



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

“Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto hidroalcohólico de *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp. *Xolocotzi* (toronjil blanco), *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul), *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado) y de su mezcla.”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTAN:

**CHAVARRÍA RAMÍREZ JUAN CARLOS
RIVAS FALCÓN JUDITH ADRIANA**

ASESORA:

M. en C. LIDIA RANGEL TRUJANO

CUAUTITLAN ESTADO DE MÉXICO; 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

E. N. A. M.
ASUNTO: VOTO APROBATORIO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



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

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**
Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto hidroalcohólico de Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling ssp. Xolocotzi (toronjil blanco), Dracocephalum moldavica L. (toronjil azul), Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado) y de su mezcla.

Que presenta el pasante: Juan Carlos Chavarría Ramírez
Con número de cuenta: 40507405-1 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 ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de abril de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Francisco López Mejía	
VOCAL	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
SECRETARIO	QFB. Héctor Coss Garduño	
1er SUPLENTE	QFB. Brigida del Carmen Camacho Enriquez	
2do SUPLENTE	MFC. Cecilia Hernández Barba	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE



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

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: TESIS
Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto hidroalcohólico de Agastache mexicana (Kunth) Linth & Epling ssp. Xolocotzi (toronjil blanco), Dracocephalum moldavica L. (toronjil azul), Agastache mexicana (Kunth) Linth & Epling (toronjil morado) y de su mezcla.

Que presenta la pasante: Judith Adriana Rivas Falcón
 Con número de cuenta: 30308471-8 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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 ESPÍRITU"
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de abril de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Francisco López Mejía	
VOCAL	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
SECRETARIO	QFB. Héctor Coss Garduño	
1er SUPLENTE	QFB. Brigida del Carmen Camacho Enriquez	
2do SUPLENTE	MFC. Cecilia Hernández Barba	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
 HHA/pm

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por prestarme vida, y por ponerme en el seno de una familia tan linda y buena conmigo; gracias a mi madre, quien ha estado conmigo incondicionalmente en las buenas y en las malas y a quien debo lo que soy y que hoy es gran parte de esta satisfacción, gracias por todo mamita (María Juliana) y a mis hermanos y sus familias que me brindan su apoyo cuando lo necesito y paciencia cuando no entiendo, gracias (Ángel, Paty, Alma, Ernesto, Sergio).

Gracias a Judichita, a ti Judith por ser esa persona excepcional ha quien quiero, respeto y admiro profundamente, gracias por tus consejos, apoyo y por permitirme realizar este proyecto a tu lado. El destino nos tiene muchas sorpresas y cosas buenas. Por que las personas buenas como tú, merecen siempre lo mejor.

A mis profesores que a lo largo de mi trayectoria brindaron su conocimiento a mi formación profesional, gracias.

También le doy las gracias a mis amigos y compañeros, tanto de la facultad como del arbitraje, que en su momento me tendieron la mano, y con quienes pase divertidos y memorables momentos, seguramente tendré la oportunidad de devolver la cortesía.

ATENTAMENTE:

Juan Carlos Chavarría.

Es una dicha muy grande y una inmensa satisfacción el alcanzar la meta de una carrera que comenzó desde mi infancia; pero debo reconocer que este éxito no hubiera sido posible sin la ayuda, en primer lugar, de Dios y de la Virgen de Guadalupe, con quienes estoy eternamente agradecida porque han estado siempre a mi lado protegiéndome y dándome la suficiente fuerza para levantarme en cada tropiezo que tuve a lo largo de la trayectoria de este camino, y así, permitirme seguir adelante y lograr lo que hasta ahora he hecho.

Quiero agradecer también, a mi mamá (Lupita), por el infinito apoyo que siempre me ha brindado, por inculcarme el valor de la responsabilidad, por ser además de una madre, un padre, y por hacer de mí la persona que ahora soy. ¡Te admiro mamá!

A mi abuelita Toya, por ser como mi segunda madre y por todos los buenos consejos que me ha dado, los cuales yo aprecio y agradezco de todo corazón.

También quiero agradecer el incondicional apoyo hacia mi madre y la gran ayuda y atención prestada hacia mí por parte mis tíos: Adrián: que fuiste como mi papá durante toda mi infancia; Bety, Elvira, Silvio y Sara†, porque sin ellos me hubiera sido más difícil el lograr llegar al final de mi trayectoria académica.

Por supuesto que es necesario mencionar también a mi prima Rocío, a quien también admiró por ponerme el ejemplo de enfrentar a los sínodales en un examen profesional y con quien también estoy sinceramente agradecida por ser más que prima mi hermana.

Y finalmente quiero agradecer de todo corazón a mi leal amigo, colega y compañero de tesis: Juan Carlos, por compartir conmigo un proyecto tan importante para ambos, por toda la felicidad que me brindó durante todos esos momentos que vivimos juntos en los últimos años de estudio de nuestra carrera profesional, por haber estado siempre a mi lado, por despertar en mí un sentimiento muy hermoso y simplemente por ser como es. ¡Te quiero mucho Juanín! y sabes que siempre podrás contar conmigo...

¡GRACIAS DE CORAZÓN A TODOS!

JUDITH

A la profesora Lidia,
gracias por el apoyo y tiempo que nos brindó
para sacar adelante este proyecto,
así como también por el aprendizaje
que de usted recibimos
y que fue de gran importancia
tanto profesional como personal.

A la profesora Lupita
le agradecemos su asesoría
y tiempo dedicado a gran parte
de este proyecto que emprendimos
y hoy se ve culminado.

Tambien agradecemos
a la profesora Brigida Camacho
por las atenciones prestadas,
así como su apoyo docente,
en el desarrollo y culminación
de este trabajo de tesis.

Un especial agradecimiento a:

Dr. Enrique Pinzón Estrada

Dr. Ismael Torres Saldaña

Dr. Victor Manuel Salgado Alfaro

Responsables de la Unidad de Bioterio de la
Facultad de Medicina UNAM

Por su asesoría técnica brindada durante el
desarrollo de esta tesis.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	I
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	II
ÍNDICE DE TABLAS.....	III
ÍNDICE DE DIAGRAMAS.....	III
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
1. OBJETIVOS E HIPOTESIS	
1.1 Objetivo general.....	5
1.2 Objetivos específicos.....	5
1.3 Hipótesis.....	5
2. EPILEPSIA	
2.1 Definición.....	6
2.2 Clasificación de crisis epilépticas y epilepsia.....	7
2.3 Principios fisiológicos de la actividad neuronal (potencial de acción).....	13
2.3.1 Mecanismos básicos de la epilepsia.....	16
2.3.2 Neuroquímica de la epilepsia.....	16
3. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO PARA LA EPILEPSIA.....	17
3.1 Dieta Cetogénica (DC).....	17
3.2 Estimulación eléctrica vagal.....	17
3.3 Cirugía de la epilepsia.....	18
4. FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS	
4.1 Generalidades.....	19
4.2 Farmacocinética.....	21
4.3 Interacciones.....	21
4.4 Efectos adversos.....	21
4.5 Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.....	22
5. TRATAMIENTO DE LA MEDICINA TRADICIONAL PARA LA EPILEPSIA...	26
6. DESCRIPCIÓN DE LAS PLANTAS MEDICINALES Y DEL FÁRMACO UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.....	28
6.1 Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado).....	28
6.2 Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling ssp. Xolocotzi (toronjil blanco).....	30
6.3 Dracocephalum moldavica L. (toronjil azul).....	31
6.4 Clonazepam.....	36

6.4.1 Farmacocinética.....	37
6.4.2 Farmacodinamia.....	37
6.4.3 Contraindicaciones.....	38
6.4.4 Reacciones adversas.....	38
6.4.5 Interacciones.....	38
6.4.6 Dosis y vía de administración.....	38
6.4.7 Ventajas clínicas.....	39
7. MODELOS EXPERIMENTALES UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE LA EPILEPSIA.....	39
7.1 Crisis epilépticas inducidas por cafeína.....	40
8. MÉTODO	
8.1 Estandarización del modelo experimental.....	41
8.2 Autenticación de las plantas medicinales utilizadas en el estudio.....	42
8.3 Obtención de los extractos hidroalcohólicos.....	42
8.4 Análisis fitoquímico preliminar.....	43
8.4.1 Alcaloides.....	43
8.4.2 Saponinas.....	43
8.4.3 Triterpenos.....	43
8.4.4 Taninos.....	43
8.4.5 Flavonoides.....	43
8.4.6 Glucósidos cianogénicos.....	44
8.4.7 Azúcares.....	44
8.4.8 Glucósidos cardiotónicos	44
8.5 Preparación de las suspensiones y soluciones utilizadas en el estudio..	45
8.5.1 Solubilidad de los extractos hidroalcohólicos.....	45
8.5.2 Preparación de las suspensiones de extractos.....	45
8.5.3 Preparación de la solución de clonazepam.....	47
8.5.4 Preparación de la solución de cafeína.....	47
8.6 Evaluación del efecto anticonvulsivo de los tres toronjiles, su mezcla y el clonazepam.....	47
9. RESULTADOS	
9.1 Estandarización del modelo experimental.....	49
9.2 Autenticación de las plantas medicinales utilizadas en el estudio.....	50
9.3 Rendimiento de la materia prima y solubilidad de los extractos hidroalcohólicos.....	50
9.4 Análisis fitoquímico preliminar.....	50
9.5 Evaluación del efecto anticonvulsivo de los tres toronjiles, su mezcla y el clonazepam.....	51
9.5.1 Análisis gráfico estadístico del número de movimientos convulsivos (promedio y desviación estándar).....	52
10. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	55

11. CONCLUSIONES.....	58
12. PROSPECTIVAS.....	59
GLOSARIO.....	60
REFERENCIAS.....	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig.	Nombre	Pág.
1	Neurona y Electroencefalograma de una descarga paroxística	5
2	Convulsión tónico-clónica	8
3	Crisis de ausencia	8
4	Crisis tónica y crisis clónica	9
5	Intercambio de iones en la membrana neuronal	12
6	Registro de un potencial de acción	13
7	Receptores ionotrópicos	13
8	Receptores metabotrópicos	14
9	Electroencefalograma en una crisis epiléptica	15
10	Antiguos antiepilépticos	18
11	Estructura química general de los anticonvulsivos	19
12	Receptor canal GABA _A	21
13	Canales de calcio	22
14	Mecanismos de acción de los antiepilépticos	23
15	Fitofarmacología	26
16	<i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint & Epling (toronjil rojo o morado)	28
17	<i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint & Epling ssp. <i>Xolocotzi</i> (toronjil blanco)	30
18	<i>Dracocephalum moldavica</i> L. (toronjil azul)	31
19	Kriadex* (Clonazepam: 2.5 mg)	35
20	Estructura química del clonazepam	35
21	Mecanismo de acción de las benzodiazepinas	36
22	Estructura química de la cafeína	39

23	Mecanismo de acción de la cafeína	40
24	Curva dosis respuesta del efecto convulsivo de la administración de cafeína vía oral	49
25	Movimiento convulsivo en ratón 1	55
26	Movimiento convulsivo en ratón 2	55

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Núm.	Nombre	Pág.
1	Curva dosis respuesta del efecto convulsivo inducido por la administración oral de cafeína	49
2	Efecto anticonvulsivo de los tres toronjiles y su mezcla	51
3	Gráfica de Análisis Estadístico Tukey para la dosis de 200 mg/kg	52
4	Gráfica de Análisis Estadístico Tukey para la dosis de 400 mg/kg	52
5	Gráfica de Análisis Estadístico Tukey para la dosis de 600 mg/kg	53
6	Gráfica de Análisis Estadístico Tukey para la dosis de 800 mg/kg	53
7	Gráfica de Análisis Estadístico Tukey para la dosis de 1000 mg/kg	54

ÍNDICE DE TABLAS

Núm.	Nombre	Pág.
1	Mecanismos de acción de fármacos antiepilépticos	24
2	Metabolitos encontrados en los “tres toronjiles” y sus actividades farmacológicas	32
3	Distribución de lotes para las diferentes dosis de cafeína	42
4	Número de registro, nombre científico, y familia, de cada planta utilizada en el estudio	50
5	Rendimiento de las plantas utilizadas en el estudio	50
6	Solubilidad de los extractos utilizados en el estudio	50
7	Resultados del análisis fitoquímico preliminar realizado a los tres toronjiles	50

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Núm.	Nombre	Pág.
1	Propuesta revisada de ILAE para la terminología y organización de crisis epilépticas 2010	6
2	Propuesta revisada de ILAE para la terminología y organización de epilepsias 2010	10
3	Evaluación del efecto anticonvulsivo de los 3 toronjiles su mezcla y el clonazepam	48

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todos los países. Se caracteriza por ataques recurrentes que son la manifestación física de descargas eléctricas excesivas, súbitas y a menudo breves de grupos de células cerebrales. A pesar de que existen muchos fármacos antiepilépticos aprobados, existe una gran proporción de pacientes que no responde al tratamiento farmacológico, o no tienen solvencia económica para poder costearse éste; sin embargo la naturaleza nos proporciona productos naturales, entre ellos plantas que pueden ser una alternativa para este problema de salud, entre los posibles tratamientos antiepilépticos está la administración de los "toronjiles", cuyo género es *Agastache* y su familia es Lamiaceae; para ello, entonces es necesario realizar estudios farmacológicos que nos permitan comprobar y analizar dicho efecto. Por eso, en este trabajo se estandarizó un modelo que permitió evaluar el efecto anticonvulsivo de los "Toronjiles"; dicho modelo fue la administración de cafeína a una dosis de 133.0 mg/Kg de peso en donde se encontró la mayor actividad convulsionante, una vez obtenida ésta, se procedió a evaluar la actividad biológica de los "tres toronjiles" y su mezcla, en donde se encontró que la dosis anticonvulsiva para ellos fue de: 1. *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp. *xolocotzi* (toronjil blanco): 600 y 800 mg/kg, 2. *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul): 600 mg/kg, 3. *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil rojo o morado): 600 mg/kg, 4. mezcla de los tres toronjiles: 1000 mg/kg; 5. mientras que la dosis para clonazepam: 0.5 mg/Kg. Como conclusión de este trabajo se tiene que la cafeína es una de las sustancias que puede ser utilizada como proconvulsivo, que las dos especies de *Agastache* y el *Dracocephalum* podrían ser una alternativa para la epilepsia cuando se comparan con el clonazepam que se conoce como un fármaco antiepiléptico, pero se recomienda realizar otros estudios, tanto en diferentes modelos experimentales, rangos de dosis, toxicidad, reacciones adversas e interacciones farmacológicas, para llegar a considerar a estas plantas medicinales como una alternativa en el tratamiento de esta enfermedad.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic brain disease that affects people of all countries, is characterized by recurrent attacks that are the physical manifestation of excessive electrical discharges, sudden and often short of groups of brain cells. In spite of the fact that there are many antiepileptic drugs approved, there is a large proportion of patients do not respond to pharmacological treatment, or do not have economic solvency in order to be able to afford this; however, the nature we provides natural products including plants that may be an alternative to this health problem, among the possible antiepileptic treatments is the administration of the "toronjiles", whose gender is *Agastache* and his family is Lamiaceae; for this purpose, then it is necessary to carry out pharmacological studies that allow us to check and analyze this effect, and that is why, in this work is a standardized model that allowed us to assess the effect of the anticonvulsant "toronjiles"; this model was the administration of caffeine to a dose of 133.0mg/Kg of weight in where it is convulsant activity found most, after obtaining this we proceeded to evaluate the biological activity of the "three toronjiles" and their mixture where it was found that the anticonvulsant dose for them was: *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp. *xolocotzi* (white toronjil): 600 and 800mg/kg, 2. *Moldavica Dracocephalum* L. (blue toronjil): 600mg/kg, 3. *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (red or purple toronjil): 600mg/kg, 4. mixture of the "three toronjiles" 1000mg/kg 5. while the clonazepam dose: 0.5mg/kg. As a conclusion of this work is that caffeine is a substance that can be used as proconvulsant that the two species of *Agastache* and *Dracocephalum* could be an option for epilepsy when compared with clonazepam is known as a drug antiepileptic, but recommended further studies in both experimental models, dose ranges, toxicity, adverse reactions and drug interactions to reach consider these medicinal plants as an alternative in the treatment of this disease.

INTRODUCCIÓN

La historia de la epilepsia se entrelaza con el acontecer de la humanidad. Ha sido testigo tanto del desarrollo de la mentalidad del hombre como de su introspección y de su proyección hacia el ámbito político y religioso como del progreso de la medicina. El hombre en su afán de encontrar respuestas a un fenómeno que no podía controlar le dio una explicación sobrenatural. (Medina, 2004)

Hipócrates consideraba que la epilepsia era un proceso orgánico del cerebro. Sin embargo, muchos autores de la antigüedad creían que las crisis comiciales eran obra de fuerzas sobrenaturales, de aquí que la palabra epilepsia proceda de un término griego que significa <<ser tomado desde arriba>> (epi<<sobre, encima de>>, y lepsis <<coger, tomar, agarrar desde arriba>>) y describe una fuerza que se apodera de la víctima.

A finales del siglo XIX, J. H. Jackson sentó las bases de la comprensión de la epilepsia a través del análisis detallado de casos individuales. A partir de sus observaciones, Jackson formuló la definición moderna de epilepsia: una descarga ocasional, excesiva y desordenada del tejido nervioso. Jackson también afirmó que: esta descarga puede tener cualquier grado de intensidad, se produce en toda clase de situaciones patológicas a todas las edades y bajo innumerables circunstancias. Su énfasis en la descripción clínica de las crisis, empezando por su forma de aparición, condujo al concepto de epilepsia focal con la posterior propagación de la descarga a otras células. (Browne, 2009)

“La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todos los países. Se caracteriza por ataques recurrentes que son la manifestación física de descargas eléctricas excesivas, súbitas y a menudo breves, de grupos de células cerebrales. Las descargas pueden localizarse en diferentes partes del cerebro.

Los ataques pueden ir desde episodios muy breves de inatención o sacudidas musculares hasta convulsiones intensas y prolongadas (es decir, contracciones musculares violentas e involuntarias o series de contracciones). La frecuencia de los episodios es variable, desde menos de uno al año hasta varios al día.

El riesgo de muerte prematura es de dos a tres veces mayor en pacientes epilépticos que en la población general.

Un ataque no hace la epilepsia (hasta un 10% de la población mundial sufre algún ataque en su vida). La epilepsia se define por dos o más ataques no provocados.” (OMS, 2012).

A pesar de que existen muchos fármacos antiepilépticos aprobados, como lo son los barbitúricos, benzodiazepinas, hidantoínas, etc., que actúan de diferentes maneras, existe una gran proporción de pacientes que no responde al tratamiento farmacológico; además de fármacos, existe la medicina tradicional que ofrece algunas alternativas al tratamiento de la epilepsia (Zavala, Aristides, Calderón y Carmona 2011).

La medicina prehispánica tenía como uno de los principales recursos terapéuticos a la herbolaria, refiriéndose con este término a aquellos vegetales utilizados como medicamentos. El conocimiento herbolario que poseían los antiguos mexicanos era el resultado de la observación y la experiencia, las plantas medicinales se clasificaban de acuerdo con su pertenencia y correspondencia con los diferentes sectores del universo, y según sus características morfológicas, hábitat, color, sabor y uso medicinal específico. La herbolaria es parte de nuestro acervo cultural que debemos recuperar, estudiar y convalidar su eficacia para encontrar opciones que resuelvan parte de los problemas de salud del país. (Herbolaria, 2011)

Existen diferentes maneras de obtener los metabolitos de las plantas medicinales, una de ellas es obtenerlos mediante extracciones con disolventes. Los extractos hidroalcohólicos minimizan las pérdidas de los principios activos de las plantas; además de aportar la ventaja de que el organismo los absorbe, los integra y lo que sobra lo expulsa. (Bezana salud, 2012).

El estudiar las bases fisiológicas y farmacológicas de los anticonvulsivos en los humanos no es fácil, por ello ha sido necesario transpolar el modelo de epilepsia clínica humana hacia modelos experimentales, lo cual ha permitido, no solo ampliar y profundizar científicamente el tema propiamente dicho, sino conocer mecanismos cerebrales, ya sean celulares o sistémicos, válidos a la neurobiología en general y a la epilepsia en especial, así como en el estudio de los mecanismos que puedan explicar la carencia de respuesta a fármacos en algunos tipos de epilepsia (Granillo, Zanniello y Cristiano, 2002)

Ahora bien, la Organización Mundial de la Salud proporciona los siguientes datos y cifras sobre esta enfermedad:

- La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que afecta a personas de todas las edades.
- En el mundo hay aproximadamente 50 millones de personas con epilepsia.
- Cerca del 90% de los pacientes proceden de regiones en desarrollo.

- La epilepsia responde al tratamiento en aproximadamente un 70% de los casos, pero alrededor de tres cuartas partes de los afectados residentes en países en desarrollo no reciben el tratamiento que necesitan.

Los pacientes y sus familias pueden ser víctimas de la estigmatización y la discriminación en muchas partes del mundo. (OMS, 2012)

Y en México, según datos del IMSS, indican que al menos un millón y medio de personas padecen epilepsia, de las cuales el 75% son menores de 15 años de edad; y que de siete mil consultas que se otorgan cada año, cuatro mil 300 son por ese problema. (Sánchez, 2009)

Es por ello que todos estos hechos motivan a la realización de este trabajo de tesis con el objetivo y la finalidad de poder contribuir en los estudios relacionados con el problema de salud que es la epilepsia.

1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

1.1 Objetivo General:

Evaluar el efecto anticonvulsivo del extracto hidroalcohólico de *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp. *xolocotzi*, *Dracocephalum moldavica* L., *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling) y de su mezcla, mediante la actividad convulsiva inducida por cafeína en ratones para comprobar el efecto de éstos.

1.2 Objetivos Específicos:

- Estandarizar un modelo convulsivo en ratones mediante la administración de diferentes dosis de una solución de cafeína para la evaluación del efecto anticonvulsivo de los extractos involucrados en el presente estudio.
- Identificar las plantas utilizadas en el estudio, entregando una muestra de cada una de ellas al Herbario de la FES-I UNAM, para autenticar la especie.
- Obtener el extracto hidroalcohólico de las plantas involucradas en el estudio usando la técnica “soxhlet” y concentrar dichos extractos con un rotavapor para la obtención de los metabolitos contenidos en las plantas.
- Identificar por medio de pruebas presuntivas los metabolitos que contienen los distintos toronjiles (azul, morado y blanco), para su justificación farmacológica.
- Administrar vía oral y a diferentes dosis una solución que contenga extracto hidroalcohólico de cada uno de los tres toronjiles para evaluar su efecto anticonvulsivo.
- Administrar vía oral y a diferentes dosis una solución que contenga la mezcla de los extractos hidroalcohólicos de los tres toronjiles para evaluar su efecto anticonvulsivo.
- Comparar el efecto anticonvulsivo que pueden presentar cada uno de los toronjiles y su mezcla tanto entre ellos como frente a un fármaco de referencia (clonazepam), a través de la realización de un análisis estadístico para comprobar dicho efecto.

1.3 Hipótesis:

- Si los toronjiles, morado, blanco y azul presentan actividad anticonvulsiva, al administrarse éstos, se disminuirá la convulsión inducida por cafeína.
- Si se administran diferentes dosis de toronjiles (blanco, morado, azul y mezcla), entonces, a mayor dosis mejor efecto terapéutico.

