



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Evaluación del efecto sobre el SNC de extractos de
hojas de *Moringa oleifera* en modelos
experimentales con roedores**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

Maricela Flores Carrillo



CIUDAD DE MÉXICO

Año 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. Andrés Navarrete Castro
VOCAL: M. en C. Alejandro Ortiz Osornio
SECRETARIO: Dra. María Eva González Trujano
1er. SUPLENTE: Dra. Isabel del Carmen Rivero Cruz
2º SUPLENTE: Dr. Mario Alberto Figueroa Saldívar

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales de la Dirección de Investigación en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”

Investigación realizada gracias a los apoyos de los proyectos:

CONACYT 80811 Y 226454

ASESOR DEL TEMA:

Dra. María Eva González Trujano

SUSTENTANTE:

Maricela Flores Carrillo

DEDICATORIAS

Para mis papás, porque hasta donde he llegado y llegaré es resultado de todo lo que ellos me han dado.

Para mi hermana, que siempre me ha tomado de la mano haciéndome saber que nunca estaré sola.

Para mi Víctor, el hombre maravilloso con quien quiero estar todos los días y noches que le restan a mi vida.

Para Kukita y Rup, pues su ternura me acompaña en todo momento.

¡Ustedes, mi mejor motivo!

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química, por la grandiosa oportunidad de ser parte de su alumnado, por permitirme conocer a excelentes profesores y compañeros de los cuales tengo valiosas enseñanzas y por hacerme sentir orgullosa.

A la Dra. María Eva González, por dejarme ser parte del laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales, por todo su apoyo, tiempo, enseñanzas, comprensión, paciencia, por creer en mí, por su ayuda para no dejarme caer.

Al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, por otorgarme un lugar como tesista para la realización de este trabajo.

Al Dr. Víctor Madrigal, por permitirme colaborar en el laboratorio de Epilepsia del INPRF, y por aportar datos importantes en este proyecto.

A la Dra. Lupita Ángeles, por escucharme y brindarme consejos, por los conocimientos transmitidos y por la grandiosa ayuda y asistencia que recibí de su parte durante mi estancia en el laboratorio.

Al QFB Omar y a la M. en C. Gimena por su amistad y ser un grandes compañeros, por su ayuda y asistencia técnica y por compartir conmigo lo aprendido en el laboratorio.

A la MAO. Rosa Luz Cornejo, por todo su cariño, apoyo, ayuda y consejos.

A mis amigas y amigos: Paola, Lulú, Marina, Vero, Siu, Julieta, Mariana, Erika, Paty, Eduardo, May, Fernando, Alejandro, por todos los momentos y experiencias vividos a su lado, por hacerme reír, por consolarme, por motivarme.

A mi mami Aurora, por ser para mí la mujer más fuerte y trabajadora, y que por sus esfuerzos de cada día he podido cumplir mis metas, por darme su amor, apoyo, comprensión, por darme todo.

A mi papi José, por estar conmigo, por todo su trabajo y esfuerzo, por su cariño, comprensión, por sus palabras y ejemplos de vida.

A mi hermana Pau, por su amistad, por su cariño, por escucharme, por las palabras sabías que me ha dicho, por todos los días creciendo y aprendiendo juntas, por ser la mejor hermana.

A Pablete, por su amistad, por su paciencia, por ser parte de mi familia, por cuidar y querer a Pau.

A mi Víctor, por darme aquello que le hacía falta a mi existencia, por ser mi complemento, por estar conmigo a cada paso, por su amor, por su paciencia, por su comprensión, por su atención, por los abrazos en los días sin color, por todo lo hermoso que me hace sentir, por su motivación, por su confianza, por permitirme ser parte de su familia y ser parte de la mía.

A las señoras Patricia, Lilia y Laura, por abrirme las puertas de su casa, darme su confianza, cariño e integrarme como una miembro más de su familia.

A mi Kukita, Rup, Croqui, Vaqui, Rockin, Osillo, por su compañía, ternura, besitos, por ser seres tan maravillosos.

A los ratoncitos y ratitas, por su ayuda en la realización de este proyecto, por darle al mundo avances científicos importantes para mejorar la salud de la humanidad.

ÍNDICE	Página
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1 Sistema Nervioso	1
1.1.1 Sistema Nervioso Central (SNC)	2
1.1.2 Neuronas	5
1.1.3 Células de protección del cerebro	6
1.2 Células gliales	7
1.2.1 Mensajeros químicos en la sinapsis	8
1.2.2 Neurotransmisores	9
1.2.3 Lugares de acción de los fármacos en la sinapsis	9
1.2.4 Aminoácidos y monoaminas neurotransmisoras del SNC	11
1.2.4.1 Ácido γ -aminobutírico	12
1.2.4.2 Glicina	14
1.2.4.3 Glutamato	14
1.2.4.4 Noradrenalina	16
1.2.4.5 Dopamina	17
1.2.4.6 Serotonina	18
1.3 Afecciones del SNC y trastornos afectivos	19
1.3.1 Ansiedad	20
1.3.1.1 Epidemiología	23
1.3.1.2 Terapéutica de la ansiedad y sus efectos adversos	23
1.3.2 Depresión	29
1.3.2.1 Epidemiología	32
1.3.2.2 Terapéutica de la depresión y sus efectos adversos	37
1.3.3 Epilepsia	44
1.3.3.1 Epidemiología	47

1.3.3.2	Terapéutica de la epilepsia y sus efectos adversos	48
1.4	Herbolaria en la terapéutica de afecciones del SNC	52
1.4.1	La herbolaria y la epilepsia	53
1.4.2	Botánica de <i>Moringa oleifera</i>	55
1.4.2.1	Usos medicinales de la Moringa	57
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	64
3.	HIPÓTESIS	65
4.	OBJETIVOS	65
4.1	Objetivos generales	65
4.2	Objetivos particulares	65
5.	MATERIALES Y MÉTODOS	65
5.1	Materiales	65
5.1.1	Equipo	65
5.1.2	Material biológico	66
5.1.3	Reactivos y fármacos	66
5.1.4	Material vegetal	66
5.2	Preparación de sustancias	66
5.3	Preparación de los extractos a partir del material vegetal	67
5.4	Evaluación farmacológica	68
5.5	Modelos experimentales	69
5.5.1	Campo abierto	69
5.5.2	Tablero con orificios	69
5.5.3	Potenciación de la hipnosis inducida con pentobarbital sódico	70
5.5.4	Nado forzado	70
5.5.5	Crisis convulsivas clónico-tónicas inducidas con pentilentetrazol	71

5.6	Análisis estadístico	72
6.	RESULTADOS	73
6.1	Efectos de los extractos de hojas de <i>Moringa oleifera</i> en la sedación y ansiedad	73
6.2	Efecto de los extractos de hojas de <i>Moringa oleifera</i> como posible antidepresivo	75
6.3	Efecto de los extractos de hojas de <i>Moringa oleifera</i> en las crisis convulsivas clónico-tónicas inducidas con PTZ	75
7.	DISCUSIÓN	82
8.	CONCLUSIONES	87
9.	PERSPECTIVAS	87
10.	BIBLIOGRAFÍA	89

ÍNDICE DE FIGURAS	Página
Figura 1. División del Sistema Nervioso	1
Figura 2. Estructuras principales del cerebro	4
Figura 3. Estructura y ubicación de las tres clases funcionales de neuronas	6
Figura 4. Comunicación sináptica	9
Figura 5. Estructura del canal iónico y receptor metabotrópico típico	10
Figura 6. Fases de la transmisión sináptica y dianas de los fármacos señalizadas sobre las conexiones y elementos existentes en una sinapsis ideal	11
Figura 7. Esquema de una sinapsis GABAérgica	12
Figura 8. Ansiedad y depresión	22
Figura 9. Estructura química de ansiolíticos tipo benzodiazepina, la buspirona y el flumazenilo	25
Figura 10. Depresión episódica	33
Figura 11. Respuesta de los tratamientos para la depresión	34
Figura 12. Remisión en los tratamientos para la depresión	35
Figura 13. Recaída en pacientes con tratamiento para la depresión	35
Figura 14. Distimia	36
Figura 15. Depresión doble	36
Figura 16. Respuesta a la medicación para la depresión	37
Figura 17. Placebos en la depresión	37
Figura 18A. Estructura química de los antidepresivos	39
Figura 18B. Estructura química de los antidepresivos	40
Figura 19. Estructura química de los principales antiepilépticos	48
Figura 20. Principales mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos	50
Figura 21. Árbol y vainas de <i>M. oleifera</i>	57

Figura 22. Hojas y flores de <i>M. oleifera</i>	57
Figura 23. Campo abierto	69
Figura 24. Tablero con orificios	70
Figura 25. Potenciación de la hipnosis inducida con pentobarbital sódico	70
Figura 26. Prueba de nado forzado	71
Figura 27. Crisis clónico-tónicas inducidas con PTZ	72
Figura 28. Registro electroencefalográfico	72
Figura 29. Gráficos de los resultados de las pruebas de campo abierto y tablero con orificios	73
Figura 30. Gráficos de los resultados de la prueba de potenciación del sueño inducido con PBS	74
Figura 31. Gráficos de los resultados de la prueba de nado forzado	76
Figura 32. Gráficos de los resultados de la prueba de crisis clónico-tónicas inducidas con PTZ	77
Figura 33. Registros electroencefalográficos de una rata representativa de cada grupo de tratamientos	79
Figura 34A. Análisis espectral de la potencia de registros electroencefalográficos de una rata representativa de cada grupo de tratamientos.	80
Figura 34B. Análisis espectral de la potencia de registros electroencefalográficos de una rata representativa de cada grupo de tratamientos.	81

ÍNDICE DE TABLAS	Páginas
Tabla 1. Funciones de los componentes principales del cerebro	4
Tabla 2. Funciones de las células gliales	8
Tabla 3. Criterios diagnósticos del DSM-V para el trastorno de ansiedad generalizada	21
Tabla 4. Clasificación química estructural de las benzodiazepinas	24
Tabla 5. Síntomas de la depresión	30
Tabla 6. Criterios diagnósticos para un episodio depresivo mayor según el DSM-V	31
Tabla 7. Datos sobre el suicidio y la depresión	33
Tabla 8. Clasificación de los antidepresivos	38
Tabla 9. Efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos	42
Tabla 10. Clasificación internacional de las crisis epilépticas	45
Tabla 11. Efectos adversos más relevantes de los fármacos antiepilépticos	51
Tabla 12. Plantas medicinales utilizadas en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de problemas relacionados con el SNC	53
Tabla 13. Actividades farmacológicas de <i>M. oleifera</i>	58
Tabla 14. Fitoconstituyentes presentes en <i>M. oleifera</i>	63

ABREVIATURAS

SNC Sistema Nervioso Central

SNP Sistema Nervioso Periférico

K⁺ Ión potasio

LEC Líquido extracelular

Ca²⁺ Ión calcio

GABA Ácido gamma-aminobutírico

GABA-T Ácido gamma-aminobutírico transaminasa

NMDA Ácido *N*-metil-D-aspartato

AMPA Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

EPSP Potenciales postsinápticos excitadores

5-HT 5-hidroxitriptamina o serotonina

DMS-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ICD-10 International Classification of Diseases

OMS Organización Mundial de la Salud

TAG Trastorno de Ansiedad Generalizada

TDM Trastorno Depresivo Mayor

ADM Ansiedad Depresión Mixta

Cl⁻ Ión cloruro

INEGI Instituto Nacional de Estadística y Geografía

IMAO Inhibidor de la Monoaminoxidasa

ISRS Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina

MAO Monoaminoxidasa

GR Glucocorticoides

MR Mineralocorticoides

TOC Trastorno Obsesivo Compulsivo

ILAE International League Against Epilepsy

Na⁺ Ión sodio

IPSP Potenciales Postsinápticos Inhibidores

EEG Electroencefalograma

°C Grados Celsius

cm Centímetro

Kg Kilogramo

g Gramo

mg Miligramo

m Metro

L Litro

mL Mililitro

min Minuto

d Día

ON Óxido nitroso

LPO Peroxidación lipídica

DE₅₀ Dosis Efectiva 50

DL₅₀ Dosis Letal 50

Emáx Eficacia máxima

PTZ Pentilentetrazol

PBS Pentobarbital sódico

SSI Solución Salina Isotónica

SW Swiss Webster

i.p. Intraperitoneal

p.o Vía esofágica

FeCl₃ Cloruro férrico

Evaluación del efecto sobre el SNC de extractos de hojas de *Moringa oleifera* en modelos experimentales con roedores

RESUMEN

Moringa (Moringa oleifera) es un árbol originario del sur del Himalaya, Noreste de la India, Bangladesh, Afganistán y Pakistán, se encuentra diseminado en una gran parte del planeta. En América Central se introdujo en los años 1920 como planta ornamental. Éste posee un alto contenido de proteínas en sus hojas, ramas y tallos, adicionalmente contienen vitaminas en sus frutos y flores. Las semillas tienen entre 30% y 42% de aceite. Cada parte tiene cierto uso por sus diferentes propiedades, esto debido a que se considera una de las plantas más valiosas y útiles tanto con fines medicinales como alimenticios por su alto valor nutricional.

