blanca; Alberdi Sudupe Jesus. “*Ansiedad generalizada*”. Centro de Salud de Betanzos. Guías Clínicas en Atención Primaria. SERGAS- A Coruña. 2004.
15. DRAGO Serrano Ma. Elisa. “*Componentes bioactivos de alimentos funcionales de origen vegetal*” Revista Farmacéutica Mexicana. UAM Xochimilco. 2006.
16. DUCH, Campodarbe F. R; Ruiz de Porras Rosselló; Ruiz Gimeno. “*Manejo clínico de los ansiolíticos*” Centro Médico de L’Espluga de Francolí. Tarragona. España. 2005.
17. FIGUEROA Hernández José Luis. “*Reflexiones respecto a plantas medicinales y su enseñanza en Medicina*” Revista Digital Universitaria. Volumen 10. Numero 9. UNAM. 2009.

- 18.FLOREZ Jesus. “*Farmacología humana*” 4ta edición. Editorial Masson. Barcelona España. 2003.
- 19.GARCIA Peña Caridad M. A., Kim Bich Nguyen, Tillan Capo Juana, Romero Díaz Jacqueline Aylema, Darío López Orestes, Fuste Moreno Viviana. “*Metabolitos secundarios en los extractos secos de Passiflora incarnata L., Matricaria recutita L. y Morinda citrifolia L.* Volumen 14. Número 2. La Habana Cuba. 2009.
- 20.GOMEZ Romero José Guadalupe; Gonzales López María; García Saldívar Norma; Cruz Morales Sara Eugenia. “*Disociación de los efectos amnésicos y ansiolíticos en el laberinto elevado en T*” Psicofarmacología, FES Iztacala UNAM. México. 2006.
- 21.HANAA H. Abd El-Baky, El-Baroty Gamal S. “*Chemical and biological evaluation of the essential oil of Egyptian Moldavian balm (Dracocephalum moldavica L.)*” International Journal of Integrative Biological. Egypt. 2008.
- 22.HEINRICH Michael. “*Fundamentals of Pharmacognosy and phytotherapy*”. Ed. Elsevier. 2004.
- 23.HIERONIMI H. “*Pequeño manual de plantas medicinales*” 4ta. ed. Ed. Tierramor. Michoacán. México. 2006.
- 24.JORGE Raúl. “*Farmacología 1. Fármacos ansiolíticos*” Universidad de Cádiz. 2007.
- 25.KATZUNG, MD PhD Bertram G. “*Farmacología básica y clínica*” 8° ed. Ed. El manual moderno. México. 2002.
- 26.KUKLINSKI Claudia. “*Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural*” Ediciones Omega. Barcelona España. 2000.
- 27.LAPA Antonio José. “*Métodos de evaluación de la actividad farmacológica de las plantas medicinales*” Editorial Rivaplamed. 2001.
- 28.LITTER Manuel. “*Farmacología experimental y clínica*” 5ta. Edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires Argentina. 1975.
- 29.MARTINEZ Maximino. “*Catalogo de nombre vulgares y científicos de plantas mexicanas*” Editorial Fondo de Cultura Económica. 1ra edición. México. 2001.
- 30.MADALENO Isabel María. “*Etno-farmacología en Iberoamérica, una alternativa a la globalización de las prácticas de cura*” Cuadernos Geográficos. Instituto de Investigaciones Científicas Tropicales. 2008.
- 31.MUSTACA Alba E., Kamenetzky Giselle V. “*Alcoholismo y ansiedad: modelos animales*” International Journal of Psychology and Therapy. Universidad de Buenos Aires Argentina. 2006.
- 32.ORDOÑEZ Adriana Ana Lía. “*Fitofármacos: medicina alternativa en comunidad rural “El Manantial” (Argentina)*”. Latin American Journal of Pharmacy. Universidad Nacional de Tucumán Argentina. 2007.
- 33.PINEDA V. Arroyo. et. al. “*Abordaje terapéutico del insomnio y los trastornos de la ansiedad en atención primaria*” Editorial INSALUD. España. 2000.
- 34.POPOVA O.I., Nikitina A. S., Markova O. M., “*Studies of iridoids from Dracocephalum moldavica cultivated in the Stavropol region*” Pharmaceutical Chemistry Journal. Volumen 42. Número 6. 2008

35. PUCHOL Esparza David. "Los trastornos de ansiedad: la epidemia silenciosa del siglo XXI" Psicología Científica. Universidad de Valencia España. 2003.
36. RANGEL Trujano Lidia, Koizumi Castro Guadalupe. "Manual de practicas de Farmacología especial" UNAM FESC. México. 2007.
37. ROMERO Cerecero Ofelia, Reyes Morales Ofelia, Herrera Arellano Armando, Lozoya Legorreta Xavier, Tortoriello Jaime. "Aceptación de los fitofármacos por médicos y pacientes de clínicas de atención primaria". Revista Médica IMSS. 2003.
38. RUIZ Martínez Ma. Adolfin. "Manual de farmacia practica" Editorial Universidad de Granada. España. 2003.
39. SANTIAGO Rosalba, Rojas Irma, Arvisu Gabriela, Muños Daneli, Pérez Daniel, Sucilla Melissa. "Caracterización del potencial fitotóxico de Agastache mexicana (Kunth.) Lint et Epling" Facultad de Ciencia y Tecnología. Universidad Simón Bolívar. Año 4, Numero 4. 2005.
40. SANTILLAN Ramírez Magali A., López Villafranco María Edith, Aguilar Rodríguez Silvia, Aguilar Contreras Abigail. "Estudio etnobotánico, arquitectura foliar y anatomía vegetativa de Agastache mexicana ssp. y Agastache mexicana xolocotziana". 2008.
41. VANACLOCHA Bernat. "Fitoterapia vademécum de prescripción" 4 ed. Ed. Masson. Barcelona España. 2003
42. VILLAR del Fresno Ángel María "Farmacognosia general" Editorial Síntesis. Madrid España. 1999.
43. ZEICHEN Rita, Gargiulo Selene, Carena Marcela, Bindstein Edith. "Estudio farmacológico comparativo de dos especies argentinas: Nepetia cataria L. (Labiatae) y Melissa officinalis L. (Labiatae)" Volumen 6 Numero 3. BLACPMA. Argentina. 2006.