2. EPILEPSIA

2.1. Definición

El concepto ancestral que se tenía sobre la epilepsia está íntimamente relacionado con las diferentes expresiones del cuadro clínico. El ser humano experimenta temor ante lo inexplicable, de ahí que la reacción del hombre de las cavernas pudo haber sido muy similar a la que se experimenta hoy en día ante una persona que presenta un ataque generalizado. (Medina, 2004)

En la actualidad se considera que, la epilepsia es un síntoma complejo provocado por una amplia gama de procesos patológicos del cerebro. Se caracteriza por la descarga ocasional (paroxística), excesiva y desordenada de las neuronas que puede detectarse a través de las manifestaciones clínicas, de los registros electroencefalográficos (EEG) o ambos medios a la vez, estas descargas paroxísticas tienen lugar cuando el umbral de disparo de las neuronas disminuye por debajo de la capacidad de los mecanismos estabilizadores intrínsecos de éstas para impedir la activación.

Cuando las descargas sincronizadas de una población neuronal se registran mediante un EEG en el cuero cabelludo, los paroxismos se observan como puntas, ondas lentas y potenciales de punta-onda (figura 1). Las crisis pueden ser localizadas y permanecer circunscritas a su foco o extenderse a otras regiones del cerebro. Si el tamaño del área de descarga es lo suficientemente grande, se produce una convulsión clínica; en caso contrario, los efectos pueden limitarse a perturbaciones eléctricas focalizadas y asintomáticas. El lugar concreto del cerebro que este afectado determinara la expresión clínica de las crisis.

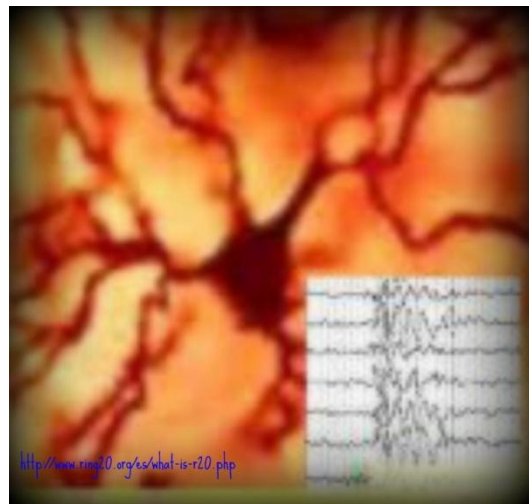


Fig. 1 Neurona y EEG en la epilepsia. (epilepsia, 2012)

Es importante reconocer en las crisis epilépticas las partes que las conforman:

1. El aura que es la primera parte reconocible de una crisis y la única que recuerda el paciente y puede servir de aviso o alerta, algunos enfermos refieren que pueden ser o presentarse en forma de olores, sabores, visiones etc.
2. El ictus o periodo ictal, periodo durante el cual tiene realmente lugar la crisis.
3. El periodo postictal que se presenta inmediatamente posterior a la crisis y

4. El periodo interictal que es el intervalo entre crisis epilépticas. (Browne, 2009)

2.2 Clasificación de las crisis epilépticas y epilepsias.

Desde siempre el hombre ha tratado de ordenar los eventos que presencia con el fin de buscarles características comunes que le faciliten su conocimiento y comprensión. (Medina, 2004)

El establecimiento de una clasificación de las enfermedades de uso universal es un paso esencial para promover el intercambio de ideas y el avance científico en cualquier campo de la medicina. Consciente de ello, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) elaboró en la década de los ochentas una clasificación de las crisis epilépticas y una clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos que han gozado de un amplio reconocimiento y se han aplicado satisfactoriamente en todo el mundo en multitud de estudios clínicos y epidemiológicos. Sin embargo, con el paso de los años, quedó patente la necesidad de corregir algunos defectos de aquellas clasificaciones y de actualizarlas con la incorporación de nuevas enfermedades y síndromes aislados después de su elaboración. Esta responsabilidad fue aceptada por la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, la cual ha mantenido numerosas reuniones con ese propósito a lo largo de las dos últimas décadas, y ha publicado documentos preliminares que han idomarcando un progresivo distanciamiento con las clasificaciones previas. Finalmente, en el año 2010, la citada comisión presentó sus nuevas propuestas de clasificación de las crisis epilépticas así como una agrupación de las epilepsias; (Gómez; Bellas, 2011) la cual tiene el propósito de proveer una terminología y una clasificación de uso internacional y común, así como de organizar los elementos de la epilepsia de acuerdo a sus relaciones fundamentales (diagrama 1 y 2) (ILAE, 2012)



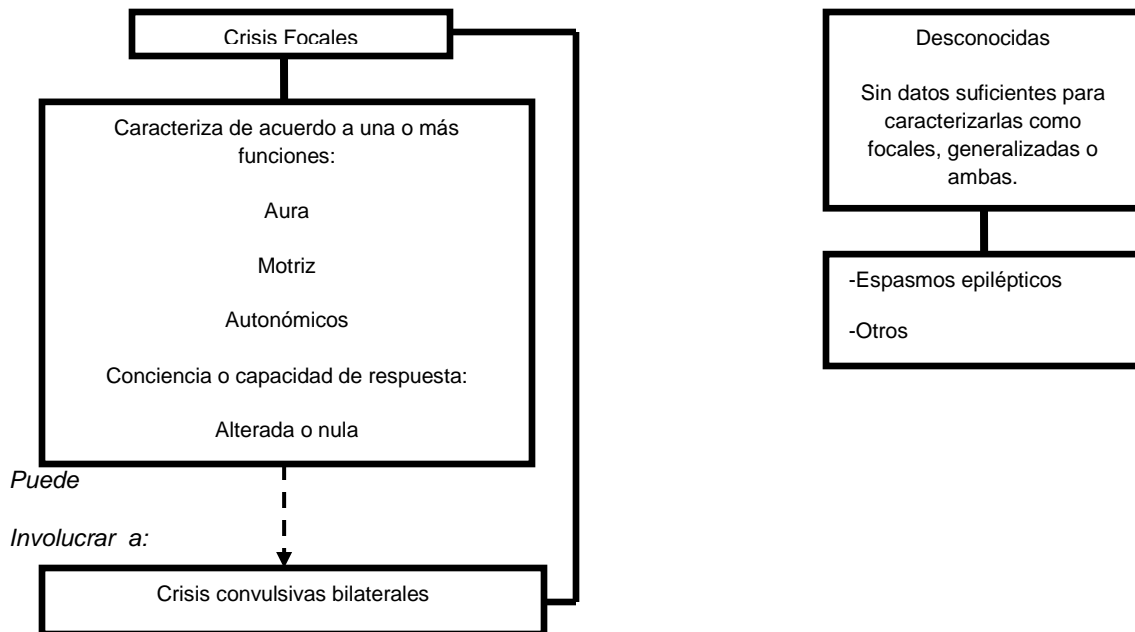


Diagrama 1. Propuesta revisada de ILAE para la terminología y organización de crisis epilépticas 2010. (ILAE, 2012)

Ahora bien de acuerdo al diagrama anterior es importante distinguir primeramente entre las crisis focales y las generalizadas.

- a. Crisis focales (las que empiezan en un área relativamente pequeña del cerebro y se limitan a un hemisferio)
- b. Crisis generalizadas (las que son bilaterales, simétricas y carecen de un inicio local)

De estas clasificaciones se derivan los siguientes términos.

Crisis tónico-clónicas (grand mal). Antes de la fase tónica de una crisis tónico-clónica puede aparecer actividad comicial focal o espasmos bilaterales en las extremidades. El inicio de la crisis está marcado por una pérdida de consciencia y el aumento del tono muscular (fase tónica), que generalmente provoca primero una postura rígida de flexión, seguida de una postura rígida de extensión. Después se producen espasmos rítmicos bilaterales que van espaciándose (fase clónica) tal como se muestra en la ilustración. Se observan marcados fenómenos vegetativos durante las fases tónica y clónica. En la fase postictal aparece en primer lugar un aumento del tono muscular, seguido por flacidez; puede existir incontinencia. El paciente se despierta tras pasar por unas etapas de coma, estado confusional y somnolencia. (Figura 2).



Fig. 2 Ilustración que muestra la apariencia de una convulsión tónico-clónica (Netterimages, 2012)

Crisis de ausencia (petit mal), consisten en la aparición y desaparición bruscas de una reactividad alterada, acompañada de un patrón EEG distintivo de punta-onda a 3 Hz. Carecen de aura y los síntomas postictales son escasos o están ausentes (figura 3). La mayoría de las crisis de ausencia dura 10 segundos o menos y pueden acompañarse de ligeros componentes clónicos, de componentes atónicos, tónicos o vegetativos, o de automatismos. Las crisis de ausencia suelen manifestarse por primera vez entre los 5 y los 12 años y a menudo desaparecen espontáneamente durante la adolescencia.

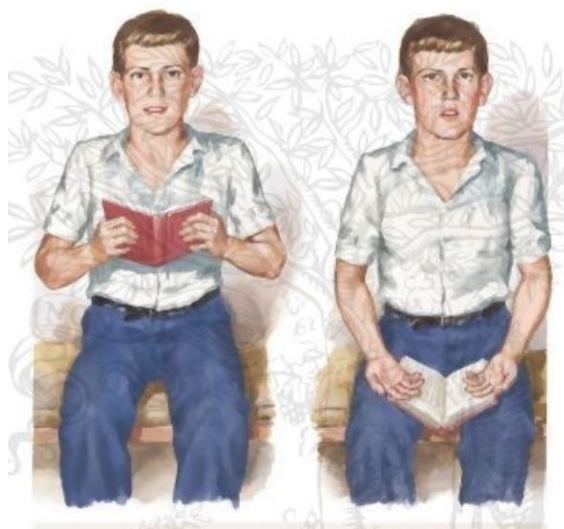


Fig. 3 Ilustración que muestra la apariencia de una crisis de ausencia (Netterimages, 2012)

Las crisis clónicas tienen lugar casi exclusivamente al principio de la niñez. Se inician con la pérdida total o parcial de la consciencia, asociados a una hipotonía brusca o un espasmo tónico breve y generalizado. Su duración es en periodos que pueden durar entre uno y varios minutos; se producen espasmos bilaterales que

suelen ser asimétricos y que pueden afectar predominantemente a una extremidad. Durante la crisis, la amplitud, la frecuencia y la distribución espacial de los espasmos pueden mostrar grandes variaciones de un momento a otro. En niños, sobre todo en los que cuentan entre 1 y 3 años, los espasmos mantienen un carácter bilateral y sincrónico durante la crisis. La recuperación postictal puede ser rápida o puede aparecer un periodo prolongado de confusión o coma. (Figura 4)

Crisis tónicas: se pueden observar en un aumento brusco del tono muscular de los músculos axiales, de las extremidades o de ambos, lo que produce una serie de posturas características. Normalmente existe una pérdida parcial o completa de la conciencia y aparecen marcados fenómenos vegetativos. La alteración postictal de la conciencia suele ser breve, aunque pueda prolongarse durante varios minutos. Las crisis tónicas son relativamente raras y suelen iniciarse entre 1 y 7 años. (Figura 4)

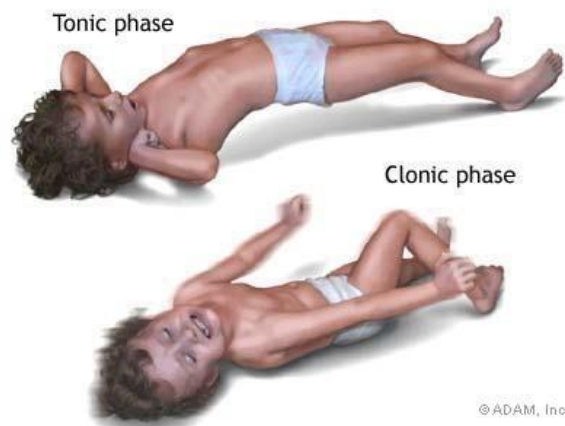


Figura 4. Ilustración que muestra la apariencia de una crisis epiléptica tónica (arriba) y clónica (abajo). (EMS, 2012)

Crisis atónicas: son una pérdida repentina del tono muscular. La desaparición del tono muscular puede limitarse a un grupo de músculos, como los del cuello, lo que provocaría la caída de la cabeza, o afectar a todos los músculos del tronco y hacer que el paciente llegue a caerse al suelo.

Crisis mioclónicas; estas se caracterizan por contracciones musculares breves y repentinas, que pueden ser generalizadas o localizadas, simétricas o asimétricas, y sincrónicas o asincrónicas. Generalmente no se detecta ninguna pérdida de conciencia. (Browne, 2009)

Otro tipo de crisis epiléptica es el estatus epiléptico (EE) que se trata una emergencia neurológica que requiere de atención inmediata. La mortalidad

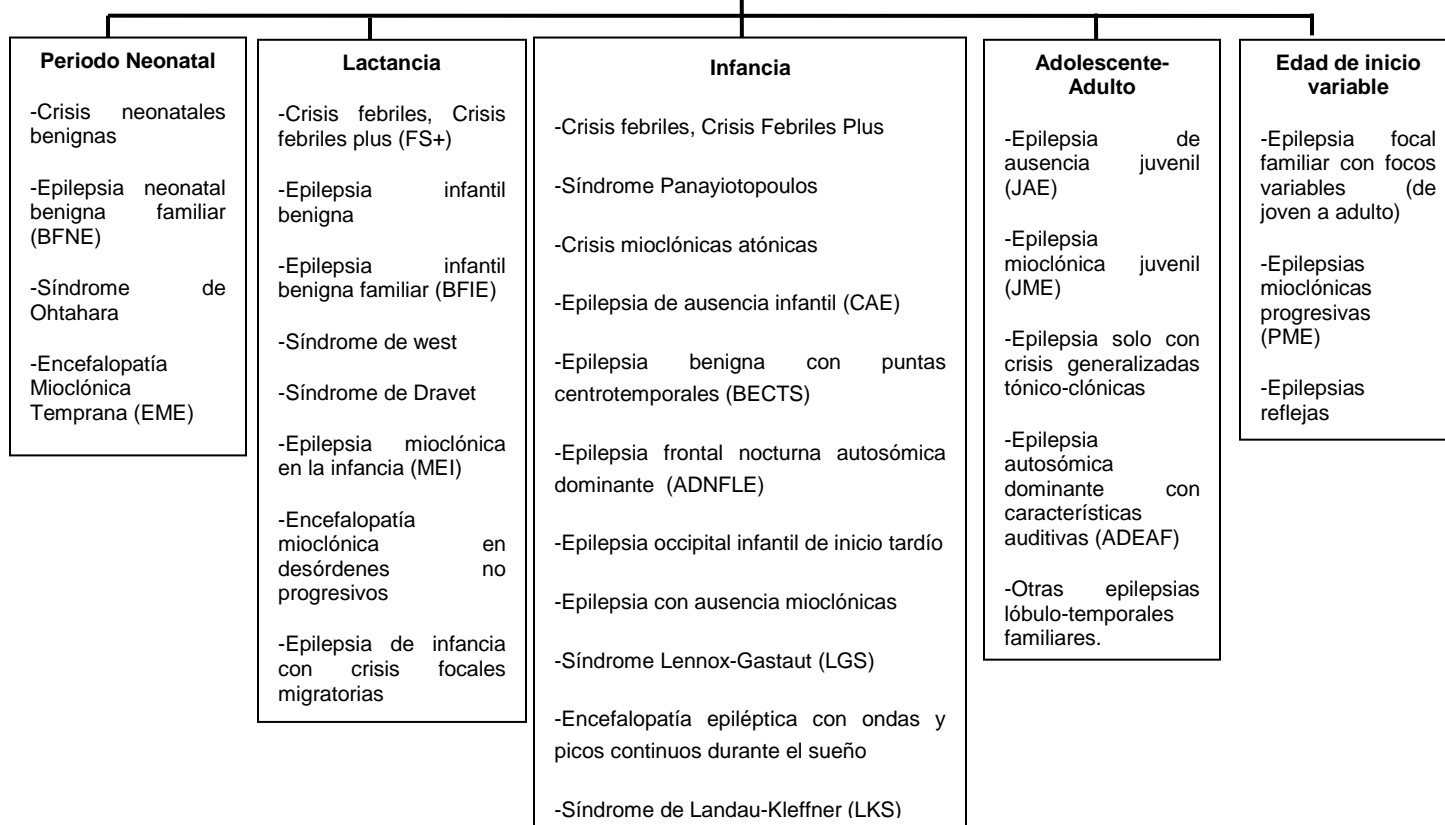
intrínseca es del 1-7%, aunque la mortalidad global puede llegar al 20%; éste tiene una duración prolongada o se manifiesta como una serie de crisis durante las cuales el paciente no recobra completamente la conciencia. En 1993 la Fundación Americana de la Epilepsia definió el EE como crisis epiléptica que dura más de 30 minutos o bien, dos o más crisis epilépticas subintrantes entre las cuales no existe recuperación completa de la conciencia y con una duración mayor de 30 minutos. (Corral Ansa, Herrero Meseguer, Falip Centellas y Aiguabella Macau, 2008)

En lo que se refiere a la organización de las Epilepsias, la ILAE ha propuesto que se agrupen de acuerdo a alguna característica en común, como por ejemplo, la edad de inicio o su especificidad de diagnóstico:

Síndromes Electroclínicos y otras Epilepsias agrupadas por su Especificidad de Diagnóstico.

Síndromes Electroclínicos

Un ejemplo de cómo pueden organizarse los síndromes: Ordenados por la edad típica de inicio



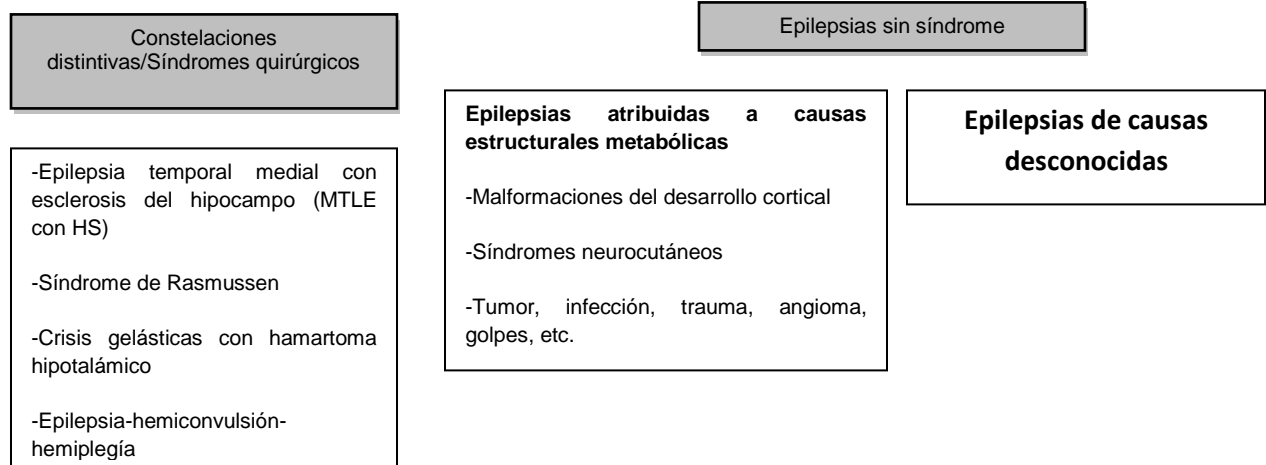


Diagrama 2. Propuesta revisada de ILAE para la terminología y organización de epilepsias 2010. (ILAE, 2012)

La ILAE elimina los tres subtipos etiológicos vigentes desde 1989 (idiopática, sintomática y criptogénica) y los sustituye por los siguientes: epilepsias genéticas, epilepsias de causa estructural/metabólica y epilepsias de causa desconocida. La comisión considera que una epilepsia es de causa genética cuando es el resultado directo de un defecto genético y las crisis constituyen el síntoma primordial del trastorno; considera que es de causa estructural-metabólica cuando hay evidencia de un trastorno estructural o metabólico definido y asociado a un incremento sustancial del riesgo de sufrir una epilepsia. El grupo de las epilepsias de causa desconocida queda reservado para aquéllas en las que se ignora su sustrato etiológico. Aparte de las consideraciones etiológicas, la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE crea un nuevo criterio taxonómico: el del grado de especificidad sindrómica de los distintos tipos de epilepsias. Según éste, consideran como el grupo más específico el de los denominados 'síndromes electroclínicos', a los que siguen en grado de definición lo que denominan 'constelaciones' y, con especificidad ya decreciente, las epilepsias 'de causa estructural/metabólica' y las 'de causa desconocida'. La comisión considera síndromes electroclínicos a aquellos que reúnen 'un complejo de características clínicas, signos y síntomas que en conjunto definirían un síndrome distintivo'. Proponen incluir dentro de las 'constelaciones' síndromes epilépticos clínicamente característicos por asociarse a 'lesiones específicas u otras causas' que los hacen reconocibles. Las epilepsias de causa estructural-metabólica carecerían, según la comisión, de un patrón electroclínico característico. El grupo de las epilepsias de causa desconocida sería el de menor especificidad sindrómica y estima la comisión que en él acabarían incluidas una tercera parte o más de todas las epilepsias (diagrama 2). (Gómez; Bellas, 2011)

2.3 Principios Fisiológicos de la Actividad Neuronal (potencial de acción) (Browne, 2009)

Las membranas neuronales están formadas por bicapas lipídicas con proteínas que cruzan la membrana y forman canales iónicos. Cada neurona tiene un potencial de reposo que presenta la diferencia de voltaje entre el interior y el exterior de la célula. Esta diferencia de potencial existe debido a la separación de las cargas positivas y negativas de ambos lados de la membrana celular. En el espacio extracelular situado junto a la membrana predominan los iones Na^+ y Cl^- mientras que en el espacio intracelular

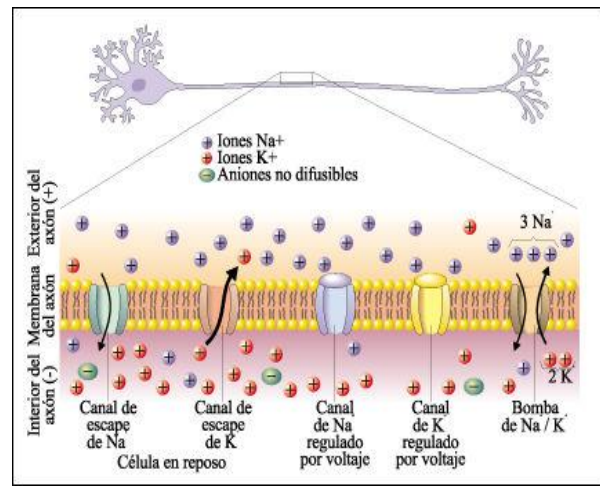


Fig. 5. Intercambio de iones de Na^+ y K^+ en la membrana.

encontramos K^+ , proteínas y ácidos orgánicos. Las membranas son permeables al Na^+ , Cl^- y K^+ pero no lo son a los iones orgánicos grandes y a las proteínas. Dado que las bicapas lipídicas actúan como una barrera para la difusión de iones, la cantidad de cargas en el exterior y en el interior produce un potencial de reposo de la membrana de - 50 mV a - 80 mV. Como se observa en la figura 5 (cobach-elr, 2012), a través de las membranas se produce un intercambio de iones; estos se desplazan desde las zonas donde su concentración es elevada a aquellas donde es baja; el Na^+ pasa al interior y el K^+ al exterior, con el tiempo la concentración interna y externa pueden modificarse y es la bomba de sodio-potasio la encargada de extraer al Na^+ del interior de la célula e introducir al K^+ , para compensar así este intercambio. Esta bomba que moviliza sodio y potasio contra sus gradientes electroquímicos netos, necesita energía, que obtiene a través de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP). Los cambios en la permeabilidad de la membrana que permiten la entrada de Na^+ a la célula provocan una depolarización, mientras que aquellos que permiten que el K^+ entre a la célula es denominada repolarización (cual puede observarse en la figura 6) y solo si entra un flujo de Cl^- da como resultado una hiperpolarización.