Es relevante mencionar su atractivo contenido en minerales, betacarotenos, aminoácidos y compuestos fenólicos. Las hojas tienen cantidades significativas de calcio, hierro y fósforo, así como vitamina A y C. Este valor nutricional es particularmente importante en áreas donde la seguridad alimentaria se puede ver amenazada por periodos de sequía, las hojas de *Moringa* pueden cosecharse durante las épocas secas, cuando no hay otros vegetales frescos disponibles.

En lo que respecta a la parte medicinal, se sabe que produce beneficios para la salud; sin embargo, el tratamiento o la prevención de enfermedades con sus preparados no están bien entendidos como los beneficios alimenticios. Si bien existe una tradición extensa y los testimonios sobre su utilidad medicinal son diversos, hay relativamente poca investigación científica. Algunas propiedades son como antibiótico, anti-inflamatorio, antiulceroso, hipoglucemiante e hipocolesterolemiante, antioxidante, antidepresivo, antiepiléptico, entre otras. En lo que se refiere a reportes científicos se han descrito principalmente los efectos de las semillas y la raíz, mientras que son escasos los referentes a las hojas; es así que *M. oleifera* brinda posibilidades para realizar extensa investigación científica que dé evidencias de su potencial medicinal. De lo anterior, en este proyecto de tesis se propuso realizar la evaluación preliminar de los efectos de los extractos no polar y polar de las hojas a nivel del sistema nervioso central utilizando modelos experimentales de ansiedad, depresión y crisis convulsivas en roedores.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Sistema Nervioso

El sistema nervioso está organizado en sistema nervioso central (SNC), el cual consta del cerebro y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico (SNP), que consiste en fibras nerviosas que llevan la información desde el SNC a otras partes del cuerpo. A su vez el sistema SNP se subdivide en divisiones aferente y eferente. La división aferente lleva la información sobre el ambiente al SNC y lo provee de reportes acerca de las actividades internas que están siendo reguladas por el mismo sistema nervioso. Las instrucciones generadas por el SNC se transmiten vía la división eferente hacia los órganos efectores, los músculos o glándulas que efectúan las órdenes y producen el efecto deseado. El sistema nervioso eferente se divide en sistema nervioso somático, que consiste en las fibras de las neuronas motoras que suplen a los músculos esqueléticos; y el sistema nervioso autónomo, que consta de las fibras que inervan el músculo liso, cardíaco y las glándulas. Este último sistema se subdivide en sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático; ambos inervan la mayoría de los órganos que controla el sistema nervioso autónomo. Además del SNC y SNP, podemos encontrar al sistema nervioso entérico, una extensa red nerviosa que se encuentra presente en la pared del tracto digestivo (Figura 1) [1].

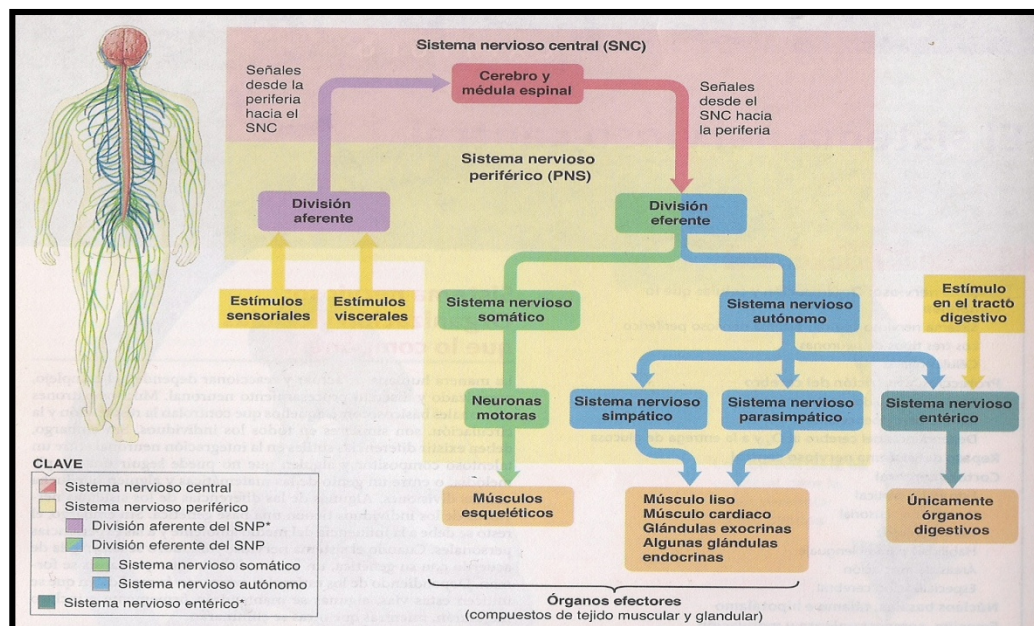


Figura 1. División del sistema nervioso. Tomada de [1].

1.1.1 Sistema Nervioso Central (SNC)

Las cien mil millones de neuronas estimadas en el cerebro se ensamblan en complejas redes que le permiten regular subconscientemente su medio interno por medios naturales, experimentar emociones, controlar los movimientos de manera voluntaria, percibir el propio cuerpo y su entorno, y participar en otros procesos cognitivos superiores como el pensamiento y la memoria. El término cognición se refiere al acto o proceso de “conocer”, incluyendo tanto el conocimiento como el juicio [1].

Ninguna estructura del cerebro actúa de forma aislada de otras regiones del cerebro ya que las redes neuronales están anatómicamente vinculadas por las sinapsis, y las neuronas a lo largo de todo el cerebro se comunican entre sí por medios eléctricos y químicos. Sin embargo, las neuronas que trabajan juntas para llevar a cabo una función particular, tienden a organizarse en localidades discretas. Por lo tanto, aunque el cerebro opera como un todo, está organizado en diferentes regiones. Las estructuras del cerebro se pueden dividir de distintas maneras sobre la base de las diferencias anatómicas, de especialización funcional, y de desarrollo evolutivo en [1]:

1. Tallo cerebral;
2. Cerebelo
3. Prosencéfalo
 - a. Diencéfalo
 - a.(1) Hipotálamo
 - a.(2) Tálamo
 - b. Telencéfalo
 - b.(1) Núcleos basales
 - b.(2) Corteza cerebral

En general, el orden en que aparecen estos componentes representan tanto su localización anatómica (de abajo hacia arriba) como su complejidad y sofisticación funcional (de los menos especializados y más antiguos, al nivel más reciente y especializado). El tallo cerebral, la región más antigua del cerebro, es continuo con la médula espinal. Este consiste en el mesencéfalo, puente y bulbo

raquídeo. El tronco encefálico controla muchos de los procesos vitales como la respiración, la circulación y la digestión. A menudo nos referimos a estos procesos como las funciones vegetativas, es decir, funciones realizadas de manera inconsciente o involuntaria. Unido a la parte superior trasera del tronco encefálico, se encuentra el cerebelo, cuyas funciones están relacionadas con el mantenimiento de una posición corporal adecuada y con la coordinación inconsciente de la actividad motriz. El cerebelo también juega un papel clave en el aprendizaje de la destreza motriz. En la parte superior del tallo cerebral escondido en el interior del cerebro, se encuentra el diencefalo. Éste alberga dos componentes cerebrales: el hipotálamo, que controla muchas funciones homeostáticas importantes para mantener la estabilidad del medio interno, y el tálamo, el cual realiza procesamiento sensorial [1].

El telencéfalo es la región más desarrollada en los seres humanos; constituye cerca del 80% del peso total del cerebro. En la capa exterior del telencéfalo se encuentra la corteza cerebral, la capa con circunvoluciones que recubre un núcleo interno que alberga los núcleos basales. La gran cantidad de circunvoluciones en la corteza cerebral humana le da una apariencia sumamente plegada. Sin estos pliegues superficiales, la corteza humana abarcaría hasta tres veces su superficie. El extenso circuito neural albergado en esta zona extra de la corteza cerebral que no está presente en las especies inferiores primitivas es responsable de muchas de nuestras habilidades humanas únicas. La corteza cerebral juega un papel importante en las funciones neuronales más sofisticadas, tales como la iniciación voluntaria del movimiento, la percepción sensorial final, el pensamiento consciente, el lenguaje, los rasgos de la personalidad y otros factores que asociamos con la mente o el intelecto. Es la zona más compleja e integrativa del cerebro (Figura 2), (Tabla 1) [1].

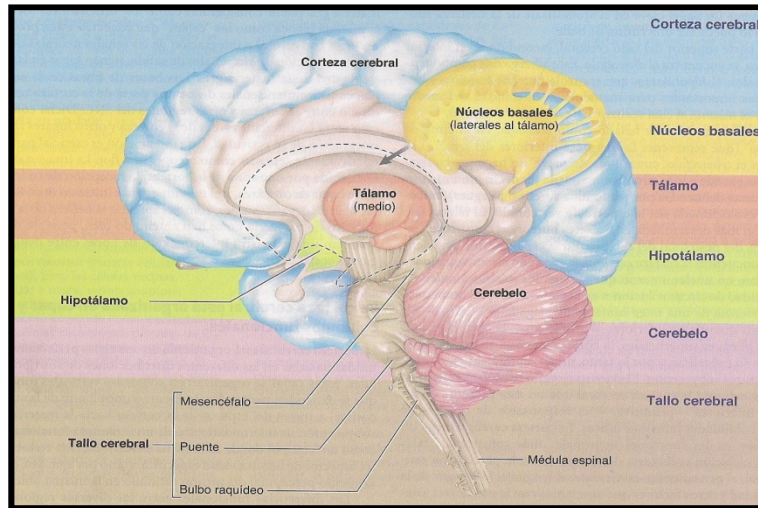


Figura 2. Estructuras principales del cerebro. Tomada de [1].