Tanto el canal de Na^+ como el de K^+ son canales dependientes de voltaje y es precisamente la diferencia del voltaje a través de la membrana el que determina si tiene lugar un cambio en la conformación de ésta y se puede abrir el canal correspondiente. En el caso del canal de sodio dependiente de voltaje, éste permanece cerrado hasta que la membrana empieza a despolarizarse cercano a un umbral de - 55 mV; en ese momento, el canal se abre y entra flujo de sodio, provocando una depolarización que conducirá al inicio de un potencial de acción, poco después de abrirse este canal se inactiva y cesa la corriente de sodio. Inmediatamente después se abre el canal de potasio y se inicia la entrada de flujo de este ion, conduciendo a la repolarización. El canal de sodio dejara de estar inactivado cuando la membrana termine con la fase de repolarización, solo entonces volverá a su estado de reposo (figura 6).

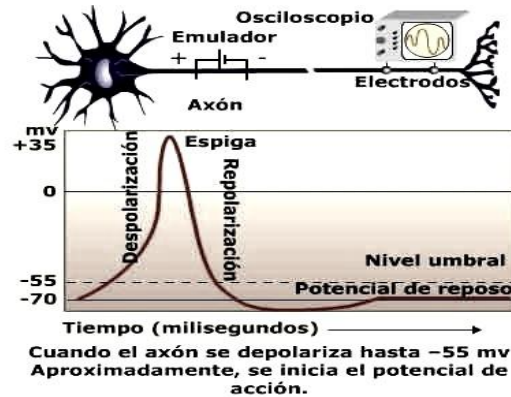


Fig.6 .Registro de un potencial de acción, en donde se observa la despolarización y la repolarización de célula nerviosa. (Educar Chile, 2012)

Las células nerviosas pueden activarse (excitarse o inhibirse) por la acción de sustancias endógenas llamadas neurotransmisores y a esto se le conoce como sinápsis química.

En las sinápsis químicas, la membrana neuronal tiene segmentos de proteínas que se prolongan hacia afuera y su función es actuar como receptores, y éstos pueden ser: ionotrópicos cuando modifican directamente la conductancia de un canal iónico al unirse el neurotransmisor a él, ejemplo; los receptores (GABAA) a los cuales se une el ácido gamma amino butírico (GABA) que aumenta la conductancia del cloro o los receptores a glutamato como los NMDA, Kainato y AMPA en donde se une este neurotransmisor y se aumentan la conductancia del sodio y del calcio en el primero de ellos (figura 7).

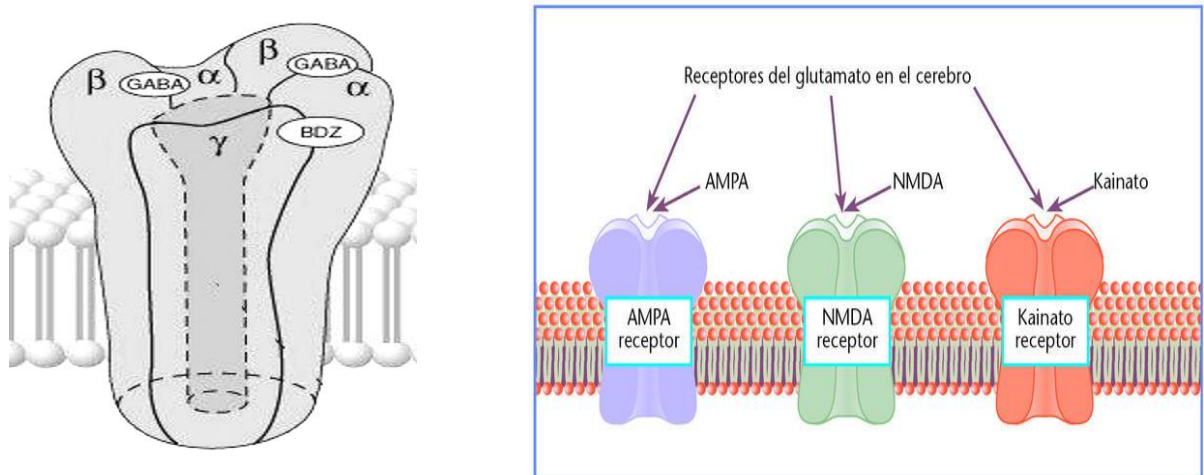


Fig. 7. Se ilustran receptores ionotrópicos, que generalmente son canales de tipo iónico, en primer lugar al canal receptor de GABAA con sus 5 subunidades, y en segundo plano a los receptores de glutamato. (defarmacia.com, 2012)

Un segundo tipo de receptor es el metabotrópico, éste se activa cuando el transmisor se une a él y como consecuencia se produce la activación de sistemas de segundos mensajeros a través de la activación de una proteína fijadora de guanil-nucleótido [proteína G], el resultado final es una respuesta biológica, como respuestas podemos tener: aperturas de canales iónicos o la activación de otra enzima para que finalmente se observe la respuesta biológica. Entre estos receptores tenemos al GABAB, éste se acopla a una proteína G, y modula la apertura de canales iónicos de potasio y calcio; el resultado de esta interacción es la inhibición de la producción de AMPc, manifestándose potenciales inhibidores postsinápticos lentos (PIPS) (Pontificia Universidad Javeriana, 2012). Otro ejemplo son los receptores metabotrópicos a glutamato (mGLUR), sobre todo los del grupo I, los cuales están relacionados con la liberación de calcio, lo cual explica su papel en el control de la excitabilidad neuronal y en la modulación de la actividad de los receptores NMDA; por ello la respuesta biológica de esta interacción es la inhibición de algunos canales de K^+ y de canales de calcio dependientes de voltaje observándose potenciales excitadores postsinápticos (PEPS). El que una neurona genere o no un potencial de acción depende del equilibrio relativo entre PEPS y PIPS (figura 8). (Browne, 2009)

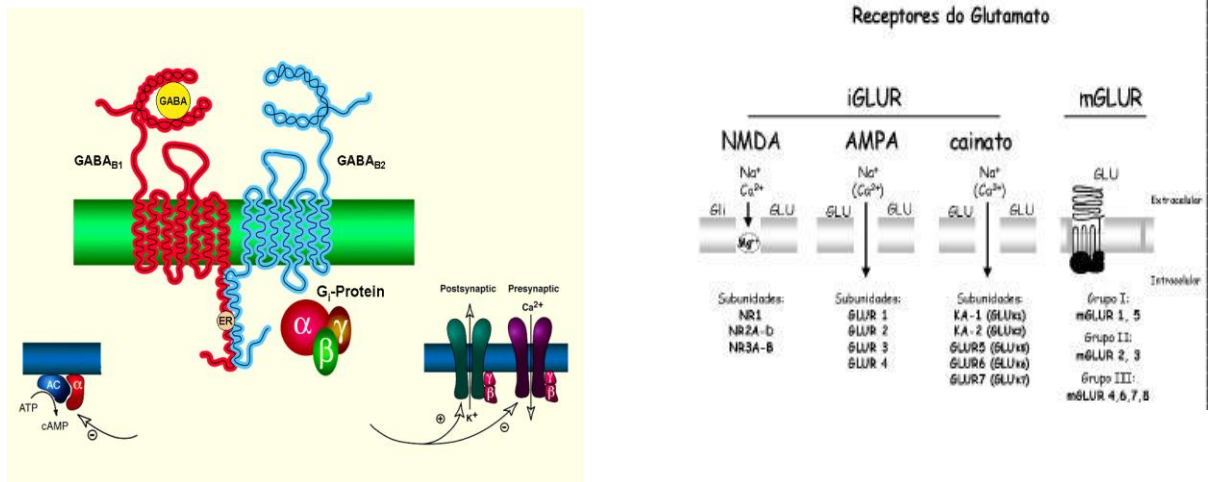


Fig.8. Receptores metabotrópicos, en primer lugar se muestra al receptor GABAB, que por activación de proteína G modulan canales de calcio y potasio se ilustra también a los receptores a Glutamato, notándose tanto los ionotrópicos (iGLUR) como metabotrópicos (mGLUR) (Casadia.org, 2012)

2.3.1 Mecanismos Básicos de la Epilepsia (Browne, 2009)

Como se menciono anteriormente la epilepsia es un trastorno paroxístico caracterizado por descargas neuronales anómalas. Aunque sus causas son múltiples, la alteración fundamental es secundaria a las descargas sincrónicas anormales de una red de neuronas, el resultado de estas anomalías es un desequilibrio entre las influencias excitadoras y las inhibitoras de ellas moduladas por diferentes sustancias químicas.



Fig. 9. ECG de un niño al momento de una crisis epiléptica. Normal (izquierda) Crisis (Derecha). (Wikipedia, 2012)

2.3.2 Neuroquímica de la Epilepsia (C. de Cabo-de la Vega, P. Villanueva-Hernández, A. Prieto-Martín,2006)

Los recientes avances neurobiológicos sobre el sistema gabérgico identifican a GABA como uno de los agentes principales implicado en la fisiopatología de la epilepsia. Cuando se evaluaron los distintos formatos funcionales de los receptores gaminobutíricos ionotrópicos (GABA_A) y metabotrópicos (GABA_B): aunque se ha postulado una función inhibitoria principalmente, con la variabilidad en su localización, las subunidades y la maduración, así como la fisiología neuronal, se ha podido mencionar que existen funciones incluso excitadoras. Actualmente se discuten las anomalías identificadas en el sistema gabérgico, en modelos animales con epilepsia y muestras cerebrales de pacientes sometidos a cirugía a causa de la epilepsia; el mecanismo inhibitorio de la activación de receptores GABA se lleva a cabo por la hiperpolarización obtenida mediante la entrada de Cl⁻ a la neurona, sin embargo se ha encontrado que mutaciones en el cotransportador KCC2, de expresión típicamente neuronal puede modificar esta respuesta. También se ha identificado en múltiples síndromes epilépticos mutaciones en genes que codifican canales iónicos, lo que sitúan a la epilepsia dentro del cada vez más amplio grupo de trastornos conocidos como canalopatías, aunque el origen podría ser poligenético en numerosos casos.

De igual manera los receptores NMDA a glutamato, pueden participar en la hiperactividad de los circuitos neuronales involucrados en la epilepsia, y desencadenar descargas paroxísticas excesivas.

Varios tipos de epilepsia están asociados con patologías de la función de los canales iónicos dependientes de voltaje y de los que se acoplan a ligandos. Tales canalopatías pueden ser inherentes o adquiridas.

3. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO PARA LA EPILEPSIA

Se cuenta con varios tratamientos no medicamentosos para la epilepsia, como la terapéutica dietética, biorretroalimentación, la estimulación vagal y la cirugía. De éstos, sólo la cirugía ha logrado aceptación generalizada. En pacientes seleccionados, la neurocirugía ofrece una posibilidad de reducir las crisis convulsivas o eliminarlas por completo; sin embargo, únicamente se intenta cuando los ataques se originan en un área focal claramente definida, y sólo cuando son frecuentes y no ceden con farmacoterapia. Menos de 10% de la población epiléptica satisface este criterio. Por consiguiente, para la mayoría de los pacientes la principal terapéutica anticonvulsiva es la medicamentosa. (Kallant, 2002)

3.1 Dieta Cetogénica (DC) (Moreno; Oliveros; Cano; Antonini; Simon de las Heras; y Mateos, 2002)

La DC se ha utilizado en el tratamiento de las epilepsias refractarias, sobre todo en niños, desde 1920. Su empleo cayó en desuso con la aparición de los fármacos anticonvulsivos hasta recientemente. Consiste, de manera esencial, en una dieta rica en grasas y pobre en carbohidratos y proteínas que se traduce en la aparición de cetosis y un mejor control de las crisis. Se desconoce el mecanismo último de acción de la dieta, aunque la mayoría de hipótesis indican la modificación del metabolismo cerebral, que varía de estar basado en la glucosa a depender de los cuerpos cetónicos.

3.2 Estimulación eléctrica vagal (García; Sánchez y Broseta, 2008)

Una de las técnicas de neuroestimulación de más reciente incorporación es la estimulación intermitente del nervio vago (VNS). La utilización racional de esta técnica está basada en una serie de hechos experimentales en los que se demuestra la inhibición y bloqueo de las crisis epilépticas focales o generalizadas en diferentes animales de experimentación. A partir de estos estudios, y a finales de los ochenta, diversos autores comienzan a utilizar este tipo de estimulación en epilepsias rebeldes refractarias al tratamiento farmacológico, demostrándose en sus resultados preliminares la efectividad de la misma. Con posterioridad diferentes estudios multicéntricos randomizados han confirmado los esperanzadores resultados iniciales. Hasta la fecha, y una vez aprobada su utilización como tratamiento alternativo y paliativo por la *Food and Drug Administration* estadounidense, son ya un número considerable de pacientes a los que se les ha implantado el estimulador vagal.

Sin embargo, a pesar de los buenos resultados recogidos en general con la VNS, existen puntos no evaluados por los diferentes grupos y estudios, uno de ellos es

la repercusión en cada uno de los tipos de crisis y síndromes epilépticos. Determinar los factores pronósticos para la respuesta de cada uno de estos tipos es importante porque muchos pacientes epilépticos están limitados en su vida cotidiana por la presencia de un tipo concreto de crisis más que por el número global de las mismas, por su horario, duración, a la asociación de caídas, a que ocurran durante la vigilia o el sueño.

3.3 Cirugía de la epilepsia (Neurocirugía, 2012)

La cirugía tiene por objeto eliminar las crisis o al menos disminuir la frecuencia de las mismas, lo suficiente para obtener cierto beneficio, mejorar la calidad de vida de los pacientes y permitir una mejor adaptación psicosocial y profesional.

La intervención quirúrgica permite tratar ciertos tipos de crisis focales. La modalidad quirúrgica "lesionectomía" consiste en la resección de la lesión responsable de la epilepsia cuando ésta ha sido identificada. Pero más frecuentemente es necesario extirpar el foco epiléptico propiamente. Es muy importante asegurarse de que el foco, definido como la región de la corteza cerebral responsable de la génesis de la crisis, sea único y que su exéresis no produzca ningún riesgo funcional. Cuando el foco epiléptico afecta un hemisferio lesionado en su mayor parte, como en las epilepsias cerebrales infantiles, es posible proponer una hemisferectomía, o alguna de sus variantes. Estas técnicas modernas permiten una exclusión funcional total del hemisferio lesionado, Morell propuso la técnica de transección subpial múltiple en casos en que la actividad epiléptica afecta una región cortical cuya resección es difícil por estar situada en una región funcional, sin embargo, los resultados de este procedimiento no han sido evaluados adecuadamente.

Otras intervenciones tienen como único objetivo ser paliativas, es decir, disminuir la expresión clínica de las crisis, para que sean mejor toleradas desde el punto de vista funcional. El principio de esta cirugía es limitar la extensión de la descarga epiléptica seccionando las vías de propagación. Mencionaremos principalmente la callosotomía, parcial o total, que tiende a impedir la generalización de las descargas a través del cuerpo calloso. Están sobre todo diseñadas para tratamiento de epilepsias de origen bifrontal, pero han sido igualmente propuestas para ciertas formas de epilepsias genéticas.

4. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

4.1 Generalidades

El tratamiento de la epilepsia ha estado directamente relacionado con la evolución del pensamiento humano. Desde cuando se consideraba que la epilepsia era una posesión del demonio y por lo tanto el exorcismo era la cura, hasta el racionalismo de Hipócrates que ordenaba el tratamiento natural con cambios en la dieta y el sueño. En 1857 Locock reconocía la acción de sustancias específicas como los bromuros, óxido de zinc y belladona para el tratamiento de las crisis convulsivas. Los barbitúricos se descubrieron el día de santa Bárbara de 1864, de ahí su nombre. El primer barbitúrico sintetizado para el manejo de la epilepsia fue el fenobarbital (1912) entró al mercado como sedante e hipnótico y fue utilizado por Hauptmann en el tratamiento de pacientes con epilepsia con buenos resultados. (Medina, 2004) (figura 10).



La definición de antiepilépticos abarca un grupo de sustancias de diferente estructura química y diversos mecanismos de acción capaces de reducir o inhibir una crisis epiléptica en curso o bien de prevenir el advenimiento de otras. También se les conoce como anticonvulsivantes, por su capacidad de prevenir las convulsiones; sin embargo, puesto que no todas las formas de epilepsia se manifiestan clínicamente con convulsiones, este término es menos adecuado y el de antiepiléptico resulta más claro. (Mendoza, 2008)

Hasta 1990, se disponía de aproximadamente 16 antiepilépticos y 13 de ellos pueden organizarse en cinco grupos químicos muy similares: barbitúricos, hidantoínas, oxazolidinedionas, succinimidas y acetilureas. Estos grupos tienen en común una estructura de anillo heterocíclico similar, con diversos sustituyentes (figura 11). Para los fármacos de estructura básica, los sustituyentes en el anillo heterocíclico determinan la clase farmacológica. Muy pequeños cambios en la estructura pueden alterar significativamente el mecanismo de acción y las propiedades clínicas de un compuesto. Los fármacos restantes (cabamazepinas, benzodiazepinas y ácido valpróico) son estructuralmente distintos, al igual que los

compuestos más nuevos comercializados desde 1990 (vigabatrina, oxcarbazepina, pregabalina, lamotrigina, gabapentina, felbamato, tiagabina, topiramato, levetiracetam y zonisamida). (Katzung, 2007)

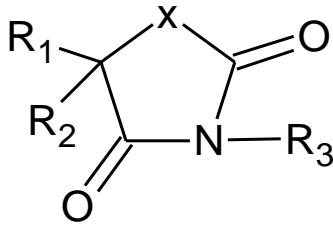


Fig. 11. Estructura de anillo heterocíclico de los anticonvulsivos. La "X" varía como sigue: derivados de la hidantoína, -N-; barbitúricos, -C-N-; oxazolidinedionas, -O-; succinimidas, -C-; acetilureas, -NH2- (N está conectado al C2). R1, R2 Y R3 varía dentro de cada subgrupo. (Katzung, 2007)

Los antiepilépticos pueden clasificarse en: (Epilepsia y antiepilépticos, 2012)

1. Antiepilépticos de primera generación:

Fenitoína, etosuximida, primidona, fenobarbital y benzodiazepinas.

2. Antiepilépticos de segunda generación:

Ácido valproico, carbamazepina y clonazepam

3. Antiepilépticos de tercera generación:

Felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, topiramato, oxcarbazepina, tiagabina, zonisamida y vigabatrina.

4. Otros antiepilépticos:

Acetazolamida, ACTH y corticoides, estiripentol, eterobarbo, fosfenitoína y remacemida.

Los antiepilépticos de segunda generación han ido sustituyendo a los de la primera ya que tienen una eficacia similar, mejor tolerabilidad y mejor perfil farmacocinético. En cuanto a las benzodiazepinas, su uso crónico está limitado por sus efectos secundarios y por el desarrollo de tolerancia. Los antiepilépticos de "tercera generación" se caracterizan por una buena tolerabilidad (aunque algunos dan lugar a reacciones idiosincrásicas indeseables) y porque tienen menos interacciones entre sí y con otros fármacos que los de primera generación, y algunos de ellos son eficaces frente a epilepsias resistentes a los clásicos. Se utilizan principalmente como fármacos coadyuvantes en casos resistentes, pero su papel como primera opción de tratamiento no se ha establecido todavía. (Florez, 1997)

4.2 Farmacocinética. (Katzung, 2007)

Los antiepilépticos muestran muchas propiedades farmacocinéticas similares, incluso aquellos cuyas propiedades estructurales y químicas son muy diversas debido a que la mayoría han sido escogidos para administración oral y todos deben afectar el sistema nervioso central (SNC). Aun cuando muchos de estos compuestos son solo escasamente solubles, la absorción suele ser buena ya que el 80 a 100% de la dosis llega a la circulación. La mayor parte de ellos se unen frecuentemente a las proteínas. Se excretan principalmente por mecanismos hepáticos, aunque tienen tasa bajas de extracción. Muchos se transforman en metabolitos activos que se excretan a través del hígado. Estos fármacos se distribuyen principalmente en el agua corporal total. La depuración plasmática es relativamente lenta; por tanto, muchos antiepilépticos se consideran de acción media a prolongada. Para casi todos, la vida media es mayor a 12 horas. La mayoría son potentes inductores de la actividad enzimática microsómica hepática.

4.3 Interacciones. (Epilepsia y antiepilépticos, 2012)

Tanto los de 1ª y 2ª generación son inductores enzimáticos, salvo valproato que es inhibidor; pueden interactuar con la cimetidina, amiodarona, fluconazol, terfenadina, aztemizol y se ha observado que inhiben las enzimas y pueden dar toxicidad con fenitoína.

4.4 Efectos adversos.

1ª generación: Somnolencia (todos); náuseas, vómitos, anorexia, hiperplasia gingival (fenitoína y etosuximida); nistagmo, ataxia, confusión, alucinaciones (fenitoína); erupciones en la piel (todos); lupus eritematoso sistémico (fenitoína y etosuximida); hepatotoxicidad (fenitoína); discrasias hemáticas (fenitoína, etosuximida y fenobarbital) y osteomielacia (fenitoína y fenobarbital).

2ª generación: Náuseas, vómitos, mareos, visión borrosa, diplopía, somnolencia y sedación (más frecuentes en ácido Valproico y carbamazepinas); diplopía, vértigo, incoordinación, SIADH, hiponatremia (carbamazepinas); erupciones en la piel (todos); hepatotoxicidad (ácido Valproico); y discrasias hemáticas, eosinofilia (carbamazepinas).

3ª generación: Náuseas, vómitos, mareos, visión borrosa, diplopía (más frecuente con lamotrigina); somnolencia y sedación (gabapentina y vigabatrina); confusión (vigabatrina); reacciones cutáneas graves (todos); aplasia medular (felbamato).

4.5 Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos. (Browne, 2009)

Los fármacos antiepilépticos comercializados actúan mediante diversas combinaciones de mecanismos.

1. Bloqueo de canales de sodio:

Algunos fármacos antiepilépticos estabilizan la forma inactiva de los canales de sodio, y evitan así su vuelta al estado activo. Esto, a su vez, impide la descarga repetitiva sostenida del axón. Fármacos como fenitoína, carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina, valproato y zonisamida han demostrado una acción atenuante sobre los canales de sodio regulados por el voltaje en una forma dependiente de uso (ver figura 12).

2. Acciones sobre el receptor de ácido γ - amino butírico (GABA)_A

Algunos fármacos antiepilépticos como barbitúricos y benzodiazepinas al unirse al receptor GABA_A en su sitio de reconocimiento producen como respuesta biológica una disminución en la frecuencia del potencial de acción, los primeros en forma directa y las segundas en forma indirecta; mientras que fármacos como gabapentina, vigabatrina y valproato aumentan la síntesis y el metabolismo del GABA (figuras 12 y 14).

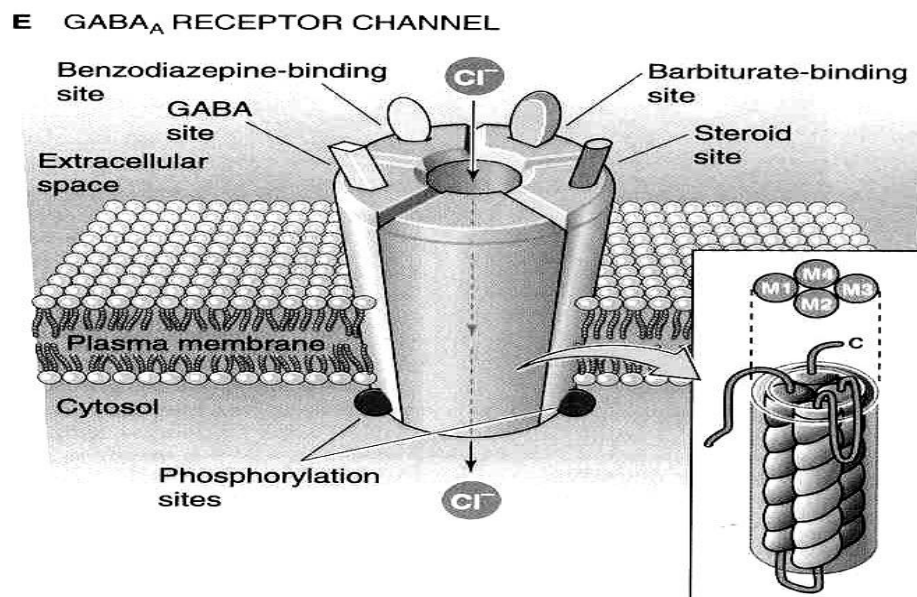


Figura 12. La ilustración muestra el receptor canal así como los sitios de unión a los fármacos antiepilépticos. (Receptores sinápticos, 2012)

3. Reducción de los flujos de calcio sensibles al voltaje por bloqueo de canales de calcio

Los fármacos antiepilépticos como la etosuximida y valproato (figura 13) inhiben principalmente canales de calcio de tipo T y son utilizados específicamente en crisis de ausencia; la explicación para ello se relaciona en que este fármaco al unirse a los canales de calcio tipo T que son de bajo voltaje, se inactivan rápidamente e impidan que los iones calcio que tienen carga eléctrica positiva pasen al interior de la célula y por lo tanto hace que la membrana celular este menos polarizada, el resultado final es que este fármaco actúe como marcapaso de la actividad cerebral rítmica normal, especialmente en el tálamo; esto se observo en el EEG, al modular el ritmo en la actividad neuronal de tres puntas-onda por segundo, aunque solo se vio en las crisis de ausencia.

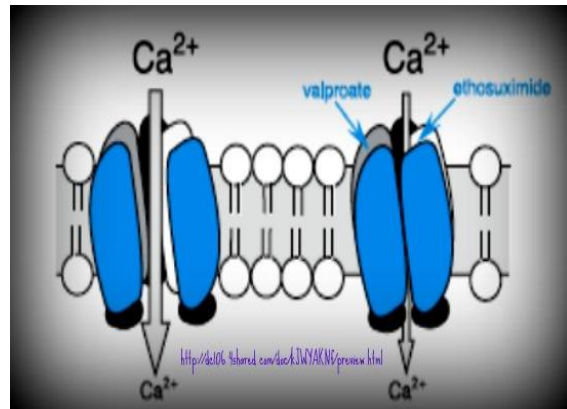


Fig. 13. Mecanismo de acción de etosuximida y valproato

Existen otros fármacos antiepilépticos como la gabapentina, la pregabalina, el levetiracetam, la lamotrigina, el fenobarbital, el felbamato y el topiramato que actúan sobre canales de calcio de tipo L,N,P,R, y Q, éstos son activados por voltajes altos; así por ejemplo: los dos primeros se unen a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales P/Q regulados por el voltaje dando como resultado la disminución del flujo de calcio en el terminal axónico debido a una reducción en la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P (figura 14).

4. Antagonistas del receptor de glutamato.

Fármacos antiepilépticos actúan por antagonismo de uno o más tipos del receptor a glutamato; por ejemplo: el felbamato tiene una acción doble, ya que bloquea al receptor NMDA (receptor canal de sodio), pero además aumenta el efecto GABAérgico a través del receptor GABA_B. Además se ha comprobado que el topiramato atenúa los flujos de los receptores AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato) y kainato; finalmente el resultado de esta interacción es la reducción en la excitabilidad neuronal (figura 14).

5. Otros mecanismos de acción

Los fármacos antiepilépticos como se ha visto anteriormente tienen más de un mecanismo de acción (tabla 1) y esto se sigue conservando aún en los fármacos

más recientes, un ejemplo es el levetiracetam, el cual bloquea los canales de calcio tipo N y puede invertir la acción de los moduladores alostéricos Zinc y β -carbolinas sobre los flujos neuronales dependientes de GABA y Glicina, además el fármaco se une a una proteína sináptica (SV2), y no está claro que acción se produce, es decir si existe una disminución de la excitabilidad o un aumento de la inhibición. Por otro lado fármacos como la lamotrigina y la gabapentina, además de actuar sobre canales de sodio la primera, y en GABA la segunda, se ha encontrado actualmente otra diana para éstos y esta es el canal H, el cual tiene una alta permeabilidad al potasio y tiende a estabilizar el potencial de membrana entorno al potencial de reposo frente a estímulos tanto de hiperpolarización como de despolarización.

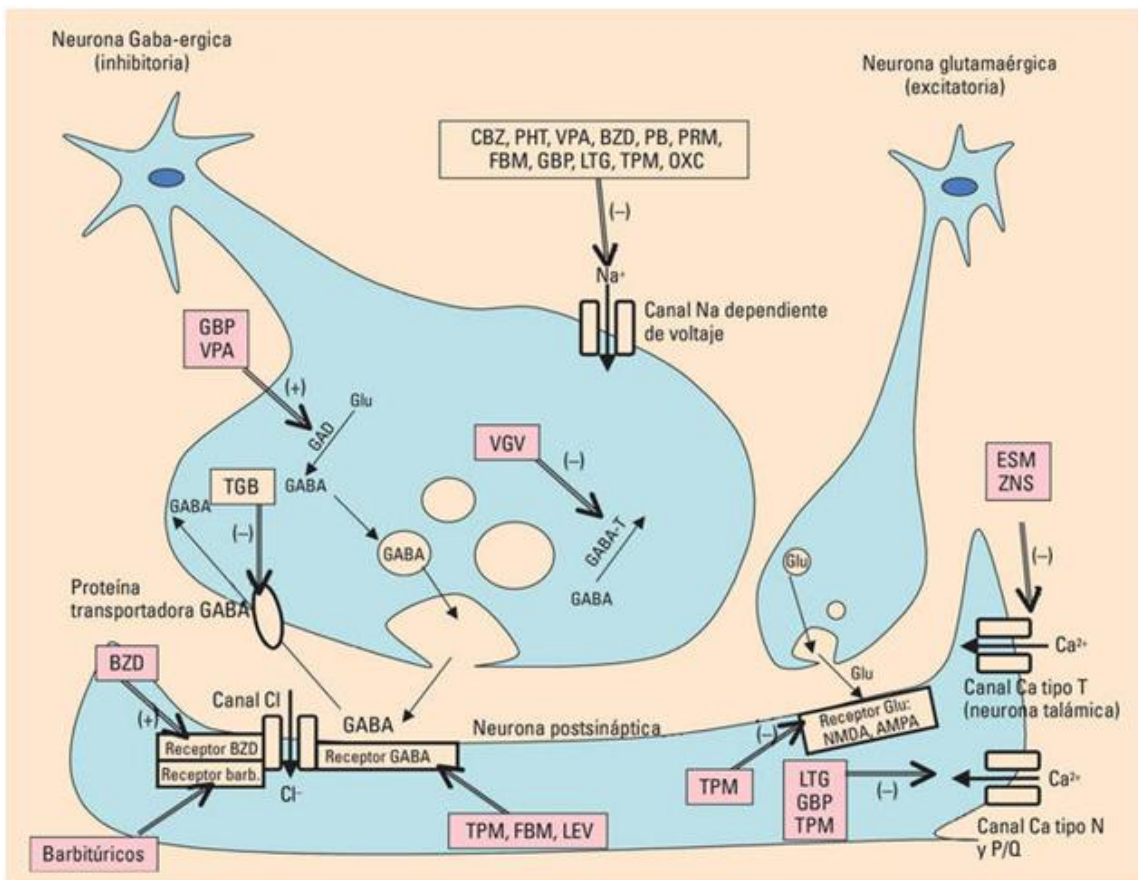


Fig. 14. En ella se muestran los diferentes sitios y mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos: Gabapentina (GBP), Valproato (VPA), Felbamato (FBM), Topiramato (TPM), Lamotrigina (LTG), Levetiracetam (LEV), Zonisamida (ZNS), Benzodiazepinas (BZD), Vigabatrina (VG), Carbamazepina (CBZ), Fenitoína (PHT), Oxcarbamacepina (OXC), Fenobarbital (PB), Primidona (PRM).

Mecanismo	Primera generación						Segunda generación								
	BZD	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
Inhibición de canales de sodio	+*	++	±?	+*	++	+?	±?		++	++			+		+
Inhibición de canales de calcio L		+											+		
Inhibición de canales de calcio N y P/Q	+*			+*	+?		++	±?	+	+	++				+
Inhibición de canales de calcio T talámicos			++			±?									++
Activación de canales de potasio		±?	±?							+			+		
Inhibición de corrientes I _h							+		+						
Facilitación gabérgica:															
• Aumento de la síntesis						+	+								
• Aumento de la liberación						+*	+								+?
• Inhibición de la recaptación							+					++		+	
• Inhibición de la GABA-transaminasa							+							++	
• Agonismo receptor GABA _A	++			++	+?			±					+		
• Agonismo receptor GABA _B							+								+?
Inhibición glutamérgica:															
• Inhibición de la liberación		+		+	+?	+	+		+	+	+			+	+?
• Antagonismo receptor NMDA									±?						
• Antagonismo receptores AMPA				+											
• Antagonismo receptores KA													+		
Inhibición de la liberación de aspártico						+									
Fijación a SV2A								++							
Inhibición de la anhidrasa carbónica													±		±

++: Efecto principal; +: Efecto secundario; ±: efecto ligero; ?: Efecto dudoso; *A: altas concentraciones.

TABLA 1. RESUMEN DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS. En esta tabla se tienen todos los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos y se puede observar que casi todos ellos tienen más de uno, por ejemplo las benzodiazepinas (BZD) además actúan sobre el receptor GABA, también actúa sobre canales de sodio y calcio tipo N y P/Q. (Sen Grupo de epilepsia, 2012)

5. TRATAMIENTO DE LA MEDICINA TRADICIONAL PARA LA EPILEPSIA.

El estudio de la herbolaria medicinal y su conocimiento ancestral deben ser objeto de curiosidad científica por parte de los profesionistas de las ciencias de la salud a fin de proporcionar formas alternativas de mitigar malestares y de resolver problemas de salud que a todos afligen. Sabemos que el ser humano ha hecho uso práctico de plantas para alimentarse y curarse, desde tiempos remotos. Es bien sabido que los tallos, hojas, flores, semillas, raíces o frutos no pierden sus propiedades y fuerza medicinal al secarse, siguiendo inalterables hasta aproximadamente un año después de la cosecha. (Madaleno, 2007)

Aunque el uso de hierbas con fines terapéuticos está asociado (y lo estuvo durante muchos siglos) a ritos mágicos y religiosos, y su carácter curativo se le atribuyo a las fuerzas divinas, hay que resaltar que esta utilización estaba basada, por encima de todo, en un buen conocimiento de la planta, adquirido empíricamente y transmitido de padres a hijos a través de muchas generaciones. (Sagrera, 1988)

Los primeros habitantes de América utilizaban sustancias provenientes de plantas cuya acción conocían como sedantes para el tratamiento de diversas afecciones de la excitabilidad del sistema nervioso central, tal es el caso de la valeriana, el toronjil, la atropina, la coca o el curare entre otras. (Mendoza, 2004)

Los mayas distinguían la pérdida súbita y pasajera del sentido y del movimiento (zaccimil, zatalol), característico de la epilepsia, y problemas cardíacos denominados Chibil y Tzemil respectivamente. Las hemiplejías y accidentes vasculares eran conocidas (Chich en Maya) y las convulsiones para los antiguos pobladores de México eran sagradas "citamtamcaz" o "Cancha pahal". Según los peruanos era la epilepsia la enfermedad que se asemeja a la muerte "urmaschiscam".

Los aztecas relacionaban la epilepsia con la religión y la magia. El médico-curandero desempeñaba un papel importante recurriendo a métodos de adivinación para encontrar la solución. La epilepsia era denominada tubtubik' al, siendo una enfermedad temible, incurable y resultado de los espíritus del mal sobre los del bien. El individuo que sufría crisis epilépticas era considerado brujo. (Scribd, 2012)

En la cultura popular también es reconocida la epilepsia con el nombre de "ataques" este término también tiene algunos, sinónimos, como: insulto, són, mal de luna, y en Lengua Indígena: Tojolobal washtupeik'e. Tzotzil tupik'. (medicina tradicional mexicana, 2012)

En México existe una amplia variedad de especies vegetales psicoactivas, en hierbas que “devuelven el espíritu”, curan el “susto” y sedan los “nervios” (Libberadictus, 2012); de éstas, algunas de ellas han sido recomendadas y empleadas para el tratamiento de la epilepsia, como por ejemplo: *Passiflora incarnata* (pasiflora), *Matricaria chamomilla* (manzanilla), *Valeriana mexicana* (valeriana), *Tilia mexicana* (flor de tila), *Chiranthodendron pentadactylon* (flor de manita), *Foeniculum vulgare* (hinojo), *Citrus aurantium* (Naranja agria), *Mirabilis jalapa L.* (Maravilla), *Erythrina americana* (Colorín), *Ruta chalepensis L.* (Ruda), *Porophyllum macrocephallum* (papaloquelite), *Tagetes micrantha* (Anisillo), y el *Dracocephalum moldavica L.*, *Agastache mexicana ssp mexicana* y *xolocotziana* (toronjiles). (medicina tradicional mexicana, 2012)



A partir de este conocimiento ancestral y transmitido de generación en generación, en la actualidad se han desarrollado diversos productos dispuestos ya para su comercialización (figura 15); sin embargo a muchos de estos preparados no se les ha sustentado científicamente su posible eficacia. 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; Reyes; Herrera; y Lozoya,(2004)]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; López; Aguilar R.; y Aguilar C., 2008).

6. DESCRIPCIÓN DE LAS PLANTAS MEDICINALES Y DEL FÁRMACO UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.

Los toronjiles son plantas herbáceas que crecen en los bosques de pino-encino y en los huertos familiares de las personas que los cultivan. Son de uso frecuente dentro de la tradición mexicana, tanto de manera ornamental como medicinal (Santillán; López; Aguilar R.; y Aguilar C., 2008); este último uso ha sido popular hasta nuestros días por su efecto relajante, calmante y sedante; actúan directamente en el sistema nervioso central, alivian el insomnio durante la noche y de día mantienen a la mente en estado de alerta, están indicados popularmente en problemas de ansiedad y nerviosismo. (Guía del consumidor naturista, 2012)

El género *Agastache* (Lamiaceae) consiste en cerca de 20 especies distribuidas en Asia y Norte América, 12 de éstas son endémicas para México.

La *Agastache mexicana* ha sido dividida en dos subespecies: *A. mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp. *mexicana*, y *A. mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp. *Xolocotziana*. En la medicina tradicional se conocen como “toronjil morado” y “toronjil blanco”, respectivamente. La infusión de ambas plantas, junto con *Dracocephalum moldavica* L., también conocido como “toronjil azul”, conforman el complejo de plantas medicinales nombrado “los tres toronjiles”, los cuales son comúnmente usados para el tratamiento de varias enfermedades gastrointestinales, nerviosas y cardiovasculares. (Estrada, Aguirre, García, Soto, Linares, Bye, Heinze y Martínez, 2003)

6.1 *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado o rojo) [Figura 16]

Es una planta herbácea perenne, de olor agradable, el tallo de esta planta es recto, anguloso y simple (Jardín de la salud plantas medicinales, 2012). Las hojas están dispuestas frente a frente, son de color verde, peciolado y ovado, de 2 cm a 8 cm de largo por 2 cm a 4 cm de ancho, ápice agudo, borde acrenado-serrado, base cuneada o redondeada, pubescente en ambas caras (Secretaría de Salud, 2001). 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. (Jardín de la salud plantas medicinales, 2012). Posee un aroma especiado, débil a limón. Su sabor es agradable. (Secretaría de Salud, 2001)

Es originaria de México y se le encuentra con poca frecuencia en forma silvestre creciendo en caminos (ruderal), pastizales, bosques de encino (*Quercus*) y coníferas, selva baja caducifolia. En Tlaxcala se le encuentra únicamente en huertos familiares en muchas comunidades de la entidad. (Jardín de la salud plantas medicinales, 2012)

Sus nombres en náhuatl son Tlalahuéhuatl, tlalámatl. También se le conoce como toronjil rojo. De esta planta las partes utilizadas son sus raíces, tallos, hojas y flores. (Hieronimi, 2010)

El toronjil se reproduce por guía y se desarrolla bien en lugares soleados no demasiado húmedos. Cuando no tiene agua se seca y espera mejores tiempos para retoñar. Se puede sembrar directamente en el terreno definitivo en primavera o en verano.



HERBARIO IZTA FLORA ÚTIL DE MEXICO FES-IZTACALA	
Nº REG. 2019	FAM.: LAMIACEAE
N.C.: <i>Agastache mexicana</i> (Kunth) Lint & Epling	
N.P.: "Toronjil morado"	
EDO. Distrito Federal	MPIO.
LOC.: Mercado Sonora	
TIPO DE VEG.:	
COORD. 19°25'20.93" N y 99°07'35.35" O	ALT.: 2231 m.s.n.m
OBS.: Tesis QFB, FES-C "Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto hidroalcohólico de los tres toronjiles (blanco, azul y morado)"	
COL. Judith Adriana Rivas Falcón y Juan Carlos Chavarría Ramírez	
Nº DE COL: s.n	FECHA: 20 / Junio / 2011
DET.: Patricia Jáquez Ríos	
USOS: Medicinal (Ansiolítico y posible anticonvulsivo).	

Fig. 16 *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling (toronjil morado). Espécimen utilizado en la presente investigación e identificado en la FES – I. Foto: Chavarría J.C. y Rivas J.A.

Diversas investigaciones han dilucidado la composición fitoquímica de dicha planta, dichos componentes han sido aislados en su aceite esencial, extractos polares y no polares. Entre el gran número de componentes se encuentran sustancias como: limoneno, linalool, metilchavicol, 5-hidroxi-7,4' dimetoxi flavona, salvigenina, acacetina y ácido ursólico por mencionar algunos. (Estrada, Aguirre, García, Soto, Linares, Bye, Heinze y Martínez, 2003) (Ver tabla 2).

6.2 *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp. *xolocotzi* (toronjil blanco) [Figura 17]

Es una planta muy similar a la subespecie *mexicana*. Sus hojas son de lámina entera de forma ovado-lanceolada con 4.6 - 6.2 cm de largo y 1.7 - 3cm de ancho. Ápice atenuado y base redondeada, margen dentado -serrado con un ángulo apical agudo. Textura cartácea y glándulas presentes en toda la lámina. El tallo es cuadrangular en sección transversal. La cutícula es lisa pero en los ángulos se observa crenada. Su florescencia posee las mismas características que la subespecie *mexicana*, solo difiere en su coloración, ya que ésta es blanca.

Esta planta se desarrolla desde los 1, 000 hasta los 2, 800 metros sobre el nivel del mar. Crece en climas templados con temperaturas medias anuales de 12 a 25 °C. Su precipitación mínima media anual es de 500 mm. (Santillán; López; Aguilar R.; y Aguilar C., 2008).

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 su olor agradable a limón, el cual desprende en verano debido a sus flores (Hieronimi, 2006).



HERBARIUM IZTA FLORA ÚTIL DE MEXICO FES-C		
Nº REG. 2020	FAM: LAMIACEAE	
N.C.: <i>Agastache mexicana</i> (Kunth)		
ssp. <i>xolocotzi</i> Lint & Epling		
N.P.: "Toronjil blanco"		
EDO: Distrito Federal	MPIO.	
LOC.: Mercado Sonora		
TIPO DE VEG.:		
COORD. 19°25'20.93" N y 99°07'35.35" O	ALT.:	2231 m.s.n.m
OBS.: Tesis QFB, FES-C "Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto hidroalcohólico de los tres toronjiles (blanco, azul y morado)"		
COL. Judith Adriana Rivas Falcón y Juan Carlos Chavarría Ramírez		
Nº DE COL.: s n	FECHA:	20 / Junio / 2011
DET.: Patricia Jáquez Ríos		
USOS: Medicinal (Ansiolítico y posible anticonvulsivo).		

Fig. 17 *Agastache mexicana*(Kunth) Lint &Epling ssp. *xolocotzi* (toronjil blanco). Especimen utilizado en la presente investigación e identificado en la FES – I. Foto: Chavarría J.C. y Rivas J.A.