Tabla 1. Funciones de los componentes principales del cerebro

Componente cerebral	Funciones principales
Corteza cerebral	Percepción sensorial Control voluntario del movimiento. Lenguaje. Rasgos de personalidad. Eventos mentales sofisticados tales como el pensamiento, la memoria, la toma de decisiones, la creatividad y la conciencia.
Núcleos basales	Inhibición del tono muscular Coordinación de movimientos lentos y sostenidos Supresión de patrones de movimiento inservibles
Tálamo	Centro de revelado de todas las señales sinápticas Percepción burda de las sensaciones Cierta grado de conciencia Papel en el control motriz
Hipotálamo	Regulación de varias funciones homeostáticas, como el control de la temperatura, la sed, excreción de orina e ingesta de alimentos Es un vínculo importante entre los sistemas nervioso y endocrino Involucrado con las emociones y los patrones de comportamientos básicos Función en el ciclo sueño-vigilia
Cerebelo	Mantenimiento del equilibrio Aumento en el tono muscular Coordinación y planeación de la actividad muscular voluntaria que implica cierta habilidad

Tabla 1. Funciones de los componentes principales del cerebro (continuación)

Tallo cerebral	Origen de la mayoría de los nervios periféricos craneales Centros de control cardiovascular, respiratorio y digestivo Regulación de los reflejos de todas las señales sinápticas de la médula espinal; excitación y activación de la corteza cerebral Función en el ciclo sueño-vigilia
----------------	---

Tomada de [1].

1.1.2 Neuronas

Las neuronas son células especializadas para una señalización eléctrica rápida y para la secreción de neurotransmisores. Tres tipos funcionales de neuronas componen el sistema nervioso: las neuronas aferentes, eferentes e interneuronas. La división aferente del SNP consiste en neuronas aferentes; su forma es distinta a la de los otros dos tipos de neuronas. Una neurona aferente típica posee en su terminación periférica un receptor sensorial que genera potenciales de acción en respuesta a un tipo particular de estímulo. El cuerpo celular de las neuronas aferentes, que carece de dendritas y de señales presinápticas, se localiza adyacente a la médula espinal. Un largo axón periférico, comúnmente denominado fibra aferente, se extiende desde el receptor hasta el cuerpo celular, y un corto axón central entra a la médula espinal desde el cuerpo celular. Los potenciales de acción se inician, en respuesta a un estímulo, en el extremo del axón periférico donde se localiza el receptor, y se propagan a lo largo del axón periférico y central en dirección a la médula espinal. Las terminales del axón central se ramifican y hacen sinapsis con otras neuronas en la médula espinal difundiendo la información acerca del estímulo. Las neuronas aferentes se encuentran principalmente en el SNP. Sólo una pequeña porción de las terminaciones de sus axones centrales se proyecta hacia la médula espinal para transmitir señales provenientes desde la periferia hacia el SNC [1].

Las neuronas eferentes también yacen principalmente dentro del SNP. Los cuerpos neuronales se originan en el SNC donde varias señales presinápticas centrales convergen sobre ellos para influir en las señales de respuesta que envían hacia los órganos efectores [1].

Los axones eferentes (fibras eferentes) salen del SNC para penetrar los músculos y glándulas transmitiendo su señal integrada para que los órganos efectores puedan responder y actuar [1].

Aproximadamente 99% de todas las neuronas son interneuronas ubicadas dentro del SNC. Las interneuronas se ubican entre las neuronas aferentes y las eferentes; son importantes para integrar las respuestas periféricas. Mientras más compleja sea la acción requerida, mayor es el número de interneuronas que participan en el mensaje aferente y la respuesta eferente; más aún, las conexiones entre las mismas interneuronas son responsables de los fenómenos abstractos relacionados con la mente, tales como las emociones, la memoria, la creatividad, el intelecto y la motivación. Estas funciones son las menos entendidas del sistema nervioso (Figura 3) [1].

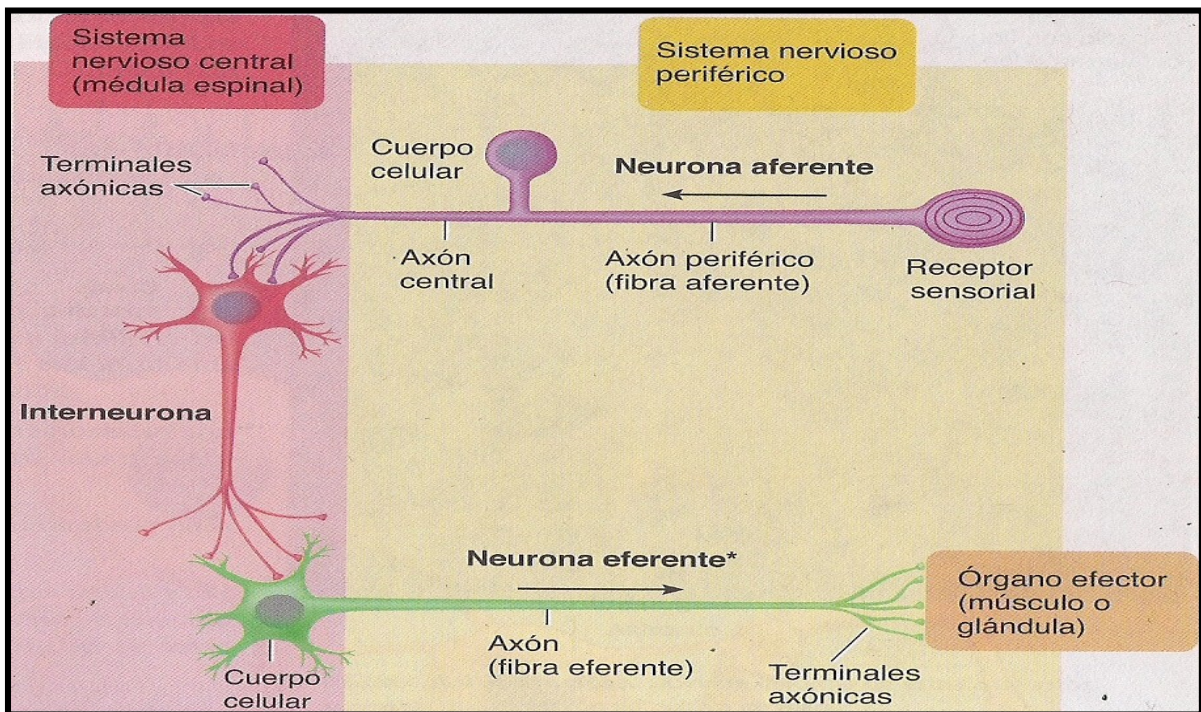


Figura 3. Estructura y ubicación de las tres clases funcionales de neuronas. Tomada de [1].

1.1.3 Células de protección del cerebro

El tejido del SNC es sumamente delicado. Esto, junto con el hecho de que las células nerviosas dañadas no pueden reemplazarse, hace imperativo que este frágil e irremplazable tejido deba protegerse. Cuatro principales características del SNC lo protegen:

1. El SNC está protegido por duras estructuras óseas. El cráneo encierra al cerebro, y la columna vertebral rodea a la médula espinal.
2. Tres membranas nutritivas protectoras, las meninges, yacen entre la cobertura ósea y el tejido nervioso. Estas meninges son la duramadre, el aracnoides y la piamadre.
3. El cerebro “flota” en un líquido especial de amortiguamiento, el líquido cefalorraquídeo.
4. Una barrera hematoencefálica limita el acceso de material proveniente de la sangre hacia el vulnerable tejido cerebral [1].

1.2 Células gliales

Aproximadamente 90% de las células que conforman el SNC no son neuronas, son células gliales o neuroglías. A pesar de estar presentes en grandes cantidades, las células gliales ocupan únicamente la mitad del volumen del cerebro puesto que no se ramifican de manera tan extensa como las neuronas. A diferencia de las neuronas, las células gliales no inician ni conducen impulsos nerviosos. Pero sí se comunican con las neuronas y entre ellas mediante señales químicas. Las células gliales funcionan como el tejido conjuntivo del SNC, ayudando a soportar física y metabólicamente a las neuronas. Manteniendo homeostáticamente la composición del ambiente extracelular que rodea a las neuronas, dentro de los límites óptimos para el correcto funcionamiento neuronal. Más aún, estas células modulan de forma activa la función sináptica y son consideradas casi tan importantes como las neuronas en los procesos de aprendizaje y memoria [1].

Existen cuatro tipos principales de células gliales en el SNC: los astrocitos, los oligodendrocitos, la microglía y las células ependimarias, cada una de las cuales juega un papel específico (Tabla 2) [1].

Tabla 2. Funciones de las células gliales

Tipo de célula glial	Funciones
Astrocitos	Dan soporte físico a las neuronas para su correcta distribución espacial Sirven como una matriz durante el desarrollo cerebral del feto Inducen la formación de la barrera hematoencefálica Ayudan a transferir nutrientes a las neuronas Forman el tejido de cicatrización neural Toman y degradan neurotransmisores liberados Toman el exceso de K ⁺ para mantener una apropiada concentración iónica en el cerebro y el LEC (líquido extracelular); mantienen una excitabilidad neural normal Aumentan la formación sináptica y refuerzan la transmisión sináptica vía señalización química con neuronas Se comunican químicamente con las neuronas y entre ellas
Oligodendrocitos	Forman capas de mielina en el SNC
Microglía	Participan en la defensa del cerebro actuando como “carroñeros” fagocíticos Liberan factor de crecimiento nervioso
Células endoteliales	Recubren cavidades internas del cerebro y de la médula espinal Contribuyen a la formación de líquido cerebroespinal Actúan como células madre neurales con el potencial de formar nuevas neuronas y células gliales

Tomada de [1]

1.2.1 Mensajeros químicos en la sinapsis

La sinapsis es la zona de la neurona especializada en el contacto y/o comunicación con otras neuronas. A principios del siglo XX, Ramón y Cajal describió, desde el punto de vista histológico, la existencia de las sinapsis y propuso la transmisión eléctrica entre neuronas. En los años veinte, Loewi demostró la transmisión química al descubrir que la señal que traslada el mensaje a través de la hendidura sináptica es de naturaleza química (neurotransmisor). A mediados del siglo pasado se pudo establecer que los dos tipos de comunicación sináptica coexisten. En el caso de la transmisión eléctrica, las neuronas presináptica y postsináptica están en contacto y se comunican entre sí a través de las uniones con hendidura. En el caso de la transmisión química, la neurona

presináptica libera un neurotransmisor que actúa sobre receptores de la neurona postsináptica (Figura 4) [2].

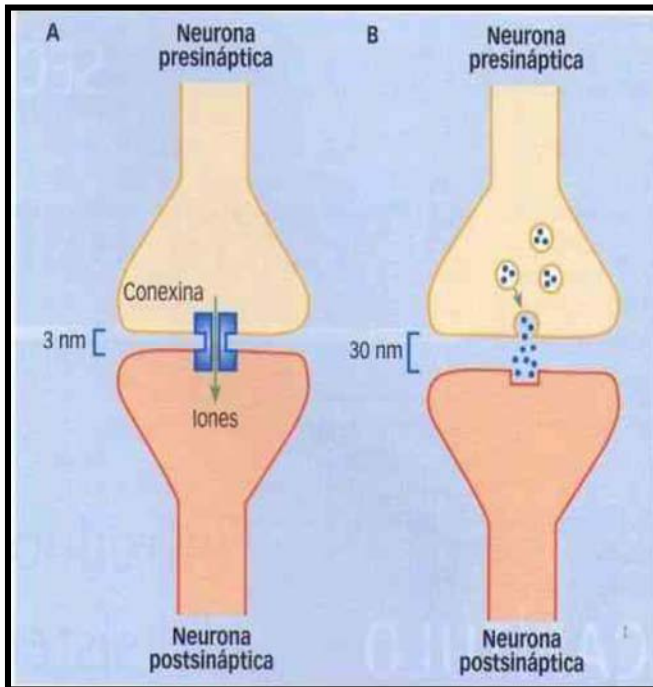


Figura 4. A) En las sinapsis eléctricas existen continuidad entre el citoplasma de las dos células entre las que se establece la sinapsis. Los poros que comunican las células están formados por unas proteínas denominadas conexinas.