La composición química del toronjil blanco es la siguiente: limoneno, mentona, isopulegol, pulegona, 5-hidroxi-7,4' dimetoxi flavona, salvigenina y acacetina, entre otros. (Estrada, Aguirre, García, Soto, Linares, Bye, Heinze y Martínez, 2003) (Ver tabla 2)

6.3 *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul) [Figura18]

Es una planta anual, aromática, con tallos erectos de 15 – 30 cm de alto, usualmente ramificada desde cerca de la base. Sus tallos son vellosos. Las hojas son alrededor de 1.2-2.5 cm de largo, 0.7-1.5 cm de ancho, oblongo-ovadas,

dentadas. Ambas superficies tienen indumento eglandular. Las flores aparecen a una distancia de 6 verticilos cada una. Las brácteas son oblongas, con aristas largas. Los pétalos son de 2-5 mm, aplanados. Las flores son de unos 2 cm de largo, azul violeta brillante, peluda externamente. Las semillas son de 2,5 x 1,2 mm rectangulares, color marrón, ápice truncado, con una prominente cicatriz en forma de V. Es originaria de zonas templadas de Asia, ampliamente naturalizada en Europa. Se cultiva en la India por sus aceites esenciales. Florece entre julio y septiembre. (Flower of India, 2012)

En México se ubica en todas las zonas cálidas y templadas como el Distrito Federal, Estado de México, Hidalgo, Morelos, Puebla, Querétaro y Tlaxcala. 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. (LiberAddictus, 2012)



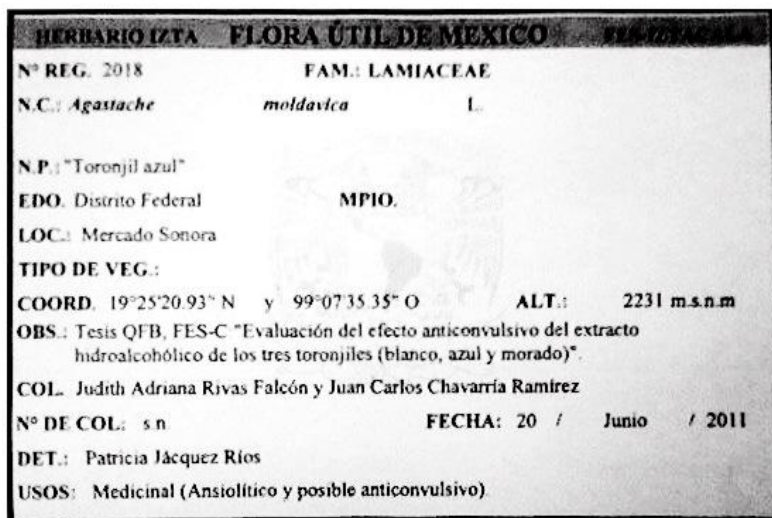
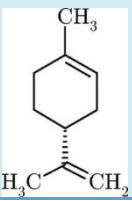
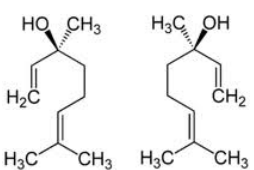
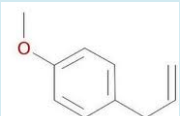
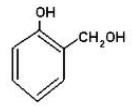
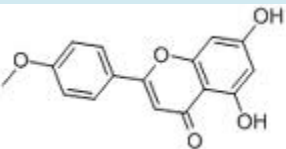
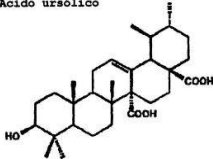
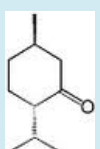
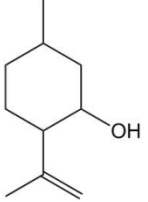


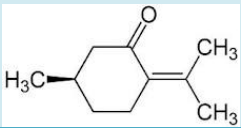
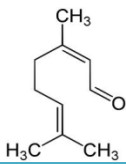
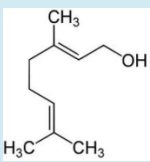
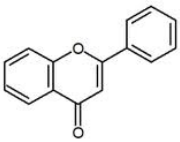
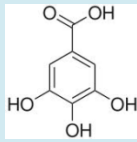
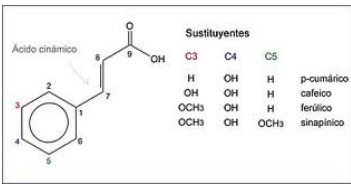
Fig. 18. *Dracocephalum moldavica* L. (toronjil azul) Espécimen utilizado en la presente investigación e identificado en la FES – I. Foto: Chavarría J.C. y Rivas J.A.

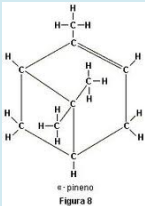
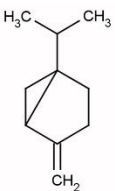
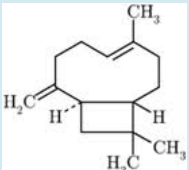
Dentro de su composición química podemos encontrar terpenoides, la mayoría de sus constituyentes son los isómeros citrales como el neral y el geraniol, podemos encontrar también flavonoides, taninos y ácidos carboxílicos e hidroxicinámicos (Popova; Nikitina; y Markova, 2008); y en menor proporción α y β -pineno, sabineno, limoneno, linalool, cariofileno. (Eman; Azza; y Omer, 2010) (Ver tabla 2)

TABLA 2. Principales metabolitos encontrados en los “tres toronjiles” y sus actividades farmacológicas:

Metabolitos	M	B	A	Actividad farmacológica
<p>Limoneno</p> 	+	+	+	Anticancerígeno [Drago; López y Sainz, (2006)], antibacterial, antiespasmódico y expectorante. [Botanical-online, (2012)]
<p>Linalool</p> 	+		+	Antihistamínico, anticancerígeno, antiespasmódico, hipnótico, anticonvulsivo [Botanical-online, (2012)], anticolinérgico, antioxidante y sedativo. [Perry; Bollen; Perry; y Ballard, (2003)]

<p>MetilChavicol</p> 	+			Antiséptico, antifúngico. [Botanical-online, (2012)]
<p>Salvigenina</p>  <p>Salvigenina (Alkohol salicylowy)</p>	+	+		Vaso-relajante [PubMed.gov, (2012)], antiinflamatorio [Perry; Bollen; Perry; y Ballard, (2003)], antimicrobiano y antifúngico. [Seyyed; Asie; Farzad; Mahdi; y Muhammad, (2009)]
<p>Acacetina</p> 	+	+		Antioxidante, antiinflamatorio y antiespasmódico [Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, (2012)]. Antimicrobiano [Botanical-online, (2012)]
<p>Ácido ursólico</p>  <p>Ácido ursólico</p>	+			Antiinflamatorio, antitumoral y antifúngico [Phytochemicals, (2012)], hepatoprotector, antiulceroso, antihiperlipidémico, antiviral. [UrsolicAcid, (2012)]
<p>Mentona</p> 		+		Anticonvulsivante [PubMed.gov, (2012)], antineoplásico, anticonceptivo, antiviral. [Krishan; Pandeya; Singh; Gupta; Prashant; Anurag; y Gautam, (2009)]
<p>Isopulegol</p> 		+		Anticonvulsivo, antioxidante [Silva; Silva; de Aquino; Moura; de Sousa; de Lavor; de Vasconcelos; Macêdo; de Sousa; Vasconcelos, de Sousel, (2009)], gastroprotector [PubMed.gov, (2012)]

<p>Pulegona</p> 		+	<p>Antihistamínico, analgésico, depresor del SNC. [PubMed.gov, (2012)]</p>
<p>Neral</p> 			<p>Antimicrobiano [Buket; Hasan; Selcuk; Mustafa; Demir y Ethem, (2012)]</p>
<p>Geraniol</p> 			<p>Anticancerígeno, expectorante, antiséptico, antimelanómico, antiespasmódico [Botanical-online, (2012)], antiinflamatorio o estrogénico y anticolinérgico. [Perry; Bollen; Perry; y Ballard, (2003)]</p>
<p>Flavonoides</p> 	+	+	<p>Antioxidantes, antiinflamatorios, antiagregantes, antihemorrágicas, vasodilatadores, antineoplásicos, antivirales, antibacterianos, antialérgicos y hepatoprotectores. [Álvarez; y Orallo, (2003)]</p>
<p>Taninos</p> 			<p>Antimicrobiano, antiviral, supresor de crecimiento, depresor del S.N.C., hipoglucémico, anticonceptivo. [Answer..com, (2012)]</p>
<p>Ácidos hidroxicinámicos</p> 			<p>Antioxidantes, antígenotóxico [Ferguson; Zhu; y Harris, (2005)]</p>

<p>α y β-pineno</p>  <p><small>α-pineno Figura 8</small></p>			<p>+ Antibacterial, antiinflamatorio, antiespasmódico [Botanical-online, (2012)], expectorante, anticancerígeno y antioxidante. [PubMed.gov, (2012)]</p>
<p>Sabineno</p> 			<p>+ Antifúngico, antimicrobiano [PubMed.gov, (2012)]</p>
<p>Cariofileno</p> 			<p>+ Antiinflamatorio [PatentesOnline.cl, (2012)]</p>
<p>Toronjil morado = M Toronjil blanco=B Toronjil azul=A</p>			

6.4 Clonazepam (Kriadex*) (Thomson-PLM®, 2006)

Forma farmacéutica y formulación: (Figura 19)



Cada ml de Solución Oral contiene:
 Clonazepam.....2.5 mg
 Vehículo, c.b.p. 1 ml
 1 ml es equivalente a 25 gotas, 1 gota = 0.1 mg

Fig 19. Kriadex* (Clonazepam: 2.5 mg).
 Foto. Chavarría J.C. y Rivas J.A.

Es una benzodiazepina (figura 20) con un efecto antiepiléptico, y es el tratamiento de elección para la epilepsia infantil, así como en las crisis mioclónicas y las crisis de ausencia. Se usa en las encefalopatías epilépticas crónicas del niño, así como en las crisis focales y las crisis generalizadas del adulto. Hay una gran cantidad de evidencias de la eficacia y la seguridad de clonazepam (Kriadex*) en los trastornos de ansiedad en el adulto, pero todavía no hay estudios formales que demuestren beneficios similares en los niños con trastornos de ansiedad.

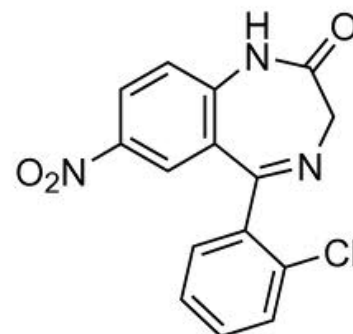


Fig. 20 Estructura química del clonazepam

6.4.1 Farmacocinética

Se absorbe bien desde el tubo digestivo. El inicio de la actividad está dentro de los primeros 20 a 40 minutos y la duración es de alrededor de 6 a 12 horas; las concentraciones plasmáticas terapéuticas son de 25 a 30 ng/ml. El pico de las concentraciones plasmáticas ocurre dentro de la 1ª a la 4ª hora con la dosificación oral.

El volumen de distribución (Vd) es aproximadamente de 1.8 a 4.4 l/kg y la vida media de eliminación es de 18.7 a 39 horas. Solo el 50% se enlaza a las proteínas plasmáticas y se distribuye en todos los tejidos corporales. Se biotransforma en el hígado por reducción a un derivado inactivo 7-amino y a metabolitos hidroxilados. Estos compuestos se eliminan conjugados con la orina y solo el 0.5 % se elimina como tal.

6.4.2 Farmacodinamia

Aumenta la potencia inhibitoria del GABA sobre el complejo receptor del tipo canal iónico (GABA_A) por unirse a éste de manera alostérica. La acción altamente específica sobre la subunidad 2 gamma del receptor GABA_A en el hombre determina la alta potencia y mayor eficacia de esta benzodiazepina (Figura 21). A dicha acción se le atribuyen las propiedades antiepiléptica, ansiolítica, hipnótica, relajante muscular y sedante.

El clonazepam (Kriadex*) posee propiedades anticonvulsivantes que se destacan sobre las propiedades ansiolíticas y

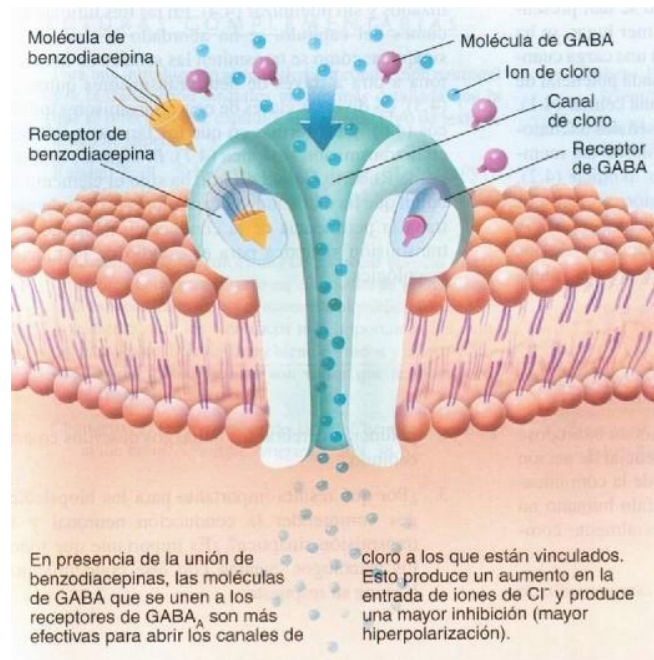


Fig. 21. Mecanismo de acción de benzodiazepinas.

miorrelajantes de otros derivados benzodiazepínicos. Estudios neurofisiológicos llevados a cabo en el hombre permiten suponer que inhibe selectivamente la actividad del foco epileptogénico e impide así la generalización de las convulsiones.

6.4.3 Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al clonazepam, miastenia grave, insuficiencia renal y hepática graves, glaucoma de ángulo abierto no tratado, glaucoma de ángulo cerrado. Se debe evitar la ingestión simultánea de alcohol, de depresores del SNC y de antiácidos. El uso concomitante del ácido valproico puede inducir crisis de ausencia. Es necesario suspender su administración ante cambios hematológicos o de función hepática.

Los estudios en humanos muestran riesgo para el feto. Este fármaco no debe tomarse por madres que estén amamantando.

6.4.4 Reacciones adversas.

A dosis elevadas pueden presentarse somnolencia, incoordinación muscular, ataxia, disartria, fatiga y letargo que tienden a desaparecer o bien son indicación para reducir la dosis. Exacerbación de las crisis epilépticas si se suspende súbitamente su administración. Estreñimiento, gastritis, náuseas, sed excesiva, leucopenia, trombocitopenia, hipocalcemia, depresión respiratoria, tromboflebitis, arritmias cardíacas, retención urinaria, aumento de la salivación, rinorrea.

En niños pequeños se pueden observar sialorrea e hipersecreción bronquial.

6.4.5 Interacciones.

Produce efectos depresivos adicionales en el SNC cuando se co-administra con otros medicamentos como psicotrópicos, antihistamínicos, barbitúricos, alcohol y otras drogas que por sí mismas produzcan depresión. Los barbitúricos y la hidantoína pueden acelerar el metabolismo de esta benzodiazepina.

6.4.6 Dosis y vía de administración

Oral: Hasta los 10 años de edad o menos de 30 kg de peso corporal se recomienda iniciar el tratamiento administrando de 0.01 a 0.03 mg/kg/día repartidos en dos o tres tomas, considerando que la dosis máxima no debe exceder de 0.05 mg/kg/día, se irá aumentando gradualmente la dosis en incrementos de 0.25 a 0.5 mg/día cada 3 a 7 días hasta el control de la crisis o la aparición de las reacciones adversas.

Para los niños de entre 10 y 16 años la dosis inicial es de 1.0 a 1.5 mg/día administrados en 2-3 dosis divididas, la dosis puede aumentarse en 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance la dosis individual necesaria (de 3-6 mg/día).

Las gotas nunca deben administrarse directamente a la boca. Deberán mezclarse con agua, té o jugo de frutas. (Thomson-PLM®, 2006)

Existe otra presentación de dicho fármaco (tabletas), la cual contiene 2 mg de clonazepam por tableta. Se ha recomendado que la dosis inicial para adultos no

debe exceder de 1.5 mg diarios y puede ser incrementada en 0.5 a 1 mg cada tercer día hasta que las crisis sean controladas con un mínimo efecto secundario, es importante tener en cuenta que la dosis de mantenimiento para adultos no debe exceder de 20 mg diarios. (Facmed, 2012)

6.4.7 Ventajas clínicas. (Thomson-PLM®, 2006)

Las mayores ventajas clínicas de esta benzodiazepina son su alta eficacia, rápido ataque de acción y baja toxicidad. Los efectos no deseados pueden ser prevenidos manteniendo las dosis mínimas (menores de 2 mg/día) y cursos cortos (idealmente 4 semanas como máximo) y con una selección cuidadosa de pacientes. Las prescripciones de largo plazo se requieren ocasionalmente para ciertos pacientes.

7. MODELOS EXPERIMENTALES UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE LA EPILEPSIA

Aunque aun hace falta recorrer mucho camino para comprender a la epilepsia, el conocimiento hasta hoy adquirido se debe a los modelos experimentales que son capaces de remedar el fenómeno epiléptico clínico y eléctricamente, estos modelos son esenciales en la investigación de los procesos fisiopatológicos de las crisis epilépticas y las diferentes epilepsias; éstos, generalmente, son utilizados para investigar fisiopatología neuronal, evaluar nuevas drogas potencialmente antiepilépticas e investigar los mecanismos básicos de la epilepsia humana por lo que a continuación de manera breve se exponen algunos modelos experimentales de la epilepsia:

- a) *Ácido kaínico*: Es un modelo experimental para inducir epilepsia de forma aguda o crónica, este modelo consiste en inyección intracerebral o parenteral de ácido kaínico, es utilizado esencialmente para investigar crisis focales que se originan en el sistema límbico.
- b) *Pilocarpina*: Este modelo es utilizado para provocar la epilepsia del lóbulo temporal, status epiléptico y para el estudio de los efectos a largo plazo de la Epileptogénesis crónica.
- c) *Bicucullina*: Induce estados epilépticos y se encuentra entre los primeros modelos experimentales en ser utilizados para valorar los cambios asociados con convulsiones mediante espectroscopía por resonancia magnética, sirve como modelo en epilepsia focal aguda.
- d) *Electrochoques*: Es un modelo de crisis provocada por electrochoques, inducen status epilépticos y se utiliza en la evaluación de nuevos fármacos potencialmente antiepilépticos.
- e) *Modelo kindling*: El kindling (encendido) es un fenómeno ampliamente documentado que ocurre principalmente en la amígdala e hipocampo. Este

conocimiento se utiliza para inducir modelos experimentales de crisis parciales crónicas y ha sido particularmente útil para desencadenar crisis límbicas en ratones y gatos. Kindling es el fenómeno de descargas cortas provocado por estímulos eléctricos subepilépticos periódicos que provocan crisis motoras de severidad progresiva, una vez que se ha establecido la labilidad para los estímulos habitualmente eléctricos, dura de por vida.

- f) *Penicilina*: La administración de penicilina directamente en la corteza cerebral induce crisis parciales agudas, este modelo ha sido ampliamente utilizado para estudiar cambios eléctricos tanto ictales como interictales, así como para conocer la susceptibilidad de varias áreas cerebrales a la epileptogénesis.
- g) *Hidróxido de aluminio*: Se aplica de forma local ya sea cortical o límbica y es uno de los modelos de epilepsia mejor estudiados en monos, este modelo provoca diferentes cambios histopatológicos ya que produce necrosis severa en el sitio de la inyección y una lesión granulomatosa.
- h) La administración enteral o parenteral de sustancias estimulantes del sistema nervioso central han sido desde siempre una alternativa en el establecimiento de modelos experimentales en el estudio de la epilepsia, como por ejemplo, la nicotina, estricnina, anfetaminas, cocaína y cafeína, entre otras, ésta última utilizada en el presente estudio.

Los modelos animales junto con la disponibilidad de tejido epiléptico humano resecado de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico, proveen de oportunidades para investigar los mecanismos de la epileptogénesis más confiables, que aun no se conocen a ciencia cierta, y que quizás en el futuro nos muestren las respuestas correctas y concretas al problema de más de 3000 años de duración que es la epilepsia. (Alonso; Bramasco; y Moreno, 2004)

7.1 Crisis epilépticas inducidas por cafeína

La administración de cafeína (1, 3, 7-trimetilxantina [Figura 22]), tiene efectos farmacológicos como, estimulante del sistema nervioso central, cardiotónico y diurético debido a que es un antagonista competitivo de los receptores de adenosina en el cerebro (figura 23)

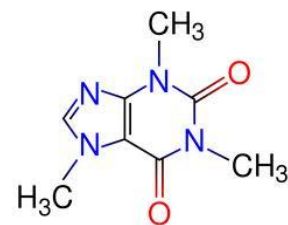


Fig. 22 Estructura química de la cafeína

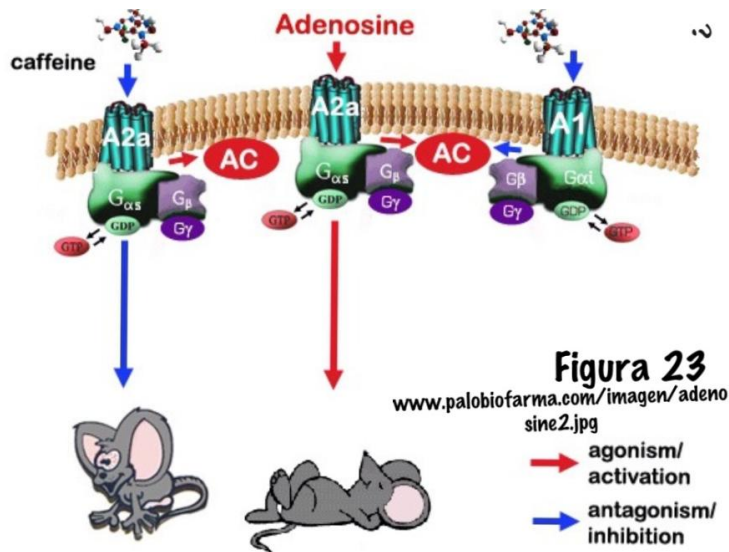


Fig. 23. Mecanismo de acción de la cafeína.

y puede modular la actividad de la adenilato ciclasa, alterando así los niveles de 3',5'-ciclomonofosfato adenosina (AMPc); inhibiendo la AMPc fosfodiesterasa y así conllevar a la acumulación de AMPc en el cerebro; también puede causar la liberación de catecolaminas cerebrales que a su vez estimulan los complejos receptores-adenilato ciclasa adrenérgicos e incrementar la síntesis de AMPc, (Seale, Johnson, Carney

y Rennert, 1984) todo esto produce un aumento en la actividad locomotora conforme aumenta la dosis en roedores. (Lau y Falk, 1994). También se sabe que interactúa con receptores benzodiazepínicos y antagoniza algunos efectos centrales del diazepam, por lo que la actividad convulsivante puede ser mediada por una interacción con los receptores benzodiazepínicos. (Chweh, Ulloque y Swinyard, 1985)

8. MÉTODO

8.1 Estandarización del modelo experimental

- 1.- Preparar 50 ml de una solución de cafeína al 1% (1g/100ml) de la siguiente manera: Pesar el equivalente a 0.5 g de benzoato de sodio y 0.5 g de cafeína en una balanza analítica y disolverlos en 50 ml de agua destilada.
- 2.- Pesar, marcar, sexar y distribuir por el método de curva culebra japonesa 30 ratones en 5 lotes de 6 individuos.
- 3.- Realizar la posología para administrar las siguientes dosis de cafeína a los distintos lotes:

LOTE	DOSIS (mg/kg)
1	50
2	110
3	120
4	150
5	175

Tabla 3: Distribución de lotes para las diferentes dosis de cafeína.

4.- Administrar vía oral con ayuda de una sonda el volumen calculado de solución de cafeína a cada ratón.

5.- Evaluar durante 1 hora el número y tipo de movimientos convulsivos que pueda presentar cada animal.

6.- Anotar los datos recabados por cada lote y realizar con dichos datos una curva dosis respuesta.

7.- A partir de la curva dosis respuesta obtenida, determinar la dosis efectiva 90 (DE90) de cafeína para provocar movimientos convulsivos.

8.2 Autenticación de las plantas medicinales utilizadas en el estudio

1.- Se utilizó la parte aérea (hojas, flores y tallo) de los toronjiles: morado, azul y blanco, como materia prima para la preparación de los diferentes extractos, adquirida en el Mercado Sonora ubicado en el Distrito Federal, en donde la vendedora refirió que dichas plantas provenían de Ozumba, Edo. de Méx. (junio del 2011).

2.- Se llevó a cabo la identificación de los especímenes en el herbario de la FES-I de la UNAM para asegurar la autenticidad de estas plantas medicinales adquiridas en el Mercado Sonora.

8.3 Obtención de los extractos hidroalcohólicos

1.- Se disminuyó el tamaño de la materia prima en un molino para granos y especias manual, y se determinó su peso en una balanza granataria.

2.- Se colocó en un equipo soxhlet la materia prima para someterla a una extracción con un litro de disolvente alcohol-agua 1:1 manteniendo la temperatura de ebullición (aproximadamente 110°C) durante 4 horas.

3.- Dichos extractos fueron concentrados en un Rotavapor Buchi R-205® a una temperatura de vapor de 34 a 42°C y 120 rpm hasta obtener un residuo semisólido.

- 4.- El producto final se colocó en cajas petri debidamente etiquetadas.
- 5.- Se determinó el rendimiento de la materia prima obteniendo el peso del producto final semisólido para cada toronjil.
- 6.- Los extractos fueron conservados en refrigeración a una temperatura de -20°C aproximadamente hasta el momento en que fue necesario utilizarlos.

8.4 Análisis fitoquímico preliminar (Barba, 1997)

Una muestra de los extractos hidroalcohólicos fue utilizada para el análisis fitoquímico preliminar:

8.4.1 Alcaloides

Una porción del residuo se disolvió en ácido clorhídrico diluido, se agitó y se filtró hasta que el filtrado fue completamente transparente. El filtrado se ensayó con los reactivos para alcaloides: Mayer, Dragendorff, Wagner, Hager y ácido silicotúngstico.

Nota: Una gota de reactivo, es suficiente para cada prueba.

8.4.2 Saponinas

Se disolvió en un tubo de ensaye una porción del residuo etanólico con agua caliente y se agitó vigorosamente por algunos minutos. Otra porción del residuo se ensayó con el reactivo de Rosenthaler: añadiendo al extracto una gota del reactivo y una gota de ácido sulfúrico concentrado.

8.4.3 Triterpenos

Se disolvió una porción del residuo con 1 ml de cloroformo y se agregó 1 ml de anhídrido acético dejándolo resbalar por las paredes del tubo, se dejó reposar en frío. Posteriormente se le añadieron 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado.

8.4.4 Taninos

Se disolvió con agua una porción del residuo, se filtró y se tomó una alícuota de 1 ml para la prueba con cloruro férrico.

8.4.5 Flavonoides

A un tubo con el extracto diluido se le agregó un trocito de viruta de magnesio amalgamado y se le agregaron unas gotas de ácido clorhídrico concentrado (R. de Shinoda). A otro tubo se le agregaron unas gotas de hidróxido de sodio diluido y se esperó a observar si había o no la presencia de color.

8.4.6 Glucósidos cianogénicos

Una tira de papel filtro impregnado con reactivo de Gringard se puso en la boca de un tubo que contenía una pequeña cantidad del extracto con unas gotas de cloroformo. Se calentó a 30-35°C y se procedió a ver la coloración que apareciera en el papel.

8.4.7 Azúcares

Se diluyó una porción del extracto (aproximadamente 50 ml con agua) y se filtró para ensayar con los reactivos siguientes:

Reactivo de Benedict: Se tomó 1 ml de la solución problema y se agregó 1 ml del reactivo de Benedict. Se prosiguió a añadir 2 ml de agua y a calentar la mezcla en baño maría, acompañándola con un blanco, anotando el tiempo de reducción o cambio de color.

Reactivo de Fehling: Se tomó una alícuota de 10 ml del extracto diluido y se añadieron 5 ml de la Solución "A" y 5 ml de la solución "B", calentando en baño maría haciendo también un blanco y anotando de igual forma tiempo de reducción.

8.4.8 Glucósidos cardiotónicos

Se disolvieron unos cuantos mg de la muestra con 0.3 ml de piridina. En seguida se añadió una gota de solución reciente de nitroprusiato de sodio al 100% en agua, y de 1 a 3 gotas de hidróxido de sodio 2N.

8.5 Preparación de suspensiones y soluciones utilizadas en el estudio

8.5.1 Solubilidad de los extractos hidroalcohólicos

Se pesaron aproximadamente exactos 50 mg de extracto semisólido en una balanza digital (Minidigitalscale CS5311120®), los cuales fueron colocados en un vaso de precipitados de 100 ml, al cual se le agregaron 50 ml de agua destilada medidos en un matraz aforado, se agitaron por un periodo de 5 minutos con una varilla de vidrio, posteriormente el contenido se pasó por un filtro de papel cuyo peso había sido determinado anteriormente, dicho papel filtro y se dejó secar a temperatura ambiente durante 3 días y se le determinó el peso nuevamente. Por diferencia de peso en el papel filtro se calculó la solubilidad de los extractos.

8.5.2 Preparación de las suspensiones de extractos

Toronjil blanco

- Para la suspensión de toronjil blanco se pesaron 850 mg del extracto semisólido en una balanza digital (Minidigitalscale CS5311120®) y fueron suspendidos en 50 ml de agua destilada en un vaso de precipitados, dicha suspensión fue vertida en un matraz aforado de 100 ml, se realizaron 3 lavados con 10 ml de agua destilada al vaso de precipitados, mismos que fueron agregados al matraz aforado, por último se completó el volumen para llevar al aforo marcado. La suspensión con una concentración de 8.5 mg de extracto semisólido/ml, fue conservada dentro de un frasco ámbar y en refrigeración hasta el momento de la administración.

Se realizaron dos suspensiones con diferentes concentraciones para los toronjiles rojo y azul:

Toronjil azul

- Para la primera suspensión de toronjil azul se pesaron 200 mg del extracto semisólido en una balanza digital (Minidigitalscale CS5311120®) y fueron suspendidos en 50 ml de agua destilada en un vaso de precipitados, dicha suspensión fue vertida en un matraz aforado de 100 ml, se realizaron 3 lavados con 10 ml de agua destilada al vaso de precipitados, mismos que fueron agregados al matraz aforado, por último se completó el volumen para llevar al aforo marcado. La suspensión con una concentración de 2.0 mg de extracto semisólido/ml, fue conservada dentro de un frasco ámbar y en refrigeración hasta el momento de la administración.
- En el caso de la segunda suspensión de toronjil azul se pesaron 192.2261 mg del extracto semisólido en una balanza digital (Minidigitalscale

CS5311120®) y fueron suspendidos en 30 ml de agua destilada en un vaso de precipitados, dicha suspensión fue vertida en un matraz aforado de 50 ml, se realizaron 3 lavados con 5 ml de agua destilada al vaso de precipitados, mismos que fueron agregados al matraz aforado, por último se completo el volumen para llevar al aforo marcado. La suspensión con una concentración de 3.8 mg de extracto semisólido/ml, fue conservada dentro de un frasco ámbar y en refrigeración hasta el momento de la administración.

Toronjil rojo

- Para la primera suspensión de toronjil rojo se pesaron 80 mg del extracto semisólido en una balanza digital (Minidigitalscale CS5311120®) y fueron suspendidos en 50 ml de agua destilada en un vaso de precipitados, dicha suspensión fue vertida en un matraz aforado de 100 ml, se realizaron 3 lavados con 10 ml de agua destilada al vaso de precipitados, mismos que fueron agregados al matraz aforado, por último se completo el volumen para llevar al aforo marcado. La suspensión con una concentración de 0.8 mg de extracto semisólido/ml, fue conservada dentro de un frasco ámbar y en refrigeración hasta el momento de la administración.
- En el caso de la segunda suspensión de toronjil rojo se pesaron 100 mg del extracto semisólido en una balanza digital (Minidigitalscale CS5311120®) y fueron suspendidos en 30 ml de agua destilada en un vaso de precipitados, dicha suspensión fue vertida en un matraz aforado de 50 ml, se realizaron 3 lavados con 5 ml de agua destilada al vaso de precipitados, mismos que fueron agregados al matraz aforado, por último se completo el volumen para llevar al aforo marcado. La suspensión con una concentración de 2.0 mg de extracto semisólido/ml, fue conservada dentro de un frasco ámbar y en refrigeración hasta el momento de la administración.

Mezcla de toronjiles

- Para la suspensión de la mezcla de toronjiles se pesaron 271.8 mg del extracto semisólido de toronjil blanco, 63.75 mg del extracto semisólido de toronjil azul y 25.05 mg del extracto semisólido de toronjil rojo, todo esto en una balanza digital (Minidigitalscale CS5311120®) y se colocaron en un vaso de precipitados con 50 ml de agua destilada, dicha suspensión fue vertida en un matraz aforado de 100 ml, se realizaron 3 lavados con 10 ml de agua destilada al vaso de precipitados, mismos que fueron agregados al matraz aforado, por último se completo el volumen para llevar al aforo marcado. La suspensión con una concentración de 2.718, 0.6375 y 0.2505

mg de extracto semisólido de toronjil blanco, toronjil azul y toronjil rojo respectivamente por cada ml de suspensión, fue conservada dentro de un frasco ámbar y en refrigeración hasta el momento de la administración.

8.5.3 Preparación de la solución de clonazepam

- Se tomaron 2 ml de clonazepam (Kriadex* 2.5 mg/ml) con una pipeta volumétrica y se llevaron a un aforo de 100 ml con agua destilada. De esta solución se tomó una alícuota de 10 ml con una pipeta volumétrica y se llevó a una marca de aforo de 100 ml con agua destilada, teniendo esta última solución una concentración de 0.005 mg de clonazepam/ml.

8.5.4 Preparación de la solución de cafeína

- Se prepararon 50 ml de una solución de cafeína al 1% (1g/100) pesando el equivalente a 0.5 g de benzoato de sodio y 0.5 g de cafeína en una balanza digital (Minidigitalscale CS5311120®) y se llevaron a un aforo de 50 ml de con agua destilada.

8.6 Evaluación del efecto anticonvulsivo de los tres toronjiles, su mezcla y el clonazepam

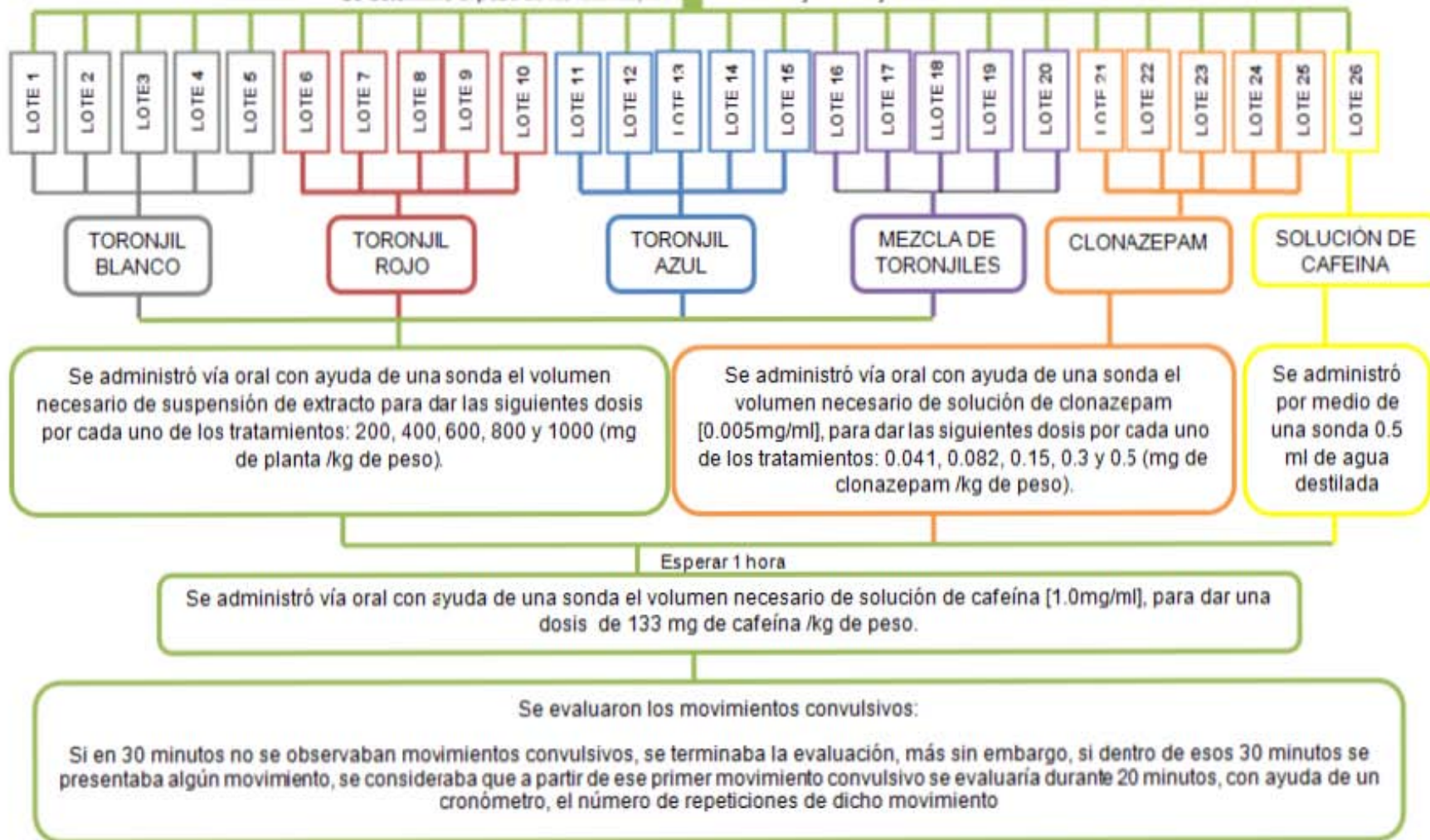
Se requirieron 156 ratones machos albinos de 25 – 40 g de peso de la cepa CD-1 proporcionados por el bioterio de la Facultad de Medicina UNAM; a los cuales se les determinó su peso en una balanza para animales OHAUS®, y se marcaron con ácido pícrico para posteriormente ser distribuidos por el método de “curva culebra japonesa” en 26 lotes de 6 individuos cada uno.

El procedimiento experimental se realizó de acuerdo al siguiente diagrama:

DIAGRAMA 3: PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA EVALUACION DEL EFECTO ANTICONVULSIVO DE LOS 3 TORONJILES SU MEZCLA Y EL CLONAZEPAM

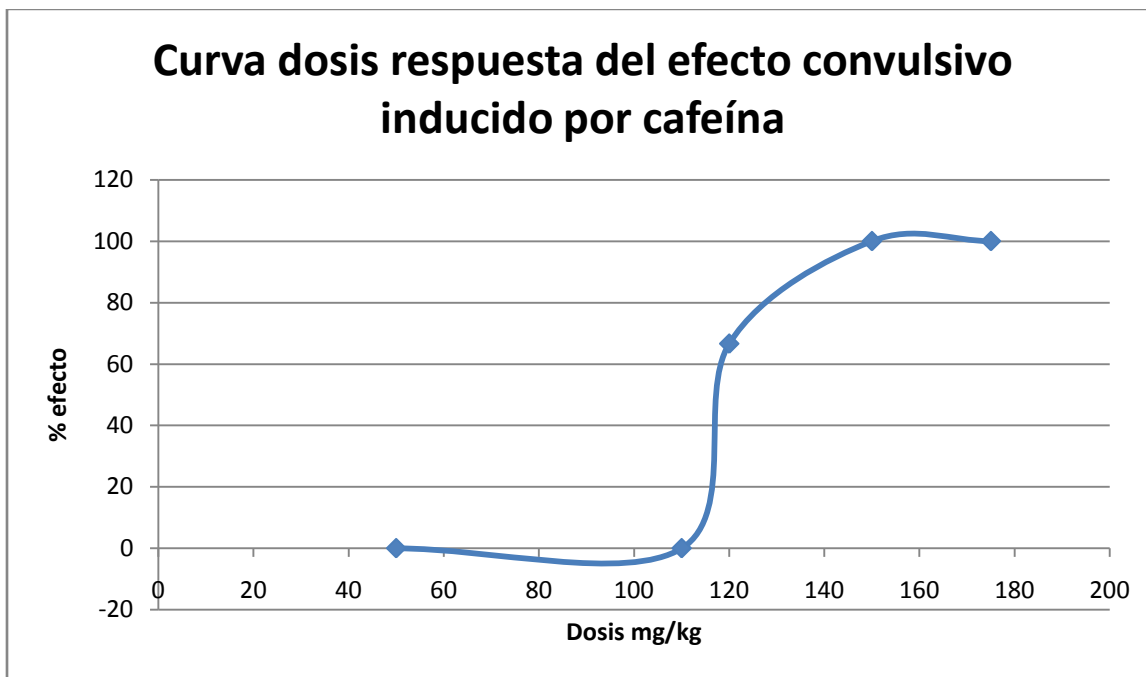
EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTICONVULSIVO DE LOS TRES TORONJILES, SU MEZCLA Y EL CLONAZEPAM.

Se determino el peso de los ratones, se marcaron y distribuyeron en 26 lotes de 5 animales c/u.



9.RESULTADOS.

9.1 Estandarización del modelo experimental.



Gráfica 1. En esta curva dosis respuesta de movimientos convulsivos inducidos por la administración vía oral de una solución de cafeína se observa que la dosis de 110 mg/kg es la DE50, sin embargo para el fin de esta práctica se utilizó DE90 que de 133 mg/kg.

Para fines prácticos del presente trabajo de experimentación se utilizó la DE90 establecida por medio de un gráfico en papel milimétrico para una mejor interpolación quedando en un valor de 133 mg/Kg de peso. (Figura 24)

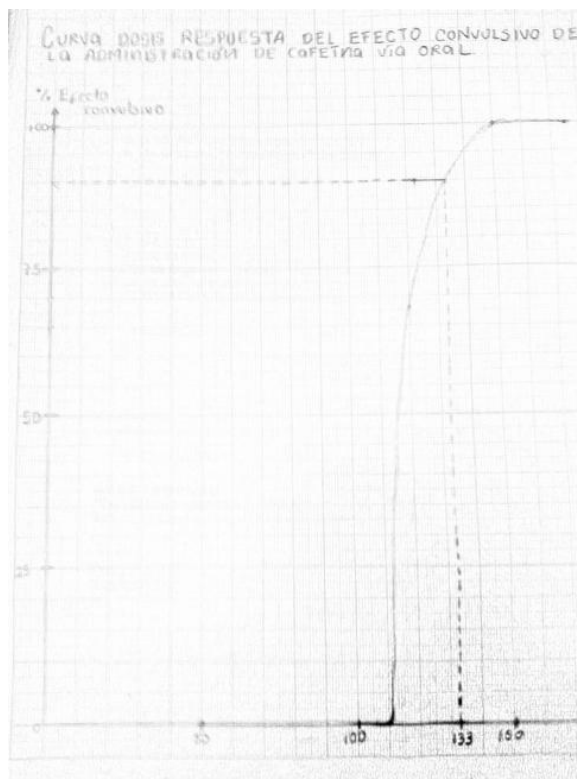


Fig. 24. Curva dosis respuesta del efecto convulsivo de la administración de cafeína vía oral en papel milimétrico. Foto: Chavarría J.C. y Rivas J.A.

9.2 Autenticación de las plantas medicinales utilizadas en el estudio.

Las plantas fueron identificadas en el herbario de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala por la Biol. Patricia Jácquez Ríos el 20 de junio del 2011. Quedando registradas de la siguiente manera:

Nombre común	Familia	Nombre científico	No. de registro
Toronjil rojo	LABIATAE/LAMIACEAE	<i>Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling</i>	2019 IZTA
Toronjil azul	LABIATAE/LAMIACEAE	<i>Dracocephalum moldavica L.</i>	2018 IZTA
Toronjil blanco	LABIATAE/LAMIACEAE	<i>Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling ssp. xolocotzi</i>	2020 IZTA

Tabla 4: Número de registro, nombre científico, y familia, de cada planta utilizada en el estudio.

9.3 Rendimiento de la materia prima y solubilidad de los extractos.

	Peso inicial de materia prima (g)	Peso extracto semisólido (g)	Rendimiento %
Toronjil rojo	197.6	9.9	5.01
Toronjil azul	141.5	13.6	9.61
Toronjil blanco	56.9	11.9	20.91

Tabla 5: Rendimiento de las plantas utilizadas en el estudio.

Extractos hidroalcohólicos	Solubilidad mg/ml de agua
Toronjil rojo	0.99978
Toronjil azul	0.99984
Toronjil blanco	0.9998

Tabla 6. Solubilidad de los extractos utilizados en el estudio.

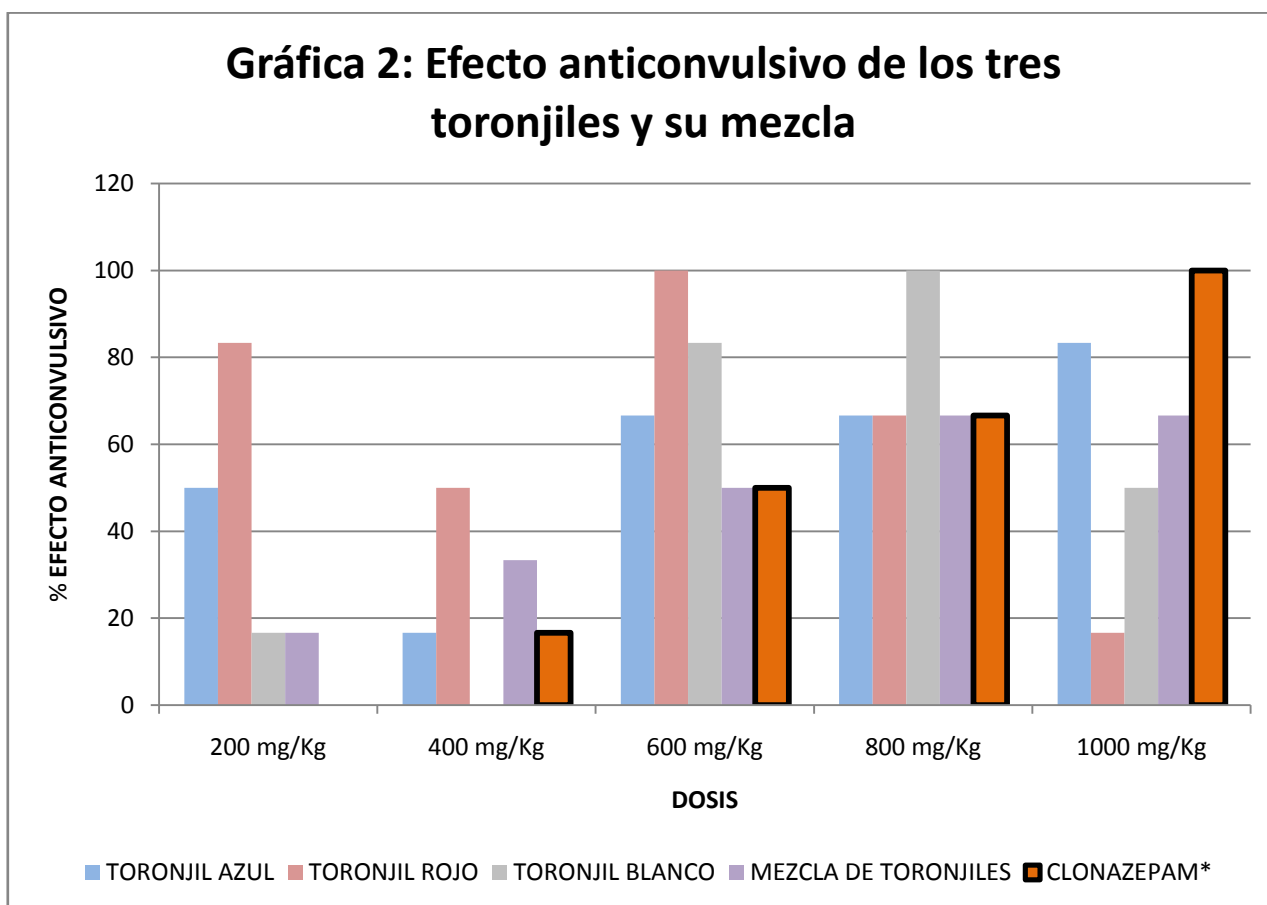
9.4 Análisis fitoquímico preliminar.