El paso de información entre las células es bidireccional. B) En las sinapsis químicas hay que considerar una neurona presináptica, que libera un neurotransmisor a la sinapsis, que se unirá a receptores postsinápticos.

Tomada de [2].

1.2.2 Neurotransmisores

Los neurotransmisores son moléculas químicas liberadas por las terminaciones nerviosas, las cuales son reconocidas por receptores específicos localizados en la membrana de la célula postsináptica. Como consecuencia de la interacción del neurotransmisor con el receptor específico, se origina un estímulo que, dependiendo de las características de las células postsinápticas, pone en marcha una respuesta excitadora o inhibitora [2].

1.2.3 Lugares de acción de los fármacos en la sinapsis

La liberación de neurotransmisores es un proceso dependiente de Ca^{2+} . La llegada de un potencial de acción a un terminal sináptico da lugar a la entrada de Ca^{2+} a través de canales de calcio dependientes de voltaje. El incremento de Ca^{2+} causa la fusión de las vesículas que contienen los neurotransmisores con la membrana presináptica y la difusión del neurotransmisor al espacio sináptico. Una vez liberado, el neurotransmisor se une a receptores postsináptico que regulan,

directa (receptores ionotrópicos) o indirectamente (receptores metabotrópicos), la actividad de canales iónicos en la neurona postsináptica (Figura 5) [2].

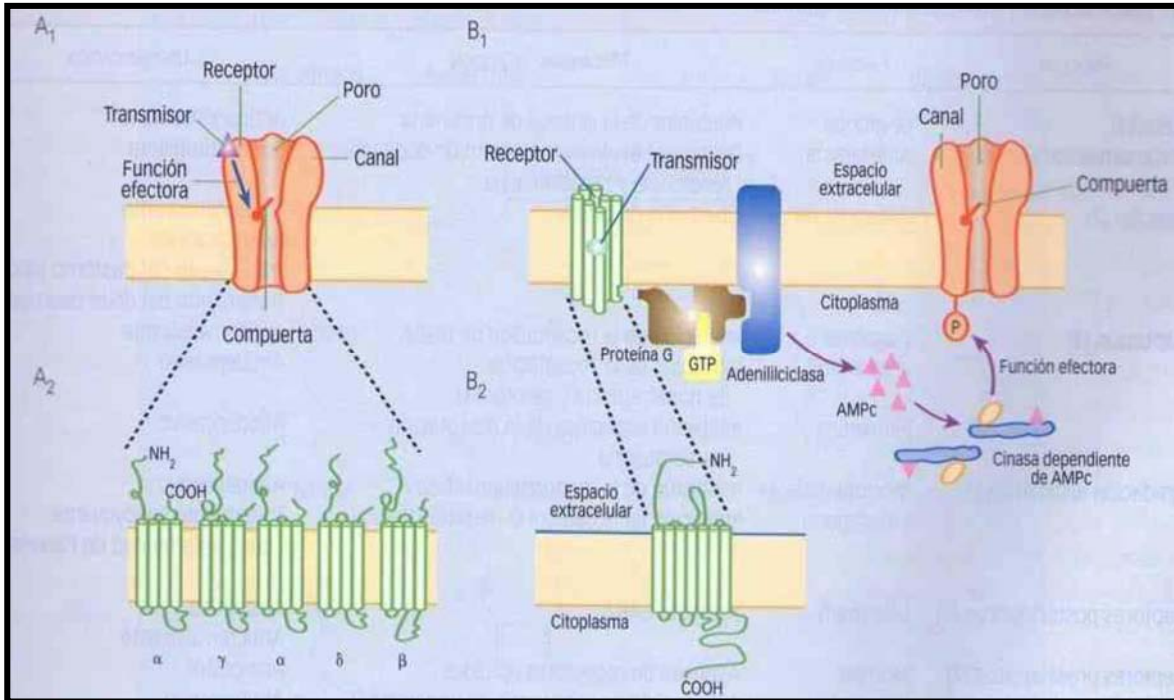


Figura 5. Los neurotransmisores actúan sobre canales iónicos activados por ligando (receptores ionotrópicos) o acoplados a proteína G (receptores metabotrópicos). A₁ y A₂ esquematizan, a distinta escala, la estructura del canal iónico. B₁ y B₂ corresponden a un esquema de la conformación de un receptor metabotrópico típico. Tomada de [2].

Dependiendo del receptor específico al que se une el neurotransmisor y del tipo de canal cuya actividad se modifique, la neurona postsináptica puede resultar excitada o inhibida. El neurotransmisor también puede unirse a receptores presinápticos localizados en la misma neurona que lo ha liberado (autorreceptores). El resultado de esta interacción es, con frecuencia, una inhibición de la neurona presináptica y constituye un mecanismo de autorregulación de la neurotransmisión. No obstante, la activación de receptores presinápticos también puede facilitar la liberación del neurotransmisor [2].

Una vez liberado, el neurotransmisor se inactiva por degradación enzimática o mediante un proceso conocido como recaptación, llevado a cabo por proteínas transportadoras específicas, localizadas en la membrana de la neurona presináptica o de células gliales adyacentes. Una vez internalizado, el neurotransmisor se metaboliza por la acción de enzimas intracelulares o de nuevo se almacena en vesículas sinápticas [2].

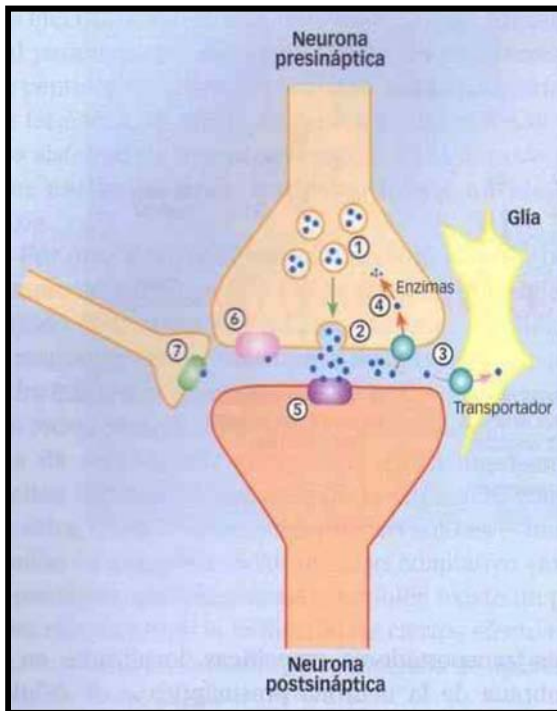


Figura 6. Fases de la transmisión sináptica y dianas de los fármacos, señalizadas sobre las conexiones y elementos existentes en una sinapsis ideal. Se esquematiza los aspectos relacionados con la transmisión sináptica susceptibles de modificación por fármacos, éstos pueden actuar sobre la síntesis y el almacenamiento del transmisor (1), así como en su liberación (2) o en los procesos de recaptación (3). La diana del fármaco puede ser también las enzimas intraneuronales o extraneuronales encargadas de catabolizar el transmisor liberado (4). No obstante, los lugares fundamentales de la activación de los fármacos son los receptores, que pueden ser de localización postsináptica (5) o presináptica. En este caso puede tratarse de autorreceptores (6) o de receptores localizados en otras neuronas que mantenga una conexión axoaxónica con la neurona que ha liberado el neurotransmisor (7). Tomada de [2].

En la figura anterior se han esquematizado los aspectos relacionados con la transmisión sináptica susceptibles de modificaciones por fármacos. Éstos pueden actuar sobre la síntesis y el almacenamiento del transmisor (1), así como en su liberación (2) o en los procesos de recaptación (3). La diana del fármaco puede ser también las enzimas intraneuronales o extraneuronales encargadas de catabolizar el transmisor liberado (4). No obstante, los lugares fundamentales de la acción de los fármacos son los receptores, que pueden ser de localización postsináptica (5) o presináptica. En este caso puede tratarse de autorreceptores (6) o de receptores localizados en otra neurona que mantenga una conexión axoaxónica con la neurona que ha liberado en neurotransmisor (7) [2].

1.2.4 Aminoácidos y monoaminas neurotransmisores del SNC

Las aminas neurotransmisoras (noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina y acetilcolina,) intervienen sólo en un porcentaje relativamente pequeño de sinapsis centrales, el GABA es el neurotransmisor inhibitor por excelencia en alrededor del 30% de las sinapsis del cerebro y de la médula espinal, y el glutamato es el neurotransmisor excitador más importante del SNC, considerándose que es

utilizado por más del 40% de sus sinapsis. La glicina tiene también un efecto inhibitor y actúa como mensajero fundamentalmente en la médula espinal [2].

Se supone que buen número de alteraciones del SNC implican un desequilibrio entre excitación e inhibición y que los fármacos utilizados en su tratamiento actúan restaurando dicho equilibrio. Mientras que la participación del GABA en la patogenia de la epilepsia es un hecho demostrado, la activación masiva o persistente de los canales regulados por glutamato, fenómeno denominado excitotoxicidad, coadyuva en el proceso de degeneración neuronal. Dependiendo de las circunstancias, esta neurodegeneración puede ser consecuencia de necrosis o apoptosis. La excitotoxicidad se considera la fase final del proceso de muerte neuronal [2].

1.2.4.1 Ácido γ -aminobutírico

El GABA fue identificado por primera vez como constituyente químico del SNC en 1950. Los niveles de GABA en el cerebro y la médula espinal alcanzan concentraciones de orden milimolar, mucho mayores que las detectadas en el caso de las aminas neurotransmisoras, de orden nanomolar. Estableciendo un

vínculo de unión entre ambos transmisores, el GABA se biosintetiza a partir de glutamato siguiendo una ruta catalizada por la descarboxilasa de L-glutamato. No obstante, buena parte del GABA y del glutamato utilizados derivan del “pool” de glutamina existente en células gliales (Figura 7) [2].

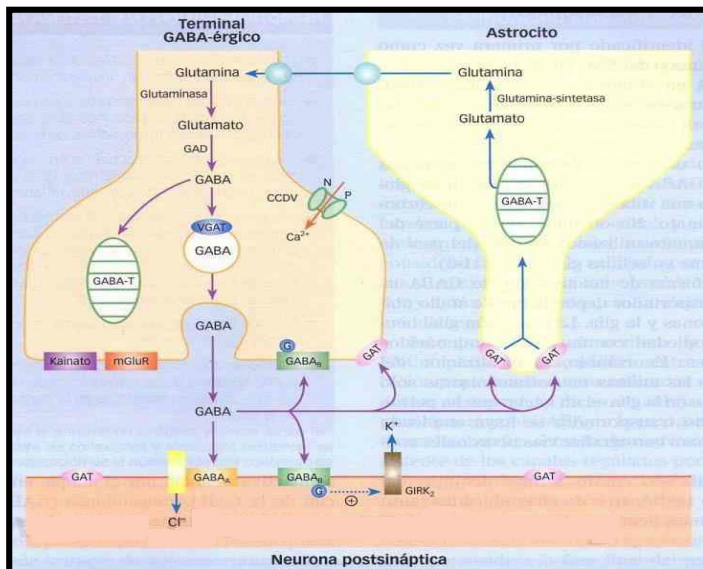


Figura 7. Esquema de una sinapsis GABAérgica. Tomada de [2].