Prueba		Toronjil rojo	Toronjil azul	Toronjil blanco
Alcaloides	Hager	-	+	-
	Ac. Silicotungstico	+	-	-
	Mayer	-	-	-
	Wagner	-	-	-
	Dragendorff	-	-	+
Saponinas	Espuma	+	+	+

	Rosentales	-	-	-
Triterpenos		+	+	-
Taninos		+	+	+
Flavonoides		-	+	-
Glucósidos cianogenicos		-	-	-
Azucares	Benedict	-	-	-
	Felhing	+	+++	+
Glucósidos cardiotónicos		+	+	+
		Prueba positiva (+)		Prueba negativa (-)

Tabla 7. Resultados del análisis fitoquímico preliminar realizado a los tres toronjiles.

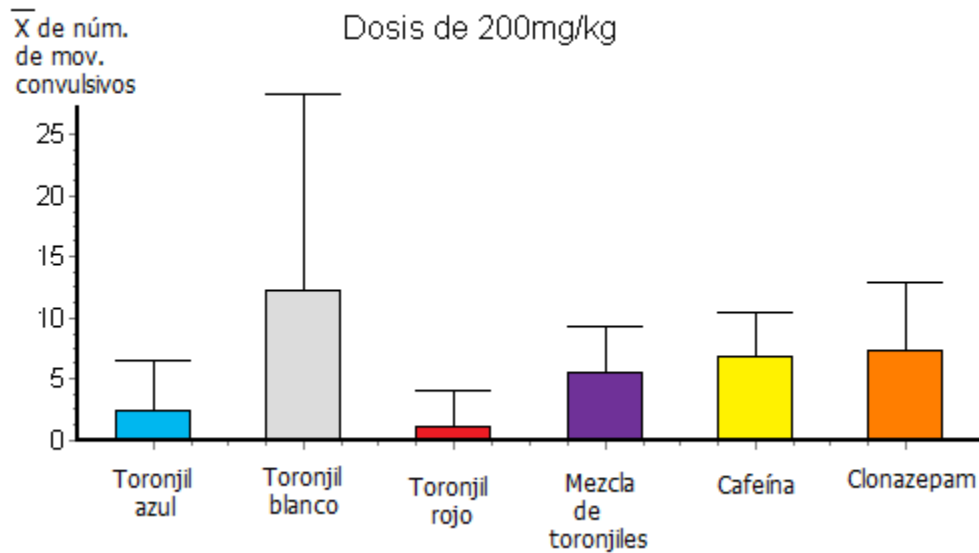
9.5 Evaluación del efecto anticonvulsivo de los tres toronjiles, su mezcla y el clonazepam.



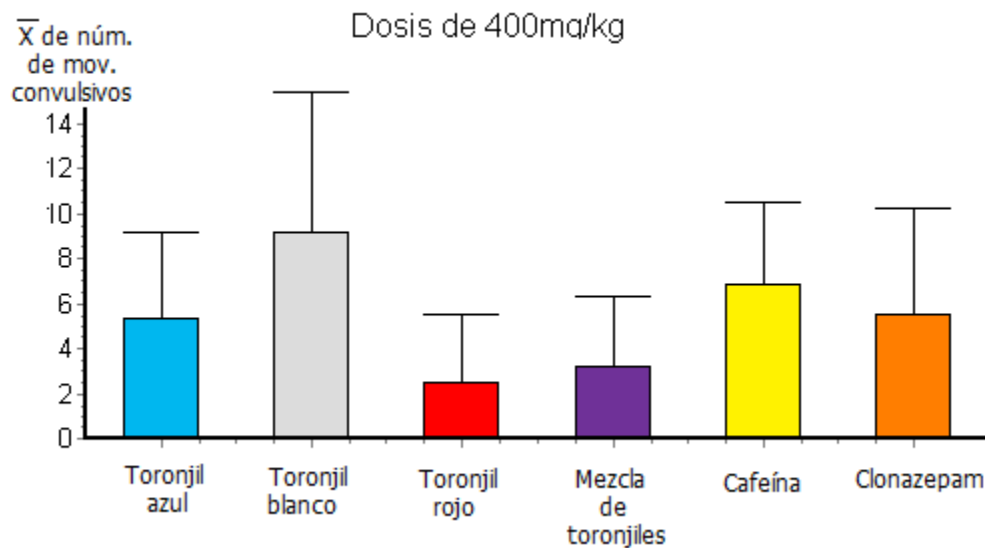
*LAS DOSIS ADMINISTRADAS DE CLONAZEPAM FUERON LAS SIGUIENTES: 0.041, 0.082, 0.15, 0.3 Y 0.5 mg/Kg, PERO FUERON INTEGRADAS AL GRÁFICO PARA TENERLAS DE REFERENCIA.

SE UTILIZÓ UN LOTE CONTROL DE CAFÉINA AL CUAL SE LE ADMINISTRÓ 133 mg/Kg, Y SE LES PRODUJO CONVULSIONES AL 100% DEL LOTE.

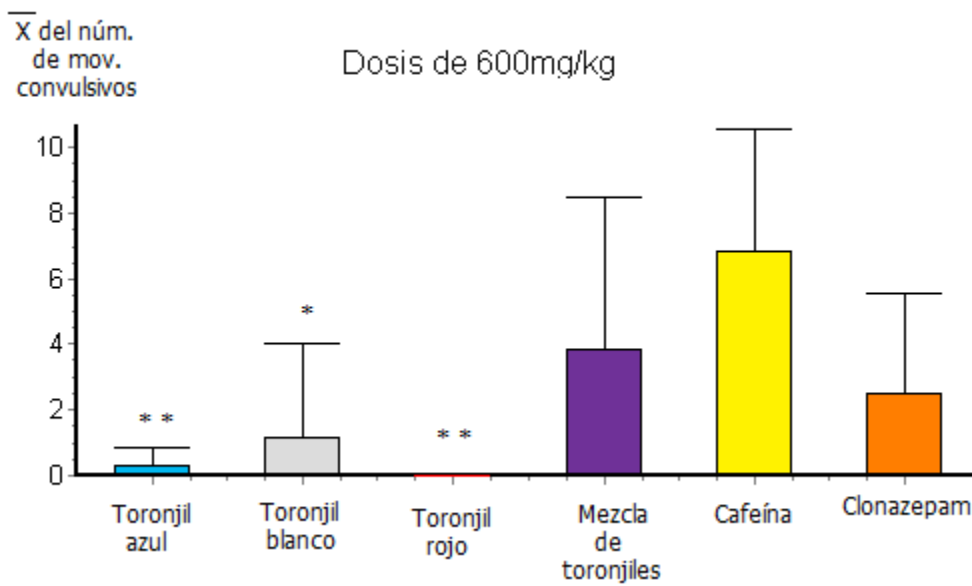
9.5.1 Análisis gráfico estadístico del número de movimientos convulsivos (promedio y desviación estándar)



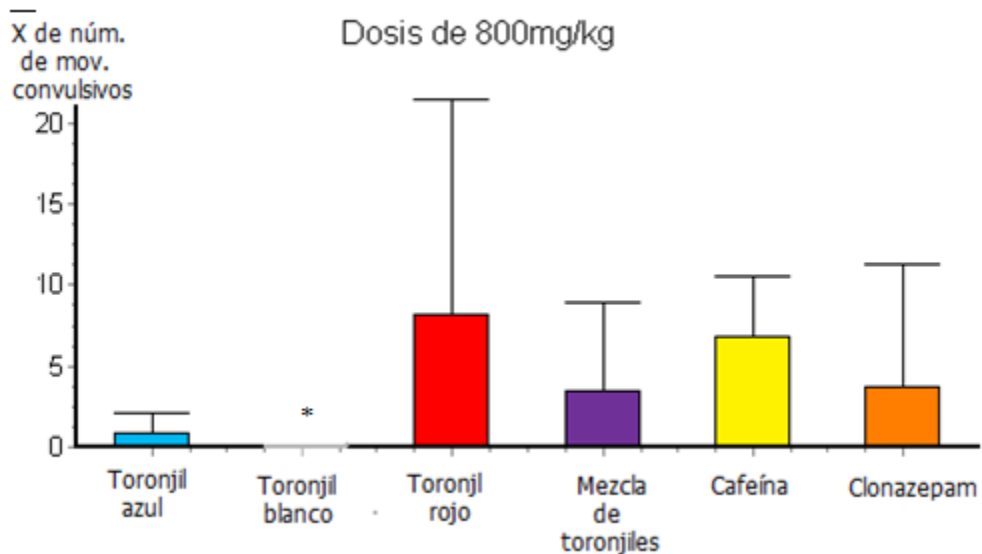
Gráfica 3. En ella se observa que tanto el promedio como las desviaciones estándar de cada grupo de tratamiento no son estadísticamente significativas comparadas con el grupo control (cafeína). La dosis de clonazepam utilizada para la comparación fue de 0.041 mg/kg.



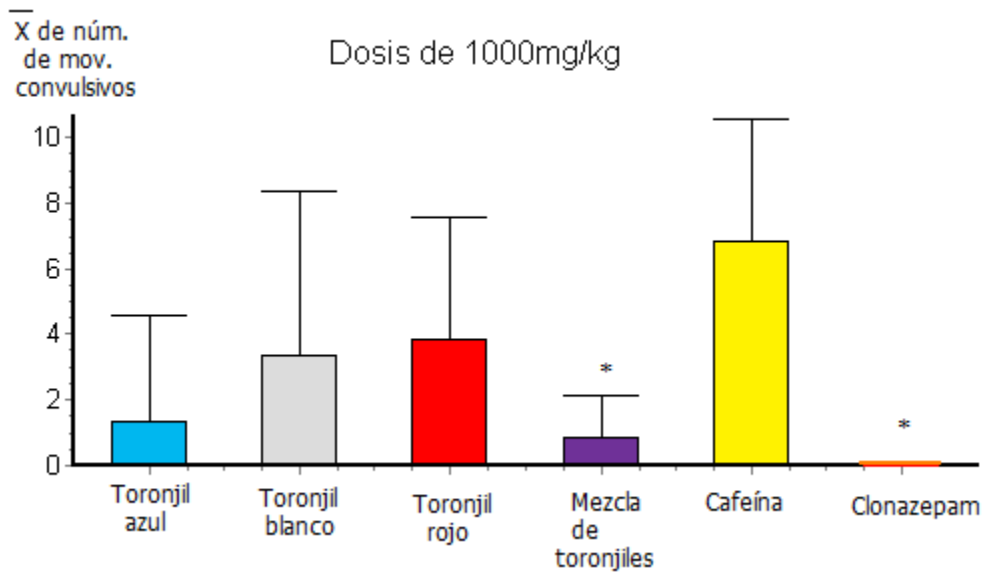
Gráfica 4. En ella se observa que tanto el promedio como las desviaciones estándar de cada grupo de tratamiento no son estadísticamente significativas comparadas con el grupo control (cafeína). La dosis de clonazepam utilizada para la comparación fue de 0.082 mg/kg.



Gráfica 5. Se observa claramente que la administración de toronjil azul y rojo reducen el número promedio de movimientos convulsivos y son estadísticamente muy significativos, en tanto que la administración del toronjil blanco solo se considera significativo. La dosis de clonazepam utilizada para la comparación fue de 0.015 mg/kg.



Gráfica 6. Se observa claramente que la administración de toronjil blanco reduce el número promedio de movimientos convulsivos y es estadísticamente significativo. La dosis de clonazepam utilizada para la comparación fue de 0.3 mg/kg.



Gráfica 7. Se observa claramente que la administración de la mezcla de toronjiles y del clonazepam reducen el número promedio de movimientos convulsivos y son estadísticamente significativos. La dosis de clonazepam utilizada para la comparación fue de 0.5 mg/kg.

10. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una curva dosis respuesta gradual, nos permite obtener las dosis que nos proporcionan del porcentaje del efecto terapéutico (1 hasta la 100); la curva realizada para la estandarización de nuestro modelo experimental en relación a la obtención de las convulsiones, mostró un comportamiento sigmoidal en el que se puede observar que al ir incrementado la dosis de cafeína, aumenta el porcentaje de ratones que presentaron movimientos convulsivos (ver gráfica 1), dichos movimientos se describen como crisis tónico-clónicas (Marangos; Martino; Paul; y Skolnick, 1981), ya que se presentaron en forma de un arqueamiento excesivo de su cola y cuerpo junto con movimientos bruscos particularmente en la cola, así como también sacudidas en la cabeza y extremidades delanteras en conjunto, (figuras 25 y 26), por periodos de tiempo que oscilaban aproximadamente entre 3 y 5 segundos, dichas crisis atribuidas a la acción de la cafeína como antagonista competitivo de la adenosina como principal mecanismo estimulante (Lau y Falk, 1994), aunado también a su posible inhibición de la liberación de GABA reportada por algunos autores (Denver NaturopathicClinic, 2012)



Fig. 25 y 26 Imágenes que simulan los movimientos convulsivos que presentaron los ratones tras la administración de cafeína. Fotos: Chavarría J.C. y Rivas J.A.

A través de esta curva se obtuvo la dosis para producir las convulsiones a la mayoría de los ratones, siendo ésta de 133 mg/kg de peso de cafeína (figura 24).

Por otro lado, el extracto que se obtuvo mediante la técnica de extracción soxhlet, fue un semisólido color verde oscuro, cuya solubilidad obligó a proponer la administración de una suspensión ya que nos proporcionaba la ventaja de administrar un volumen adecuado (0.2 – 1.0ml) para las dosis necesarias que fueron calculadas a partir del rendimiento de extracto hidroalcohólico por peso de materia prima.

El análisis estadístico realizado fue la prueba de ANOVA, además del método de Tukey & Kramer a través del programa INSTAT3.

El análisis fitoquímico, evidenció la presencia de alcaloides, saponinas, azúcares, taninos y glucósidos cardiotónicos para los tres toronjiles, diferenciándose en la presencia de flavonoides, ya que solo se identificaron en el toronjil azul, y los triterpenos en los toronjiles rojo y azul, la mayoría de éstos, coinciden con los reportados en otros estudios sobre la composición química y fitoquímica de cada una de las especies que se estudiaron (capítulo 5).

En la evaluación del efecto anticonvulsivo se pudo observar que, para el caso del toronjil rojo, el efecto terapéutico fue dosis dependiente, lo que puede observarse en el gráfico 2, en ella se muestra que a una dosis de 200 mg/Kg el porcentaje de individuos que presentaron el efecto fue de 83%, en la dosis de 400 mg/Kg solo el 50 % de la población tuvo efecto anticonvulsivo, sin embargo al aumentar la dosis a 600 mg/Kg se observa el mejor efecto anticonvulsivo, ya que se presentó el 100% de efecto terapéutico, lo anterior se puede atribuir a la presencia de terpenos en esta planta medicinal, debido a que ellos poseen efecto depresor del Sistema Nervioso Central (sedante) (Drago, 2006, Villar, 1999), como ejemplo tenemos al linalool (Eman; Azza; y Omer, 2010) monoterpeneo que de acuerdo a Brum (1999), se encuentra en este toronjil, y ha demostrado ser un antagonista competitivo de la unión de L-[3H] glutamato, sin embargo en este estudio al aumentar la dosis a 800 mg/Kg y 1000 mg/Kg, resultó en una disminución del efecto anticonvulsivo lo que podría deberse a un efecto de rebote, quizá producido por alguno de los metabolitos que contiene, al aumentar la cantidad administrada de éste.

El *Agastache mexicana* (Kunth) Lint & Epling ssp. *xolocotzi* (toronjil blanco), al ser evaluado su efecto anticonvulsivo, muestra que al igual que el toronjil rojo, tiene un buen efecto anticonvulsivo y de igual forma es dosis dependiente, ya que a una dosis de 200mg/Kg el efecto anticonvulsivo es de 16.66%, a la dosis de 400mg/Kg se desconoce porque el efecto anticonvulsivo fue nulo, sin embargo a la dosis de 600mg/Kg se presentó un buen efecto anticonvulsivo (83.33%), que estadísticamente fue significativo cuando se comparo con el lote de cafeína; y en la dosis de 800mg/Kg se encontró el mejor efecto anticonvulsivo del toronjil blanco ya que se tuvo el 100% de dicho efecto; lo anterior lo podemos atribuir a la presencia de terpenos en esta planta medicinal, los cuales poseen la propiedad de producir depresión del Sistema Nerviosos Central; y de acuerdo a Estrada (2003), este toronjil posee mentona, y este metabolito, de acuerdo a Jain (2010), eleva los niveles de GABA en el cerebro, o bien puede deberse a la presencia de isopulegol (Estrada, Aguirre, et al, 2003), el cual parece ser un modulador positivo en el sitio benzodiazepínico del receptor GABA_A (Gomes; et.al., 2009); no obstante al administrarse la dosis de 1000mg/Kg se disminuyó el efecto anticonvulsivo, ya que éste decayó a tan solo el 50% y el promedio de crisis aumentó sin llegar a ser mayor que el lote control, de nuevo nos encontramos en la disyuntiva de pensar que al incrementar la dosis, alguno de los metabolitos presentes pueda producir un efecto tóxico en lugar del terapéutico y eso logre producir un efecto de rebote..

Al evaluar el efecto anticonvulsivo del *Dracocephalum moldavica L.*, se observó un comportamiento similar al toronjil rojo, en donde a la dosis de 200 mg/Kg se obtuvo un 50% de efecto terapéutico, sin embargo en la dosis de 400mg/Kg en lugar de incrementarse se observó una disminución de éste, pero al aumentar las dosis a 600, 800 y 1000 mg/Kg, el efecto fue de 66.6% en las dos primeras y de 83.33% en la última, estas últimas dosis demuestran que el toronjil azul, igualmente que sus congéneres también posee un efecto anticonvulsivo dependiente de la dosis, el cual se puede deber a la presencia de terpenos en él, pero en este toronjil, la cantidad presente sea menor que la del toronjil rojo.

Al administrar la mezcla de los tres toronjiles, se mostró una tendencia dosis-dependiente, semejante a las anteriores, sin embargo no se alcanzó el máximo efecto anticonvulsivo, ya que solo se obtuvo un 66.66% a la dosis de 1000mg/Kg, quizá esto se deba, a que si recordamos, con el toronjil rojo o morado después de la dosis de 800 mg/Kg y en el blanco en la de 1000 mg/Kg se reducía el efecto terapéutico, por ello al administrarlo como mezcla de los tres y en la misma proporción, el exceso de metabolitos produzca que no se alcance el 100% de efecto terapéutico

Cuando se evalúa el efecto anticonvulsivo de la benzodiazepina: clonazepam (Alfonso Valdés Yalile; et. al., 1996), cuyo mecanismo de acción es disminuir las convulsiones por actuar sobre el receptor GABAA, se encontró, que éste también es dosis dependiente y es la dosis de 0.5 mg/Kg en donde se obtuvo el 100% de efectividad, por ello al comparar el efecto de las plantas evaluadas aquí, encontramos una semejanza en su acción y podemos afirmar que ellas poseen el efecto anticonvulsivo y sugerir que su forma de actuar pueda ser precisamente por actuar sobre el mismo receptor.

11. CONCLUSIONES

- ⊕ Se logró establecer una DE90 para inducir movimientos convulsivos en ratones por la administración de cafeína, vía oral, siendo ésta de 133mg/kg.
- ⊕ Las plantas utilizadas en el estudio fueron identificadas en el Herbario de la FES Iztacala con los nombres de *Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling* (Toronjil morado o rojo), *Dracocephalum moldavica L.* (Toronjil azul) y *Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling ssp. Xolocotzi* (Toronjil blanco).
- ⊕ Se obtuvieron los extractos de los tres toronjiles por la técnica de soxhlet utilizando como disolvente una mezcla 50:50 de alcohol-agua, los cuales posteriormente fueron concentrados en un rotavapor obteniendo finalmente un residuo semisólido para cada extracto.
- ⊕ Se realizaron las pruebas presuntivas para cada uno de los extractos, mediante el análisis fitoquímico preliminar, identificando así la presencia de alcaloides, saponinas, triterpenos, taninos, flavonoides, azúcares y glucósidos cardiotónicos.
- ⊕ Se encontró que los toronjiles al ser administrados individualmente tienen el 100% de efecto terapéutico a diferentes dosis, sin embargo, la administración de la mezcla presentó un comportamiento dosis-dependiente al igual que el clonazepam, ya que al aumentar la dosis, aumentaba su efecto anticonvulsivo.
- ⊕ Se demostró el efecto anticonvulsivo para *Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling*, teniendo su mayor efecto a una dosis de 600mg/Kg (100%), equiparable con el efecto anticonvulsivo del clonazepam a una dosis de 0.5 mg/kg; así como también se observó que su efecto disminuye a dosis superiores o menores a 600 mg/Kg.
- ⊕ Se demostró el efecto anticonvulsivo para *Agastache mexicana (Kunth) Lint & Epling ssp. xolocotzi*, teniendo su mayor efecto a una dosis de 800mg/Kg (100%), equiparable con el efecto anticonvulsivo del clonazepam a una dosis de 0.5 mg/kg; así como también se observó que su efecto disminuye a dosis superiores o menores a 800 mg/Kg.
- ⊕ Se demostró el efecto anticonvulsivo para *Dracocephalum moldavica L.*, teniendo su mayor efecto a una dosis de 1000mg/Kg (83.33%), equiparable con el efecto anticonvulsivo del clonazepam a una dosis de 0.3mg/kg; así como también se observó que su efecto disminuye, aunque no de forma constante, a dosis menores a 1000 mg/Kg.
- ⊕ Se demostró el efecto anticonvulsivo para la mezcla de los toronjiles teniendo su mayor efecto a una dosis de 800 y 1000mg/Kg (66.66%), equiparables con el efecto anticonvulsivo del clonazepam a una dosis de

0.3 mg/kg; así como también se observó que su efecto disminuye de forma constante a dosis menores a 800 mg/Kg.

12. PROSPECTIVAS

- ❖ Para tener un panorama más amplio del efecto anticonvulsivo y posiblemente antiepiléptico de los tres toronjiles es necesario realizar estudios con diferentes modelos experimentales de la epilepsia, como lo son el pentilentetrazol, ácido kaínico, electrochoques, entre otros.
- ❖ Se deben realizar estudios más profundos sobre los metabolitos que constituyen estas plantas medicinales en los cuales se evalúe la actividad farmacológica de cada uno de éstos.
- ❖ Es necesario también desarrollar investigaciones sobre la toxicología de los tres toronjiles para tener en cuenta los posibles riesgos que causan tras su administración en la población que decida consumirlos.
- ❖ Sería importante contemplar la realización de estudios complementarios en los que se varíe la vía de administración, el tipo de extracto, la parte de la planta, las dosis, etc., para así conocer si estos factores influyen sobre el efecto anticonvulsivo de los tres toronjiles.
- ❖ Al ser la epilepsia una enfermedad de alta incidencia y en ocasiones discapacitante, es responsabilidad de los profesionistas de la salud realizar investigaciones que fructifiquen en una mejora de la calidad de vida de las personas que sufren esta condición, recurriendo al conocimiento, aplicación y justificación de la medicina tradicional tanto en México como en el mundo.

GLOSARIO

Anorexia: Trastorno psíquico caracterizado por la pérdida del apetito. (wordreference.com, 2012)

Ápice: Extremo superior o punta de alguna cosa. (wordreference.com, 2012)

Ataxia: Es un problema con el control muscular o una incapacidad para coordinar los movimientos de una manera fina. Ésta lleva a que se presente un movimiento espasmódico, inestable y de vaivén de la mitad del cuerpo y marcha inestable. (MedlinePlus, 2012)

Diplopía: Visión doble de los objetos debidos a trastornos de la coordinación en los músculos motores de los ojos. (mimi.hu, 2012)

Disartria: Es una afección que ocurre cuando los problemas con los músculos que ayudan a hablar dificultan la pronunciación de las palabras. (MedlinePlus, 2012)

Discrasias: Término antiguo que se refería a la alteración de los humores, especialmente referido a la sangre en enfermedades que afectan a su composición celular. (definiciones de medicina, 2012)

Espasmos: Contracción muscular violenta, mantenida y dolorosa, en un músculo o grupos musculares, de etiología y fisiopatología diversa. (definiciones de medicina, 2012)

Exéresis: Separación natural, accidental o quirúrgica de una parte del cuerpo. Se denomina también escisión o resección. (definiciones de medicina, 2012)

Expectorante: Fármaco que favorece la expulsión de sustancias extrañas de las vías respiratorias. (definiciones de medicina, 2012)

Hemiplejías: Es la parálisis de un lado del cuerpo, que aparece como resultado de la lesión de las vías de conducción de impulsos nerviosos del encéfalo o de la médula espinal. (ZonaMedica, 2012)

Hiperplasia gingival: Enfermedad periodontal donde se aumenta la región de nuestras encías, a causa del incremento en el numero de células. (oralimagen, 2012)

Hipnótico: Fármaco que induce un sueño semejante al fisiológico. (definiciones de medicina, 2012)

Hipocalcemia: Afección en la que los niveles de calcio en sangre son bajos. (MedlinePlus, 2012)

Hiponatremia: Es una afección metabólica en la cual no hay suficiente sodio en los líquidos corporales por fuera de las células. (MedlinePlus, 2012)

Lanceolada: Se aplica a la hoja de una planta que tiene forma de punta de lanza. (wordreference.com, 2012)

Letargo: Sueño profundo y continuo, en el cual el paciente habla cuando se le despierta, pero no sabe lo que dice, olvida lo que ha dicho y cae nuevamente en su primer estado. Se atribuye actualmente a la histeria monosintomática. (Portales médicos, 2012)

Leucopenia: Disminución de la cifra de leucocitos en la sangre periférica. (definiciones de medicina, 2012)

Nauseas: Es la sensación de tener la urgencia de vomitar. Vomitar es forzar los contenidos del estómago a subir a través del esófago y fuera de la boca. (Medical Reference, 2012)

Nistagmo: Es un término para describir movimientos rápidos e involuntarios de los ojos. (MedlinePlus, 2012)

Osteomalacia: Es el reblandecimiento de los huesos debido a una falta de vitamina D o a un problema con la capacidad del cuerpo para descomponer y usar esta vitamina. (A member of the University of Maryland Medical System, 2012)

Paroxístico: De inicio y final brusco. (definiciones de medicina, 2012)

Rinorrea: Descarga de una secreción mucosa, serosa o purulenta por las narinas o por las caonas. (definiciones de medicina, 2012)

Ruderal: Es una planta que aparece en hábitats alterados por acción del ser humano, como bordes de camino o zonas urbanas. (wordreference.com, 2012)

Sedante: Que tiene inducción farmacológica de un estado de disminución de la consciencia sin que se produzca una pérdida de la misma, pudiéndose despertar al paciente con una llamada o con un leve estímulo doloroso. (definiciones de medicina, 2012)

Sialorrea: Excreción excesiva de saliva por la boca como resultado de un aumento de su producción. (definiciones de medicina, 2012)

Somnolencia: Se refiere a sentirse anormalmente soñoliento durante el día. Las personas que son soñolientas pueden quedarse dormidas en situaciones o momentos inapropiados. (MedlinePlus, 2012)

Trombocitopenia: Disminución del número de plaquetas en sangre. (definiciones de medicina, 2012)

Tromboflebitis: Inflamación de una vena acompañada a menudo de un trombo. (definiciones de medicina, 2012)

Verticilos: Conjunto de tres o más ramos, hojas, flores, pétalos u otros órganos que están en un mismo plano alrededor de un tallo. (wordreference.com, 2012)

Vértigo: Ilusión de movimiento, en general rotatorio del propio sujeto sobre sí mismo o de objetos alrededor del sujeto. (definiciones de medicina, 2012)

Vómitos: Expulsión por la boca del contenido gástrico. (definiciones de medicina, 2012)

REFERENCIAS

- *Osteomalacia-Overview*. De. A member of the University of Maryland Medical System. Recuperado el 6 de marzo del 2012 de www.umm.edu/esp_ency/article/000376.htm
- ALONSO Vanegas Mario A.; BramascoAvilez Antonio; Moreno Jiménez Sergio. “*Bioquímica de la Epilepsia y Modelos Experimentales de Epilepsia*” Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Volumen 9. Número 3. 2004.
- ÁLVAREZ Castro Ezequiel; y Orallo Cambeiro Francisco. “*Actividad Biológica de los Flavonoides (I). Acción frente al cáncer*” Volumen 22. Número 10. 2003.
- ALFONSO Valdés Yalile; Ribas Avila María del Carmen; Ballenilla Rodríguez Thais; Guerra Sardiñas Isabel María. “*Clonazepan: Estudio preclínico de una formulación nacional*”. Volumen 30. Número 2. 1996
- *Pharmacology & Biological Activities of Tannic Acid*. De. Answer.com Recuperado el 15 de febrero, 2012, de www.answers.com/topic/pharmacology-biological-activities-of-tannic-acid-1
- BARBA Chávez José Ma. Adolfo. “*Introducción al análisis de los productos naturales: Laboratorio de Fitoquímica*.” Universidad Autónoma Metropolitana. México, D.F. 1997.
- Benzana-salud, (2012). *¿Por qué es mejor un Extracto Hidroalcoholico, Alcohólico, o Vegetal que uno Glicerinado?* Recuperado el 25 de enero del 2012 de www.benzanasalud.blogspot.com
- *Diccionario Enciclopédico de la Medicina Tradicional Mexicana. Ataques*. De. Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Recuperado el 3 de febrero, 2012, de <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/termino.php?l=1&t=ataques&id=1635>
- *Propiedades del Coliandro*. De. Botanical-online. Recuperado el 15 de febrero, 2012, de www.botanical-online.com/medicinalscoriandersativuncastella.htm
- BROWNE Thomas R.; Holmes Gregory L. “*Manual de Epilepsia*” Ed. Lippincott Williams and Wilkins. Wolters Kluwer Health. Barcelona. España. 2009.

- BUKET CiciogluAridogan; Hasan Baydar; SelcukKaya; MustafaDemirci; DemirOzbasar; y EthemMumcu. “*Antimicrobial Ativity and Chemical Composition of Some Essential Oils*” Archives of Pharmacal Research. Volumen 5. Número 6. 2002.
- C. deCabo-delaVega,P. Villanueva-Hernández,A. Prieto-Martín (2006). Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Revista de Neurobiología*. Recuperado el 19 de enero del 2012 de <http://sid.usal.es/idocs/F8/ART12105/Neuroquimicadelaepilepsia.pdf>
- *Transmissão pelo Glutamato como alvo molecular naansiedade*. De. Cassadia.org. Recuperado el 19 de enero del 2012, de <http://adroga.casadia.org/tratamento/glutamato-como-alvo-molecular-na-ansiedade.htm>
- CHWEH Andrew Y.; Ulloque Rafael A.; SwinyardEwart A.; “*Benzodiazepine Inhibition of [3H]Flunitrazepam Binding and Caffeine-Induced Seizures in Mice*”. European Journal of Pharmacology. Volumen 122. 1986.
- *El impulso nervioso*. De. Cobach-elr. Recuperado el 17 de enero de 2012, de www.cobach-elr.com/academias/quimicas/biologia/biologia/curtis/libro/c47c.htm
- *Participación de la Vía ON/GMPc en el Efecto Anticonceptivo y Antiinflamatorio del BioflavonoideAcacetina en el Modelo de Formalina en Roedores*”. De. Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Recuperado el 15 de febrero, 2012, de www.smcf.org.mx/2011mem/C-157.html
- CORRAL Ansa; Herrero Meseguer: Falip Centellas y AiguabellaMacau. “*Estatus Epileptico*” Medicina Intensiva. Volumen 4. Número 32. 2008.
- *Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada*. De. defarmacia.com Reuperado el 17 de enero de 2012, de http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13086782
- *Definiciones de medicina*. De. Definiciones de Medicina. Recuperado el 6 de marzo del 2012 de <http://www.definicionesdemedicina.com/>

- *GABA: Gamma-Amino Butyric Acid*. De. Denver Naturopathic Clinic. Recuperado el 2 de marzo, 2012, de <http://www.denvernaturopathic.com/news/GABA.html>
- DRAGO Serrano María Elisa; López López Marisol; Sainz Espuñez Teresita del Rosario. “*Componentes Bioactivos de Alimentos Funcionales de Origen Vegetal*” Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Volumen 37. Número 004. 2006.
- *Neurona y conducción Nerviosa*. De. Educar Chile. Recuperado el 17 de enero de 2012 de www.educarchile.cl/Portal.Base/Web/VerContenido.aspx?ID=137486
- ELISABETSKY E.; Brum LF; Souza DO. “*Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models*” Phytomedicine. Volumen 6. Número 2. 1999
- EMAN E. Aziz; Azza A. Ezz El-Din; E.A. Omer “*Quantitative and Qualitative Changes in Essential Oil of Dracocephalum Moldavica at Different Growth Stages*”. International Journal of Academic Research. Volumen 2. Número 3. 2010.
- *Saber un poco más de epilepsia*. De. EMS Solutions International. Recuperado el 31 de enero, 2012, de <http://emssolutionsint.blogspot.com/2011/01/saber-un-poco-mas-de-epilepsia.html>
- *Antiepilépticos*. De. Epilepsia y antiepilépticos. Recuperado el 2 de febrero, 2012, de <http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/clas2do/antiepilepticos.pdf>
- ESTRADA- Reyes Rosa; Aguirre Hernández Eva; García-Argáez Aída; Soto Hernández Marcos; Linares Edelmira; Bye Robert; Heinze Gerardo; Martínez-Vázquez Mariano. “*Comparative Chemical Composition of Agastachemexicana subsp. Mexicana and A. mexicana subsp. Xolocotziana*.” Biochemical Systematics and Ecology. Número 32. 2004.
- *Clonazepam*. De. Facmed. Recuperado el 17 de febrero, 2012, de www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Clonazepam%20Tabs.htm
- FERGUSON Lynnette R.; Zhu Shuo-tun; Harris Philip J. “*Antioxidant and antigenotoxic effects of plant cell wall hydroxycinnamic acids in cultured HT-*

29 cells". Molecular Nutrition & Food Research. Volumen 49. Número 6. 2005.

- FLOREZ Jesus. "*Farmacología Humana*" 3a edición. Ed. Masson, S.A. Barcelona. España. 1997.
- *Moldavian Dragonhead*. De. Flowers of India. Recuperado el 13 de febrero, 2012, de www.flowersofindia.in/catalog/slides/moldavian%20Dragonhead.html
- GARCÍA March G.; Sánchez Ledesma M.J.; y Broseta J. "*Estimulación eléctrica vagal en el tratamiento de la epilepsia rebelde. Situación actual*" Neurocirugía. Volumen 5. Número 19. 2008
- GOMES Silva María Izabel; Gomes Silva María Angélica; Rufino de Aquino Manuel; ArcanjoMouraBrinelli; Lourenco de Sosa Helernira; Homem de LavorEvertonPavlo; Freire de Vasconcelos Patricia; Silveira Macedo Danielle; Pregentino de Sousa Damicio; Mendes Vasconcelos SylvaniaMaria; Floreno de Sousa Francisca Cléa. "*Effects of isopulegol on pentylenetetrazol – induced convulsions in mice: Possible involvement of GABAergic system and antioxidant activity.*" Fitoterapia. Volumen 80. Número 8. 2009
- GÓMEZ Alonso Juan; Bellas Lamas Paula "*Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): ¿un paso en dirección equivocada?*" Revista de Neurología. Volumen 9. Número 52. 2011.
- GRANILLO Rubén J.; Zaniello Guillermo; Cristiano Agustín "*Epilepsias. Modelos experimentales. Epileptogénesis*". Revista Neurológica Argentina. Volumen 1. Número 27. Argentina, Buenos Aires. 2002.
- *3 Biotoronjiles*. De. Guía del consumidor naturista. Recuperado el 9 de febrero, 2012, de www.tecnobotanicademexico.com.mx/product_info.php?id=349
- HIERONIMI H. "*El Huerto Medicinal – Apuntes y Pequeño Manual de Plantas Medicinales*". 6ª edición. Ed. Tierramor. Michoacán, México. 2010.
- *ILAE Organization of the Epilepsies – short talk*. De. ILAE. Recuperado el 27 de enero del 2012 de www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAE_Organization_of_Epilepsies.ppt

- JAIN J.; Kumary Y.; Stables J.; Sinha R. “*Menthonesemicarbazides and thiosemicarbazides as anticonvulsant agents*” MedChem. Volumen 1. Número 6. 2010
- TORONJIL MORADO. *Agastache mexicana (HBK.) Lint. & Epling*. De. Jardín de la salud plantas medicinales. Recuperado el 9 de febrero, 2012, de <http://jardindelasalud.blogspot.com/2009/03/toronjil-morado-agastache-mexicana-hbk.html>
- KALLANT Harold; Sánchez Monsiváis Rubén Israel. “*Principios de Farmacología Médica*” 6a edición. Ed. Oxford University. Oxford, E.U.A. 2002
- KATZUNG Bertram G. “*Farmacología Basica y Clinica*” 10a edición. Ed. Manual Moderno. México DF, 2007.
- KRISHAN Verna; Pandeya S.N.; Singh UK; Gupta S; Prashant P; Anurag; Gautam Bhardwaj. “*Synthesis and Pharmacological Activity of Some Substituted Menthone Semicarbazone and Thiosemicarbazone Derivates*” International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. Volumen 4. 2009.
- LAU Chyan E.; Falk John L. “*Tolerance to Oral and IP Caffeine: Locomotor Activity and Pharmacokinetics*”. Pharmacology Biochemistry and Behavior. Volumen 2. Número 48. U.S.A. 1994.
- *Toronjil (Agastache Mexicana)*. De. LiberAddictus. Recuperado el 3 de febrero, 2012, de www.liberaddictus.org/art_detalle.php?articulo=405
- MADALENO Isabel María. “*Etno-farmacología en Iberoamérica, una alternativa a la globalización de la prácticas de cura*”. Cuadernos Geográficos. Número 41. 2007
- MARANGOS PJ; Martino AM; Paul SM; y Skolnick P. “*The benzodiazepines and inosine antagonize caffeine-induced seizures*” Psychopharmacology. Volumen 3. Número 72. 1981.
- Medical Reference (2012). *Nauseas y vómito*. Recuperado el 6 de marzo del 2012 de http://www.umm.edu/esp_ency/article/003117.htm
- MEDINA Malo Carlos “*Epilepsia: Aspectos Clínicos y Psicosociales*” Ed. Médica Panamericana. Bogotá. Colombia. 2004.
- *Medical Dictionary*. De. MedlinePlus. Recuperado el 6 de marzo del 2012 de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

- MENDOZA Patiño Nicandro. “*Farmacología Médica*” Ed. Médica Panamericana. México, D.F. 2008.
- *Medicina*. De. Mimi.hu. Recuperado el 6 de marzo del 2012 de http://es.mimi.hu/medicina/index_medicina.html
- MORENO Villares J. M; Oliveros Leal L.; Cano L.; Antonini R.; Simon de las Heras R. y Mateos Beato F. “*Dieta Cetogenica: fundamentos y resultados*” Acta Pediátrica Española. Volumen 3. Numero 60. 2002
- Museo de la Medicina Mexicana. “*Herbolaria*”. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. 2011.
- *Generalized tonic-clonic seizures*. De. Netter images. Recuperado el 14 de enero, 2012 de <http://www.netterimages.com/image/19941.htm>
- *Cirugía de la Epilepsia*. De. Neurocirugía. Recuperado el 3 de febrero, 2012, de <http://www.neurocirugia.com/intervenciones/epilepsia/epilepsia.htm>
- *Ayudas diagnósticas*. De. Oralimagen. Recuperado el 6 de marzo del 2012 de <http://www.oralimagen.com/>
- *Epilepsia*. De. Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 25 de enero de 2012 de www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/index.html
- *Uso de cariofilenos en la elaboración de medicamentos y tratamiento de afecciones corporales de inflamación y dolor inflamatorio*. De. PatentesOnline.cl. Recuperado el 17 de febrero, 2012, de <http://www.patentesonline.cl/uso-de-cariofilenos-en-la-elaboracion-de-medicamentos-y-tratamiento-de-afecciones-35836ar.html>
- PERRY Nicolette S.L.; Bollen Chloe; Perry Elaine K.; y Ballard Clive. “*Salvia for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial*”. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. Número 75. 2003.
- *Ursolic acid*. De. Phytochemicals. Recuperado el 15 de febrero, 2012, de www.phytochemicals.info/phytochemicals/ursolic-acid.php
- Pontifica Universidad Javeriana (2012). *Aminoácidos inhibidores (GABA Y glicina)*. Recuperado el 16 de enero, 2012, de www.javeriana.edu
- POPOVA O.I.; Nikitina A.S.; y Markova O.M. “*Studies of Iridoids from Dracocephalum Moldavica cultivated in the Stavropol Region*” Pharmaceutical Chemistry Journal. Volumen 42. Número 2. 2008.

- *Diccionarios Médicos. De. Portales médicos. Recuperado el 6 de marzo del 2012* de http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Letargia
- *Characterization of sabinene synthase gene from rough lemon (Citrus jambhiri).* De. PubMed. Recuperado el 17 de febrero, 2012, de www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433341
- *Gastroprotective activity of isopulegol on experimentally induced gastric lesions in mice: investigation of possible mechanisms of action.* De. PubMed. Recuperado el 15 de febrero, 2012, de www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19479241
- *Menthone aryl acid Hydrazones: a new class of anticonvulsants.* De. PubMed. Recuperado el 15 de febrero, 2012, de www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235520
- *Pharmacological activity of (R)-(+)-pulegone, a chemical constituent of essential oils.* De. PubMed. Recuperado el 15 de febrero, 2012, de www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21950159
- *The Comparision of the relaxant effects of two methoxylated flavones in rat aortic rings.* De. PubMed. Recuperado el 15 de febrero, 2012, de www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169284
- *GABAA Receptor Channel.* De. Receptores Sinápticos. Recuperado el 1 de febrero, 2012, de <http://163.178.103.176/Temas/Temab2N/Grupos/BoTema2/A1Cap10a16/Cap12/Boron%2012.19>
- ROMERO Cerecero Ofelia; Reyes Morales Armando; Herrera Arellano Xavier; Lozoya Legorreta Jaime. T. “*Aceptación de los fitofármacos por médicos y pacientes en clínicas de atención primaria*”. Revista Médica IMSS. Volumen 2. Número 42. 2004.
- SAGRERA Ferrándiz J.V. “*Plantas Medicinales: Tratamiento de las Enfermedades por medio de Plantas*”. Ed. Del Valle. México, D.F. 1988
- SÁNCHEZ Julián. El Universal. “*Un millón y medio, con epilepsia en México*” Ciudad de México. Martes 3 de noviembre del 2009.

- SANTILLÁN Ramírez Magali A.; López Villafranco Ma. Edith; Aguilar, Rodríguez Silvia; y Aguilar Contreras Abigail. “*Estudio etnobotánico, arquitectura foliar y anatomía vegetativa de Agatache mexicana ssp. Mexicana y A. mexicana spp. Xolocotziana*”. Revista Mexicana de Biodiversidad. Número 79. 2008.
- SEALE Thomas W.; Jhonson Pamela; Carney John M.; Rennert Owen M. “*Interstrain Variation in Acute Toxic Response to Caffeine Among Inbred Mice*”. Pharmacology Biochemistry and Behavior. Volumen 20. 1984.
- Secretaría de Salud. “*Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos - ExtraFarmacopea*”. Secretaría de Salud. México. 2001.
- *Como asociar fármacos antiepilépticos*. De. Sen Grupo de Epilepsia. Recuperado el 27 de diciembre, 2011, de <http://www.epilepsiasen.net/node/150>
- SEYYED Abdulmajid; Asie Shojaii; Farzad Kobarfard; Mahdi Mohammadzadeh; y Muhammad Iqbal Choudhary. “*Two Flavones from Salvia leriifolia*”. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. Volumen 8. Número 3. 2009.
- SILVA MI; Silva MA; de Aquino Neto MR; Moura BA; de Sousa HL; de Lavor EP; de Vasconcelos PF; Macêdo DS; de Sousa DP; Vasconcelos SM, de Sousa FC. “*Effects of isopulegol of pentylenetetrazol-induced convulsions in mice: posible involvement of GABAergic system and antioxidant activity*” Fitoterapia. Volumen 80. 2009.
- *Historia de la Epilepsia*. De. Scribd. Recuperado el 3 de febrero, 2012, de <http://es.scribd.com/doc/23951608/Historia-de-La-Epilepsia>
- THOMSON-PLM®. “*Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*”. Edición 52. Editorial Thomson-PLM®. México, D.F. 2006.
- *Pharmacological Actions of Ursolic Acid*. De. Ursolic Acid. Recuperado el 15 de febrero, 2012, de www.ursolicacid.com/pharma.htm
- *Epilepsia*. De. Wikipedia. Recuperado el 31 de enero, 2012, de <http://es.wikipedia.org/wiki/Epilepsia>
- *Online Language Dictionaries*. De. Wordreference.com. Recuperado el 6 de marzo del 2012 de <http://www.wordreference.com/>

- ZAVALA-Tecuapetla Cecilia; Aristides III Sampieri; Calderón-Guzmán David; Carmona Aparicio Liliana. “*Principales mecanismos de acción farmacológica en las crisis epilépticas difíciles de estabilizar.*” Acta Pediátrica de México. Volumen 2. Número 32. 2011.
- *Hemiplejía.* De . ZonaMedica. Recuperado el 6 de marzo del 2012 de www.zonamedica.com.ar/enfermedades/explorar/112/Hemiplejia