La principal forma de inactivación de GABA es mediante un transportador dependiente de sodio ubicado en las neuronas y la glía. La captación glial-neuronal es una propiedad común de los aminoácidos neurotransmisores. En cambio, la localización del transportador de las aminas neurotransmisoras sólo en la neurona y no en la glía es un hecho que ha permitido que el propio transportador se haya empleado como marcador para cartografiar vías neuronales aminérgicas. Cuatro formas distintas del transportador de GABA se han identificado, tres de ellas ubicadas tanto en la glía como en las neuronas. Este neurotransmisor se inactiva también por el ataque enzimático secuencial de la GABA-transaminasa (GABA-T) y de la semialdehído-succinato-deshidrogenasa, dando lugar a metabolitos intermediarios que pueden ser empleados para la síntesis de glutamato. La GABA-T es una proteína mitocondrial de localización neuronal y glial, y es inhibida por el agente antiepiléptico vigabatrina. El GABA es un neurotransmisor liberado por interneuronas locales de trayecto corto. Además, en algunos casos es el transmisor de determinados tractos de mayor longitud. Por otra parte, es frecuente que neuronas GABAérgicas coexpresen neuropéptidos transmisores [2].

- Receptores de ácido γ -aminobutírico: Los receptores de GABA están ubicados tanto en astrocitos como en neuronas centrales. Se conocen tres subtipos de receptor GABA.
- Receptor GABA_A: Es un receptor ionotrópico o canal de cloruro activado por ligando. Es el receptor de GABA más abundante e interviene en los procesos rápidos de transmisión de tipo inhibitorio que conducen a la reducción de la excitabilidad de la membrana celular. Se trata de un receptor de localización postsináptica, también denominado complejo canal de cloruro-receptor GABA_A. Estructuralmente se trata de una glucoproteína formada por cinco subunidades polipeptídicas. Siete clases de subunidades (α , β , γ , δ , ϵ , θ y ρ) y múltiples isoformas para cada clase se han descrito. Esta complejidad es la base de la extraordinaria diversidad estructural de los receptores GABA_A. No obstante, estos receptores suelen estar conformados por dos copias de la subunidad α , dos copias de la subunidad

β y una copia de la subunidad γ . El receptor $GABA_A$ puede ser modulado alostéricamente por dos grupos importantes de fármacos, las benzodiazepinas y los barbitúricos, así como por los alcoholes.

- Receptores $GABA_B$: Es un receptor metabotrópico que media la inhibición presináptica y postsináptica. Se trata de un receptor acoplado a proteínas G_i , cuya activación da lugar a una inhibición de la adenililciclase, a un aumento de la concentración de K^+ y a una disminución de la de Ca^{2+} . Como consecuencia, la estimulación de este receptor conduce a una hiperpolarización de la membrana celular y a un bloqueo de la liberación de neurotransmisores.
- Receptores $GABA_C$: Es también un receptor ionotrópico acoplado a un canal de cloruro. Sin embargo, aunque presenta una elevada afinidad por el GABA, este receptor no se une a la bicuculina (agonista de $GABA_A$) ni al baclofeno (agonista $GABA_B$). Tampoco es modulado por benzodiazepinas, barbitúricos, alcoholes o neuroesteroides, como ocurre con el receptor $GABA_A$.

1.2.4.2 Glicina

Es el transmisor inhibitor más importante en las sinapsis de la medula espinal. Se sintetiza a partir de serina y activa receptores ionotrópicos, compuestos por cinco subunidades que regulan la entrada de cloruro. La glicina es además un regulador alostérico del receptor NMDA de glutamato (ácido *N*-metil-D-aspartato) [2].

1.2.4.3 Glutamato

El glutamato y el aspartato son aminoácidos dicarboxílicos presentes en altas concentraciones en el cerebro y que poseen efectos excitadores sobre las neuronas de cualquier región del SNC. De hecho, las sinapsis glutamatérgicas median prácticamente toda la transmisión excitadora en el cerebro de los mamíferos. El L-glutamato cerebral que se sintetiza en el terminal nervioso procede de la transaminación de la α -oxo-glutarato generado en el ciclo de Krebs, o de la glutamina sintetizada en las células gliales. La acción del glutamato finaliza

por un proceso de recaptación de alta afinidad que incorpora el aminoácido a la neurona y/o célula glial. Se conocen cinco tipos de transportadores de glutamato (EAAT₁-EAAT₅); el más abundante en la neurona es el EAAT₃. El glutamato incorporado a glía es convertido por la glutamina-sintetasa en glutamina, que es de nuevo transportada al terminal nervioso, mediante un transportador de baja afinidad, y transformada de nuevo en glutamato, que puede bien almacenarse, bien servir como sustrato de la glutamato Descarboxilasa para generar GABA. El proceso de recaptación del glutamato es importante para mantener la concentración extracelular por debajo de niveles excitotóxicos. El transporte de glutamato está acoplado al cotransporte de ión sodio y al antitransporte de iones potasio e hidroxilo [2].

Receptores de glutamato. Existen cuatro tipos de receptores que median la acción excitadora del glutamato y del aspartato. Los receptores NMDA y AMPA, denominados con las siglas de sus agonistas respectivos (ácido N-metil-D-aspartato y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, respectivamente), y el receptor kainato son receptores ionotrópicos. El cuarto receptor corresponde, en realidad, a una familia de receptores metabotrópicos que engloba ocho subtipos diferentes (mGluR₁-mGluR₈). El receptor NMDA media potenciales postsinápticos excitadores (EPSP) lentos y es un canal activado por ligando que, además es dependiente de voltaje. Es permeable a Na⁺ y Ca²⁺. Está formado por una subunidad NR1 y múltiples subunidades NR2. Posee varios centros de modulación alostérica, caracterizados por ser sitios específicos de fijación de: L-glutamato, glicina, ión magnesio, otros iones divalentes, fenciclidina y poliaminas [2].

Los receptores AMPA son receptores ionotrópicos que median EPSP rápidos y que están asociados a canales no dependientes de voltaje responsables de corrientes despolarizantes, debidas primordialmente a la entrada de sodio, los distintos subtipos de receptores AMPA son el resultado de diferentes combinaciones sin GluR₂ y son permeables al ión calcio. Los receptores de kainato son receptores postsinápticos que sólo se activan por glutamato. Algunos receptores de kainato se localizan en terminales presinápticos GABA-érgicos,

mediando así una disminución de la liberación de este neurotransmisor inhibitor. Los receptores metabotrópicos de glutamato son receptores acoplados a proteínas G, que regulan los niveles intracelulares de Ca^{2+} e inositoltrifosfato, en consecuencia, generan respuestas sinápticas lentas. También intervienen en el fenómeno de la excitotoxicidad [2].

1.2.4.4 Noradrenalina

La noradrenalina se sintetiza a partir de la dopamina mediante la dopamina β -hidroxilasa; se libera desde la médula suprarrenal a la sangre como una hormona, y es también un neurotransmisor en el SNC y el sistema nervioso simpático, donde se libera a partir de las neuronas noradrenérgicas. Las acciones de la noradrenalina se llevan a cabo a través de la unión a receptores adrenérgicos [2].

Neuronas noradrenérgicas en el SNC. Los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas tienen una distribución restringida a algunas áreas del tronco encefálico. Los troncos ascendentes inervan toda la corteza, el tálamo, el hipotálamo, los tubérculos olfatorios y el hipocampo. El tronco descendente se dirige hacia la médula espinal y se localiza en la columna ventrolateral. En la región tegmental lateral los cuerpos celulares noradrenérgicos tienen una distribución más difusa que la anterior. Aquí se originan vías descendentes hacia la médula espinal, que regulan reflejos autónomos y el control de la nocicepción, y vías ascendentes hacia el hipotálamo. Todas las vías noradrenérgicas tienen un efecto inhibitor [2].

Receptores adrenérgicos. Los receptores adrenérgicos se hallan en la membrana celular donde actúan la adrenalina y la noradrenalina, tanto en SNC como en el SNP [2].

En 1948, Ahlquist propuso la clasificación de los adrenoreceptores en dos tipos: receptores α -adrenérgicos (noradrenalina > adrenalina > isoproterenol) y receptores β -adrenérgicos (isoproterenol > adrenalina > noradrenalina). Diecinueve años después del descubrimiento de Ahlquist, se comprobó la existencia de distintos subtipos de receptores α y β : α_1 y α_2 ; β_1 y β_2 . En años

posteriores se identificaron siete tipos de receptores α (α_{1a} , α_{1b} , α_{1d} , α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , α_{2d}) y cuatro de receptores β (β_1 , β_2 , β_3 , β_4) [2].

- Receptores α -adrenérgicos. Los receptores del subtipo α_1 predominan en el SNC, aunque también se encuentran en el SNP. En el SNC desempeñan una función excitadora y su localización es principalmente postsináptica. Los receptores del subtipo α_2 se encuentran tanto en el SNC como en el SNP y en ambos casos, su localización es presináptica y postsináptica. Están involucrados en funciones inhibitoras.
- Receptores β -adrenérgicos. Los receptores del subtipo β_1 son en su mayoría postsinápticos. Se localizan principalmente en el corazón y también en las plaquetas, las glándulas salivales y el aparato gastrointestinal. Los receptores del subtipo β_2 son también en su mayoría postsinápticos. Se localizan en diversos tejidos: vasos, bronquios, aparato gastrointestinal, músculo esquelético, hígado y mastocitos. Los β_2 presinápticos facilitan la liberación de noradrenalina, un efecto opuesto a los α_2 presinápticos. Los receptores del subtipo β_3 se expresan principalmente en el tejido adiposo. Y los receptores del subtipo β_4 se localizan en el tejido cardíaco.

1.2.4.5 Dopamina

La dopamina es la catecolamina identificada más recientemente en el SNC. Hasta la década de los cincuenta se consideraba que era un producto intermedio en la síntesis de la noradrenalina. La hipótesis de que la dopamina era un neurotransmisor surgió al comprobar que su distribución en el SNC era totalmente diferente a la de la noradrenalina [2].

La dopamina se sintetiza a partir del aminoácido tirosina por la acción secuencial de las enzimas que también intervienen en la síntesis de la noradrenalina: tirosina-hidroxilasa y la dopa-descarboxilasa. Sin embargo, las neuronas dopaminérgicas carecen de dopamina- β -hidroxilasa, que es la enzima que interviene en la síntesis de noradrenalina a partir de dopamina.

La dopamina liberada se elimina del espacio sináptico por un proceso de difusión hacia regiones extrasinápticas, en las que se localiza un transportador específico que reintroduce la dopamina en la neurona. Este transportador tiene una estructura semejante a la de los transportadores de noradrenalina, serotonina y GABA y pertenece a la familia de los transportadores de membrana dependientes de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ [2].

Sistemas dopaminérgicos. La dopamina es una catecolamina con una distribución restringida a determinadas áreas del SNC. La mayor parte de la dopamina cerebral se encuentra en terminaciones nerviosas situadas en los ganglios basales. Los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas se localizan mayoritariamente en el tronco encefálico y en el hipotálamo y emiten proyecciones hacia distintas áreas del SNC. De todos los sistemas, los más importantes desde el punto de vista de la acción de los fármacos son [2]:

1. El sistema nigroestriado.
2. Los sistemas mesolímbicos y mesocortical.
3. El sistema tuberoinfundibular

Receptores de dopamina. Hasta la fecha se han caracterizado, desde el punto de vista molecular, cinco tipos de receptores de dopamina: D_1 y D_5 , acoplados a proteínas G_s , y D_2 , D_3 y D_4 , acoplados a proteínas G_i . D_1 (que engloba D_1 y D_5), de localización postsináptica, y el receptor D_2 (correspondiente a las isoformas D_2 , D_3 y D_4), que es un autorreceptor implicado en la regulación de la actividad de las neuronas dopaminérgicas [2].

Los receptores D_1 son los más abundantes en el SNC y se localizan entre todas las áreas del cerebro que reciben inervación dopaminérgica [2].

1.2.4.6 Serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un mediador inicialmente caracterizado en la periferia como agente vasoconstrictor y como activador de la motilidad intestinal y de la función plaquetaria. A principios de los años cincuentas se constató la presencia de 5-HT en el SNC y, 10 años más tarde, se caracterizaron las neuronas serotoninérgicas y su organización anatómica. La 5-

HT se sintetiza a partir del aminoácido triptófano por la acción secuencial de la triptófano-hidroxilasa y de una descarboxilasa inespecífica [2].

Sistemas serotoninérgicos. Las neuronas serotoninérgicas se localizan en el tronco encefálico agrupados en nueve áreas denominadas de B₁ a B₉. Las áreas B₁-B₃ están agrupadas las neuronas que dan lugar a las proyecciones descendentes. Estas vías participan en la regulación de las neuronas autónomas preganglionales de la médula espinal. Las procedentes del área B₃ están implicadas en el control de la nocicepción. B₄-B₉ parten las vías ascendentes que inervan el hipotálamo, el tálamo, los ganglios basales, la corteza y el hipocampo [2].

Receptores de serotonina. Los receptores de 5-HT forman un grupo caracterizado por la heterogeneidad. Su clasificación actual se basa en el mecanismo de transducción al que están acoplados, en el grado de homología de su secuencia y en la estructura del gen correspondiente. Se consideran siete familias (5HT₁, a 5-HT₇), algunas de las cuales engloba varios subtipos diferentes de receptores [2].

Todos los receptores de 5-HT, con excepción de los 5-HT₃, están acoplados a proteínas G. Los receptores 5-HT₃ son canales iónicos con especificidad para Na⁺ y K⁺. Los receptores 5-HT₁ están acoplados a proteínas G_i, y son 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Los receptores 5-HT₂ están acoplados a proteínas G_q y se han identificado tres subtipos en el SNC, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Los receptores 5-HT₄ están acoplados a proteínas G_s [2].

1.3 Afecciones del SNC y trastornos afectivos

Numerosas son las afecciones del SNC, desde infecciones, como la meningitis, encefalitis y la poliomeilitis, así como los desórdenes degenerativos que incluyen, por ejemplo, la enfermedad: de Huntington, de Alzheimer, de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, entre otras. También cabe mencionar la epilepsia, la parálisis cerebral, y de la misma manera a los trastornos mentales, como: la depresión, la esquizofrenia, y la ansiedad. Para nuestros fines se indagará con más detalle sobre tres de las afecciones mencionadas

anteriormente: la depresión, y como enfermedades excitadoras del SNC, la ansiedad y la epilepsia, siendo éstas entre las que mayor uso de la herbolaria se ha referido [3].

Los criterios diagnósticos para los trastornos afectivos están en constante evolución, estableciéndose las nosologías actuales a partir del DMS-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) en Estados Unidos y el ICD-10 (Internacional Classification of Diseases) en otros países. Se suele denominar trastornos afectivos a los problemas relacionados con el estado de ánimo. Los trastornos afectivos son, en realidad, síndromes, es decir, son grupos de síntomas, de los que sólo uno es una anomalía del estado de ánimo. Desde luego, la calidad del estado de ánimo, el grado de cambio respecto al estado normal y la duración del estado de ánimo anormal son características importantes de un trastorno afectivo. Pero además, los clínicos deben evaluar las características vegetativas como el sueño, el apetito, el peso y el impulso sexual; las características cognitivas como el grado de atención, la tolerancia a la frustración, la memoria y las distorsiones negativas; el control de los impulsos, como el suicidio y el homicidio; las características conductuales como la motivación, el placer, los intereses y la fatigabilidad; y las características físicas (o somáticas), como los dolores de cabeza o de estómago y la tensión muscular [4].

1.3.1 Ansiedad

La ansiedad se define como una emoción normal en circunstancias amenazadoras, y que se considera que forma parte de la reacción evolutiva de supervivencia de lucha o huida. Aunque puede ser normal, e incluso resultar adaptativa, hay muchas circunstancias en las que la presencia de ansiedad constituye una mala adaptación y un trastorno psiquiátrico [4].

Clasificar los trastornos de ansiedad por su subtipo diagnóstico (trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada [TAG], etc.) tiene importantes consecuencias en cuanto a pronóstico y tratamiento. Los criterios diagnósticos para estas entidades se proporcionan en el DMS-IV (Tabla 3) y el ICD-10 [4].

Tabla 3. Criterios diagnósticos del DSM-V para el trastorno de ansiedad generalizada

A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva), presentes un número de días superior al de su ausencia durante al menos 6 meses, en relación con una serie de acontecimientos o actividades (como el rendimiento laboral o escolar)
B. Dificultades para controlar la preocupación
C. Ansiedad y preocupación asociadas con tres o más de los seis síntomas siguientes, con al menos algunos síntomas presentes un número de días superior al de su ausencia durante los últimos 6 meses (nota: en los niños sólo se requiere uno de ellos): <ol style="list-style-type: none"> 1. Inquietud o sensación de estar nervioso 2. Fatigarse con facilidad 3. Dificultad de concentración o quedarse con la mente en blanco. 4. Irritabilidad 5. Tensión muscular 6. Desajuste del sueño (dificultad para quedarse dormido o para seguir durmiendo, o sueño inquieto e insuficiente)
D. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan una aflicción clínicamente significativa o un deterioro de la función social, laboral o de otras áreas importantes
E. El desajuste no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga o una medicación), y no se da exclusivamente durante un trastorno emocional, un trastorno psicótico o un trastorno profundo del desarrollo
F. El foco de la ansiedad y la preocupación no se limita a las características de un trastorno del Eje 1. Por ejemplo, la ansiedad o preocupación no es por tener un ataque de pánico (como en el trastorno de pánico); por encontrarse en una situación embarazosa en público (como en la fobia social); por contaminarse (como en el trastorno obsesivo-compulsivo); por alejarse de casa o de los parientes cercanos (como en el trastorno por angustia de separación); por ganar peso (como en la anorexia nerviosa), o por padecer una enfermedad grave (como en la hipocondriasis); y la ansiedad y la preocupación no se dan exclusivamente durante el trastorno de estrés postraumático

Tomada de [5].

Centrando la atención en el TAG, ésta es una entidad que no se diagnostica en la práctica clínica; es decir, los médicos de atención primaria tienden a tratar los síntomas de la ansiedad y/o de la depresión tanto si alcanzan el umbral como si no lo hacen. Los psiquiatras tienden a centrarse en el trastorno depresivo mayor o en los subtipos del trastorno de ansiedad que normalmente constituyen

afecciones comórbidas con el TAG, en lugar de abordar el TAG explícitamente (Figura 8) [4].

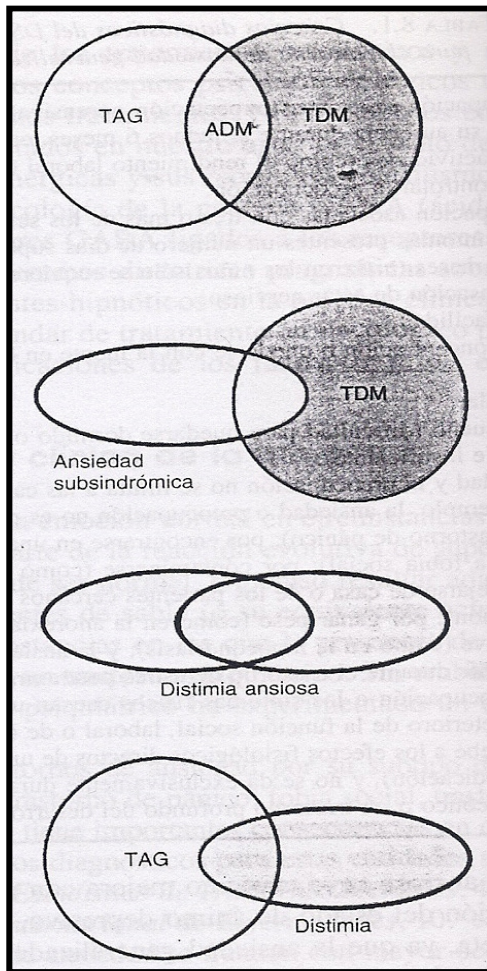


Figura 8. La ansiedad y la depresión pueden combinarse en una amplia variedad de síndromes. El TAG se puede solapar con el trastorno depresivo mayor (TDM) para formar la ansiedad depresión mixta (ADM). La ansiedad subsindrómica se solapa con la depresión subsindrómica para formar la ansiedad depresión mixta subsindrómica, también denominada a veces distimia ansiosa. El TDM también puede solaparse con síntomas de ansiedad subsindrómica para crear la depresión ansiosa; el TAG puede también solaparse con síntomas de depresión, como la distimia, para crear el TAG con rasgos depresivos. Tomada de [4].

La expresión respuesta ansiosa alude a un paciente con depresión ansiosa cuyo trastorno mejora con un tratamiento antidepresivo por eliminación del estado de ánimo depresivo, pero que no presenta una remisión completa, ya que la ansiedad generalizada, la inquietud, la tensión, el insomnio y los síntomas somáticos persisten. Cuando una forma de depresión ansiosa continúa de modo más benigno, sigue causando incapacidad y estrés, y, lo que aún es peor, puede ser el presagio de la aparición de otro episodio de depresión [4].

Algunos pacientes con TAG experimentan un estado crónico de deterioro sintomático, otros pacientes experimentan un proceso de altibajos justo por encima y por debajo del umbral diagnóstico durante largos periodos de tiempo. Un

TAG que perdura durante mucho tiempo puede ser el presagio de un trastorno de pánico o de un trastorno depresivo mayor acompañado o no de ansiedad [4].

1.3.1.1 Epidemiología

El TAG es el trastorno de ansiedad más visto por el médico general entre la población de alrededor del 3% y entre el 5-7% entre los pacientes que acuden a la consulta de atención primaria. Existen estudios que muestran una mayor prevalencia entre los 15 y los 45 años de edad, con una proporción mayor para las mujeres que para los hombres, siendo de 2 a 1 respectivamente.

De todas las enfermedades mentales, los trastornos de ansiedad son las más frecuentes, llegando a estimarse que entre el 13.6% a 28.8% de la población padecerá un trastorno de ansiedad a lo largo de su vida [6].

1.3.1.2 Terapéutica de la ansiedad y sus efectos adversos

Fármacos ansiolíticos. Existen muchos fármacos eficaces en el tratamiento de la ansiedad. Algunos son eficaces como consecuencia de su efecto depresor genérico sobre la actividad del sistema nervioso y, por lo tanto, inespecíficos en su acción ansiolítica; entre ellos cabe citar los derivados opiáceos, los antipsicóticos o los anticonvulsivos, así como los antidepresivos [2].

Se describirá a continuación a las benzodiazepinas y los fármacos que actúan de igual manera sobre el receptor GABA-érgico, así como otros grupos farmacológicos de menos amplitud de efecto como los bloqueantes β y la buspirona [2].

Benzodiazepinas. Son el grupo farmacológico más empleado en el tratamiento de la ansiedad. El conocimiento de su capacidad para generar dependencia y los fenómenos asociados a su utilización han limitado su empleo [2].

La primera benzodiazepina fue el clordiazepóxido en 1957. En 1963 se introdujo el diazepam, que constituyó desde el inicio un éxito, debido a que incrementó sustancialmente el margen de especificidad ansiolítica, la eficacia y la seguridad de las sustancias empleadas hasta entonces [2].

Las benzodiazepinas son sustancias en general lipófilas y constituyen varias familias en función de su estructura química: las 1,4-benzodiazepinas, dentro de las cuales se encontrarían las triazolobenzodiazepinas que incorporan una estructura triazólica, y las 1,5-benzodiazepinas [2].

También pueden clasificarse por los radicales que caracterizan su espectro, en: 2-ceto, 7-nitro, 3-hidroxi y triazolo (Tabla 4), (Figura 9) [2].

Tabla 4. Clasificación química estructural de las benzodiazepinas

1,4-benzodiazepinas		Triazolobenzodiazepinas	1,5-benzodiazepinas
Bromacepam	Ketazolam	Alprazolam Estazolam Triazolam	Clobazam Triflubarazam
Cloracepato	Medacepam		
Clordiazepóxido	Oxacepam		
Diazepam	Pinacepam		
Fluracepam	Pracepam		
Halacepam	Tretracepam		
Loracepam			
2-ceto		3-hidroxi	7-nitro
Diazepam Halacepam	Loracepam Lormetacepam Oxacepam Temacepam	Clonacepam Nitrazepam Flunitrazepam	

Tomada de [2].

Las benzodiazepinas tienen propiedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivos y relajantes musculares, variando dichos efectos en función de las características de cada molécula y de la dosis empleada. Así por lo general, en dosis bajas las benzodiazepinas son ansiolíticas, en dosis mayores son hipnóticas y miorelajantes y, finalmente, en dosis altas son anticonvulsivos [2].

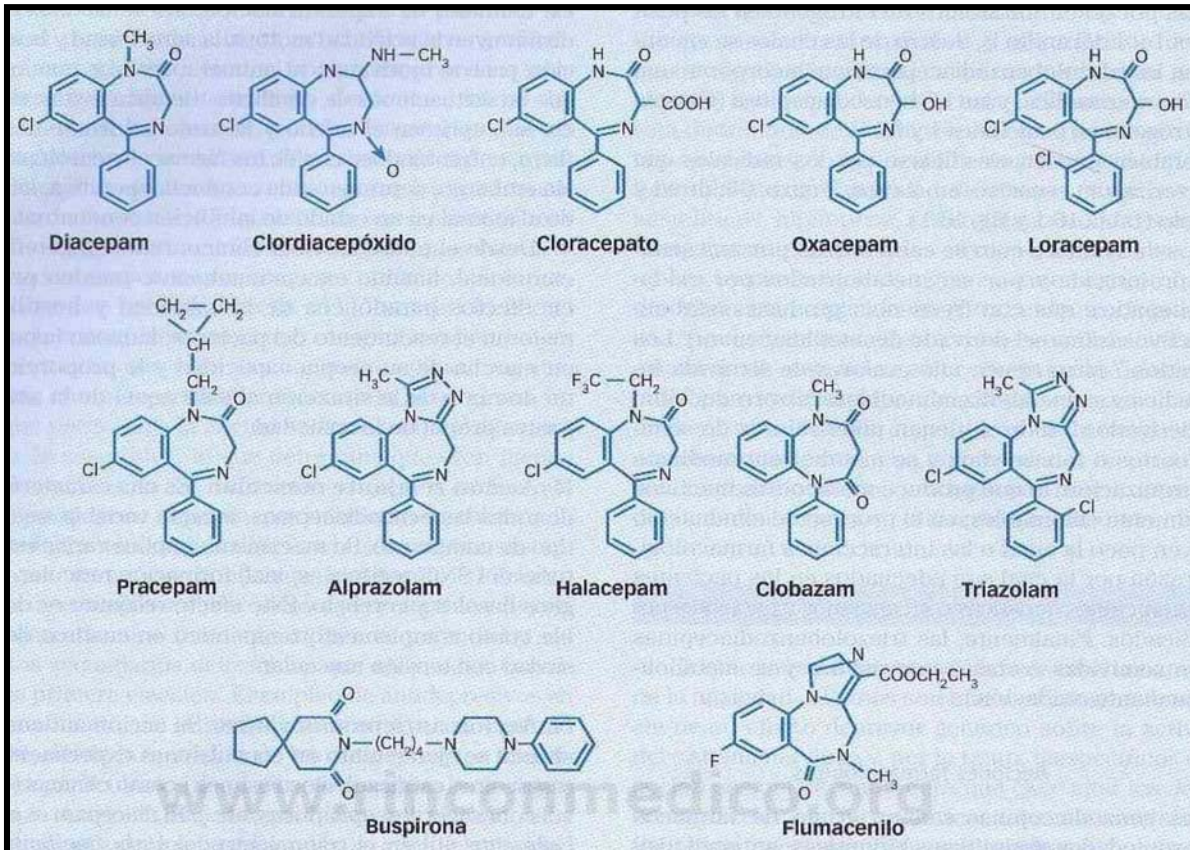


Figura 9. Estructura química de ansiolíticos tipo benzodiazepina, la buspirona y el flumacenilo. Tomada de [2].

Mecanismo de acción de las benzodiazepinas. Las benzodiazepinas mimetizan los efectos del GABA. El receptor $GABA_A$ situado en la membrana plasmática del terminal postsináptico es el que se relaciona con los receptores de las benzodiazepinas. La acción del $GABA_A$ facilita la entrada del ión cloruro dentro de la neurona, lo que produce la hiperpolarización de la neurona haciéndola menos susceptible a los estímulos activadores y, por lo tanto, produciendo un estado de inhibición neuronal. Este efecto puede potenciarse mediante la acción de las benzodiazepinas, que es facilitadora del receptor benzodiazepínico del complejo receptor $GABA_A$. El efecto de las benzodiazepinas modifica la disposición estructural tridimensional del receptor haciendo que el efecto de apertura del canal de Cl^- por la acción del GABA se potencie. Esta acción se conoce como modulación alostérica [2].

Reacciones adversas e interacciones de las benzodiazepinas. Las benzodiazepinas son fármacos con un gran margen de seguridad. En intoxicaciones agudas rara vez se produce la muerte, excepto que haya asociación a otros fármacos o alcohol o se trate de pacientes con depresión respiratoria grave [2].

Las benzodiazepinas provocan un sueño de 24-48 horas, y en dosis terapéuticas apenas modifican los parámetros fisiológicos.

- SNC: Las principales reacciones adversas son las siguientes: sedación excesiva, somnolencia, hipotonía muscular o disminución de reflejos en general, así como, con menor frecuencia, disartria, ataxia, confusión o desorientación. También pueden producir efectos sutiles sobre la conducta, como desinhibición conductual o, por el contrario, ausencia de respuesta ante situaciones que podrían requerirla. También pueden ocasionar efectos depresores sobre el estado anímico de los pacientes, que pueden sentirse más abatidos o con menos energía y vitalidad.
- Aparato cardiorrespiratorio: Se ha descrito depresión respiratoria por el empleo intravenoso de benzodiazepinas, especialmente diazepam, que en ocasiones ha producido, al parecer, hipotensión y paro cardíaco. Además, el diazepam intravenoso puede ser irritante para las venas. El efecto de las benzodiazepinas sobre la respuesta ventilatoria varía mucho de un individuo a otro, pero debe tenerse especial cuidado en los pacientes con patología respiratoria crónica. Asimismo, se han descrito cuadros de depresión respiratoria prolongada en recién nacidos, tras el uso materno de diazepam o loracepam.
- Toxicidad fetal: Se ha descrito una asociación entre el uso de diazepam en el primer trimestre del embarazo y la aparición de labio leporino y hendidura palatina; sin embargo no se ha establecido una relación causal.
- Efectos paradójicos: Se han comunicado efectos paradójicos, de agitación o ansiedad, especialmente en niños o adolescentes y ancianos, y un efecto ansiogénico, con alteraciones de la conducta, de algunos hipnóticos como el triazolam, en los que el efecto hipnótico predomina sobre el ansiolítico [2].

Dependencia y tolerancia. Las benzodiazepinas suscitaron al inicio un enorme interés, ya que presentaban un perfil de acción similar al de los barbitúricos sin su enorme toxicidad y capacidad de crear dependencia. Sin embargo, el síndrome de abstinencia por clordiazepóxido fue descrito por Hollister en 1961. Desde entonces la conciencia de su capacidad de generar dependencia ha sido creciente. En los pacientes habituados a la toma periódica de una benzodiazepina, el síndrome de abstinencia aparece a las pocas horas de suspender la toma habitual y se caracteriza por la reaparición de ansiedad creciente, inquietud, irritabilidad, temblor, insomnio, anorexia, cefalea, mareo, sensación de aturdimiento o de despersonalización o desrealización y confusión, que en casos extremos puede llegar a la aparición de síntomas psicóticos o, incluso, convulsiones [2].

La incidencia y la gravedad del síndrome de abstinencia dependen de la dosis tomada habitualmente, de la duración del tratamiento y de factores individuales [2].

Fármacos no benzodiazepínicos, bloqueantes β -adrenérgicos. Son fármacos eficaces para reducir la ansiedad secundaria a la activación del sistema nervioso simpático [2].

Su indicación en clínica es el tratamiento de enfermedades cardíacas o de hipertensión. Su empleo en el tratamiento de los trastornos de ansiedad es asintomático y se reduce a las siguientes indicaciones:

1. Ansiedad de ejecución
2. Tratamiento sintomático en la fobia social
3. Conductas agresivas en diversas psicosis y trastornos de ansiedad o de personalidad.
4. Tratamiento auxiliar de algunos síntomas de otros trastornos de ansiedad: trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático y fobias [2].

La eficacia de los β -bloqueantes es notoria en el tratamiento de las manifestaciones orgánicas de la ansiedad, como temblores, taquicardia, palpitaciones, sudación o sofocaciones [2].

Tienen la ventaja sobre las benzodiazepinas de que no producen dependencia, aunque su empleo en dosis altas, durante periodos prolongados, haría recomendable una reducción gradual de la dosis. Tampoco producen sedación [2].

Los bloqueantes β no reducen la ansiedad central y son poco o nada eficaces en ciertas formas de ansiedad, como el trastorno obsesivo o la ansiedad anticipatorios. Por otra parte, también carecen de efectos curativos sobre cualquier tipo de trastorno de ansiedad, en los que constituyen un mero tratamiento sintomático, eficaz durante períodos cortos. No han de usarse en pacientes hipotensos ni asmáticos y deben manejarse con precaución en pacientes cardiopatas [2].

Antidepresivos serotoninérgicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Se ha demostrado la eficacia de este grupo de antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina, venlafaxina, duloxetina) en el tratamiento de numerosos cuadros de ansiedad, de forma que hoy se consideran los fármacos de elección en muchos de ellos. Se ha demostrado su eficacia en los siguientes trastornos: trastornos de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y trastornos del control de los impulsos [2].

Las ventajas sobre las benzodiazepinas son su mayor eficacia terapéutica a medio y largo plazo, la ausencia de potencial adictivo, la ausencia de sedación en la mayor parte de ellos, la compatibilidad con dosis moderadas de alcohol de algunos de ellos, la facilidad de dosificación (la mayoría permite una única toma diaria), un perfil de efectos secundarios muy favorable en casi todos y el hecho de que, al actuar por un mecanismo de acción diferente, son compatibles con las benzodiazepinas en los casos en que al inicio así se requiera [2].

Su principal inconveniente es que tardan 3-4 semanas en ejercer un efecto beneficioso, aunque algunos síntomas mejoren ya en las primeras semanas. Por otra parte, requieren una toma continuada durante periodos prolongados y en muchos casos durante toda la vida. Así mismo, debe tenerse en cuenta su particular perfil de incompatibilidades, especialmente las debidas a la inhibición

que muchos de ellos ejercen sobre el sistema de enzimas hepáticas y que hacen recomendable revisar la lista de incompatibilidades en cada caso concreto, sobre todo cuando deban asociarse a antihistamínicos u otros antidepresivos [2].

Los antidepresivos serotoninérgicos son especialmente importantes como moduladores del estrés, permitiendo una mejor adaptación del individuo a su entorno en situaciones de crisis o cambios [2].

Buspirona: La buspirona y sus análogos ipsapirona y gespirona son potentes agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. También se fija a los receptores de dopamina, aunque su efecto ansiolítico se debe fundamentalmente a su acción serotoninérgica. Al parecer actúan sobre receptores presinápticos inhibidores, reduciendo la liberación de serotonina y de noradrenalina. Su efecto ansiolítico tarda varios días, a veces semanas, en manifestarse. Al contrario que las benzodiacepinas, éstas no producen sedación ni incoordinación motora, ni síndrome de abstinencia. Sus principales efectos adversos son náuseas, vértigo, cefalea e inquietud [2].

1.3.2 Depresión

La depresión es una emoción universalmente experimentada por prácticamente todas las personas en algún momento de su vida. Distinguir entre la emoción “normal” de depresión y una enfermedad que requiere tratamiento médico es, a menudo, problemático para aquellos que no están formados en las ciencias de la salud mental. En nuestra cultura, la estigmatización de la enfermedad mental y la información errónea han creado la idea falsa, pero muy extendida a nivel popular, de que un trastorno mental como la depresión no es una enfermedad si no un defecto de carácter que puede ser superado con esfuerzo. La depresión y la manía se consideran con frecuencia los extremos opuestos del espectro afectivo o del estado de ánimo. Clásicamente, la manía y la depresión son “polos” separados, lo que genera las expresiones de depresión unipolar, en la que los pacientes sólo experimentan el polo bajo o depresivo, y el trastorno bipolar, en el que los pacientes experimentan, en diferentes momentos, o bien el polo alto (maníaco), o bien el polo bajo (depresivo). Sin embargo, la depresión y la manía

pueden darse simultáneamente, lo que se conoce como estado de ánimo “mixto”. También puede darse un grado menor de manía, lo que se conoce como “hipomanía”, o bien puede tener lugar un cambio entre la manía y depresión tan rápido que se conoce como “ciclos rápidos” [4].

Definición según la Organización Mundial de la Salud (OMS): La depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración [7].

La depresión puede llegar a hacerse crónica o recurrente y dificultar sensiblemente el desempeño en el trabajo o la escuela y la capacidad para afrontar la vida diaria. En su forma más grave, puede conducir al suicidio. Si es leve, se puede tratar sin necesidad de medicamentos, pero cuando tiene carácter moderado o grave se pueden necesitar medicamentos y psicoterapia profesional [7].

Se utilizan criterios diagnósticos aceptados y estandarizados para diferenciar lo que es una depresión “normal”, causada por una decepción o por tener “un mal día”, de los trastornos afectivos. Tales criterios se utilizan también para distinguir entre sentirse bien, y sentirse “mejor que bien” y tan expansivo e irritable que dicho sentimiento equivalga a la manía (Tabla 5 y 6) [4].

Tabla 5. Síntomas de la depresión

Grupos de síntomas en la depresión
Vegetativos
Cognitivos
Control de impulsos
Conductuales
Físicos (somáticos)

Tomada de [4].

Tabla 6. Criterios diagnósticos para un episodio depresivo mayor según el DSM-V

<p>A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante un mínimo periodo de dos semanas, y representan un cambio en relación con el funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es 1) estado de ánimo deprimido, o 2) pérdida de interés o placer. Nota: no incluye los síntomas que son claramente debido a una dolencia médica general, delirios incongruentes con el estado de ánimo o alucinaciones</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, que se manifiesta por informes subjetivos (por ejemplo, sentirse triste o vacío), o mediante observaciones hechas por otros (por ejemplo, parecer a punto de llorar). Nota: en niños y adolescentes, puede ser estado de ánimo irritable 2. Disminución marcada del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (manifestada por informes subjetivos u observaciones hechas por otros) 3. Pérdida de peso significativa no debida a dieta, o ganancia de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días. Nota: en niños, fracaso de ganar el peso esperado. 4. Insomnio o hipersomnio casi todos los días 5. Agitación o retardo psicomotor casi a diario (observable por otros, no simples sentimientos subjetivos de inquietud o de enlentecimiento) 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días 7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simples autorreproches o culpa por estar enfermo) 8. Disminución en la habilidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (por informes subjetivos u observados por otros) 9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan específico, intentos de suicidio o un plan específico para suicidarse
<p>B. Los síntomas causan angustia clínicamente significativa o deterioro en ocupaciones sociales u otras áreas importantes de funcionamiento</p>
<p>C. Los síntomas no son debidos a efectos fisiológicos directos causados por una sustancia o a una afección médica general</p>
<p>Nota: Los criterios A-C representan un episodio depresivo mayor</p> <p>Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (por ejemplo, el duelo, la ruina financiera, las pérdidas por un desastre natural, una enfermedad médica grave o discapacidad) puede incluir los sentimientos de tristeza intensa, la rumia sobre la pérdida, insomnio, falta de apetito y pérdida de peso señalado en el criterio A, puede parecerse a un episodio depresivo. Aunque tales síntomas pueden ser comprensibles o considerados apropiados a la pérdida, la presencia de un episodio</p>

Tabla 6. Criterios diagnósticos para un episodio depresivo mayor según el DSM-V (continuación)

depresivo mayor, además de la respuesta normal a una pérdida significativa también debe ser considerado cuidadosamente. Esta decisión requiere inevitablemente el ejercicio del juicio clínico basado en la historia de la persona y las normas culturales para la expresión de angustia en el contexto de pérdida
D. La aparición del episodio depresivo mayor no se explica mejor por el trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro espectro de la esquizofrenia especificadas y no especificadas y otros trastornos psicóticos
E. Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio hipomaniaco

Nota: Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios maníaco similares o la hipomanía son inducidos por sustancias o son atribuibles a los efectos fisiológicos de otra condición médica

Tomada de [5].

1.3.2.1 Epidemiología

La depresión afecta a más de 350 millones de personas en el mundo. Es la principal causa mundial de discapacidad y contribuye de forma muy importante a la carga mundial de morbilidad. Se sabe que la depresión afecta más a la mujer que al hombre. Ésta constituye un severo problema de salud pública que hoy por hoy afecta entre 12 al 20% a personas adultas, es decir, entre 18 y 65 años [8].

La OMS, establece que a diario se registran 3 mil intentos de suicidios, y aunque en México aún no hay estadísticas claras, la Secretaría de Salud estima que cada año hay hasta 14 mil intentos, sin considerar a los consumados. Uno de cada 10 intentos es concluido, lo que coloca a México en el noveno país de muertes autoinfligidas, de una lista de 53 aproximadamente. Según la OMS, sólo un escaso número de suicidios se producen sin aviso [8].

La mayoría de los suicidas dan avisos evidentes de sus intenciones. En la última estadística de INEGI: Estadística de suicidios de los Estados Unidos Mexicanos 2009, quedó asentado que en nuestro país se suicidaron 5,190 personas, 4201 eran varones y 989 mujeres. Adolescentes y jóvenes entre 15 y 24 años, ocupan el primer lugar en sectores vulnerables, en segundo lugar se ubican personas adultas y en tercero, adultos mayores, sin embargo se ha detectado un incremento en niños menores de 10 años (Tabla 7) [8].

Tabla 7. Datos sobre el suicidio y depresión

Entre el 20 y el 40% de pacientes con un trastorno afectivo exhiben conductas suicidas que no son fatales, incluyendo pensamientos de suicidio
El 15% de los que están hospitalizados por un trastorno depresivo mayor intentan suicidarse
El 15% de pacientes con un trastorno depresivo mayor primario grave, de al menos un mes de duración, se suicidan

Tomada de [4].

Por desgracia, sólo alrededor de una tercera parte de los individuos con depresión están en tratamiento, debido no sólo a la falta de reconocimiento por los profesionales de la atención sanitaria, sino también a que los individuos suelen concebir su depresión como un tipo de deficiencia moral. Con frecuencia los individuos creen que podrían mejorar simplemente si se esforzaran más en superarse. La realidad es que la depresión es una enfermedad, no una elección, y también resulta debilitante al igual que otras enfermedades [4].

Además hasta un 15% de los pacientes gravemente deprimidos acabarán suicidándose. Los intentos de suicidio alcanzan una proporción de 10 de cada 100 sujetos deprimidos por año, con un suicidio consumado al año por cada 100 sujetos deprimidos [4].

Efectos de los tratamientos en los trastornos afectivos, los resultados a largo plazo de los trastornos afectivos, y las cinco “erres” de los tratamientos antidepressivos. Hasta épocas recientes se sabía muy poco sobre lo que pasaba si no se trataba la depresión. Ahora se cree que la mayoría de los episodios de depresión no tratados duran de 6 a 24 meses (Figura 10) [4].

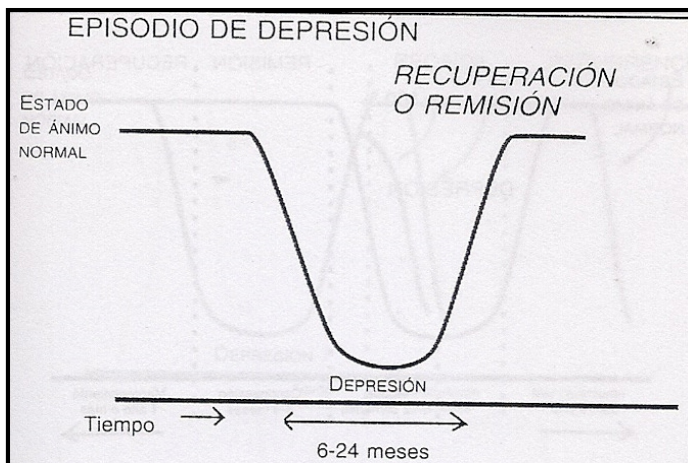


Figura 10. La depresión es episódica, con episodios no tratados que duran habitualmente entre 6 y 24 meses, seguidos de recuperación o de remisión. Tomada de [4].

Quizás sólo en un 5 o 10% de los casos no tratados los episodios se prolongan durante más de dos años. Sin embargo, la propia naturaleza de esta enfermedad incluye episodios recurrentes. Muchos individuos que se someten por primera vez a tratamiento tienen una historia de uno o más episodios previos no reconocidos y no tratados de la enfermedad, que se remontan a la adolescencia [4].

Se emplean tres términos que empiezan por la letra “R” para describir la mejora de un paciente después del tratamiento antidepresivo; a saber: *respuesta*, *remisión* y *recuperación* [4].

Generalmente el término *respuesta* significa que el paciente deprimido ha experimentado al menos un 50% de reducción en los síntomas evaluados mediante una escala psiquiátrica estándar como la escala de depresión de Hamilton (Figura 11) [4].

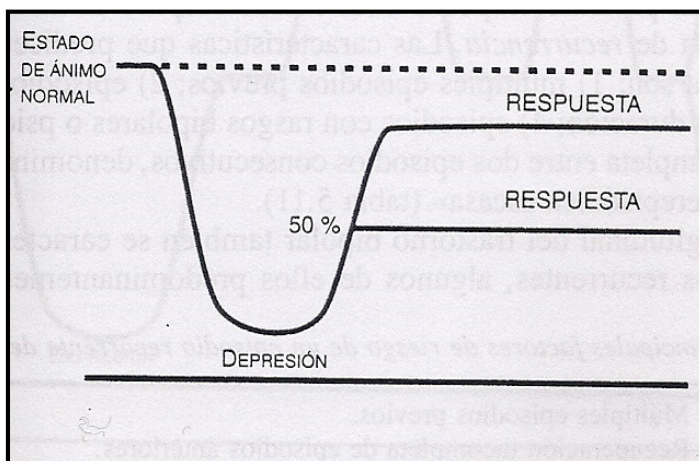


Figura 11. Cuando el tratamiento de la depresión da como resultado al menos un 50% de mejora en los síntomas, se denomina respuesta. Estos pacientes están mejor, pero no bien. Tomada de [4].

Esto generalmente se corresponde con una puntuación clínica global que indica que el paciente ha mejorado mucho o muchísimo. El término *remisión*, por su parte, se utilizan cuando prácticamente todos los síntomas han desaparecido, y no sólo el 50% de ellos. El paciente no sólo está mejor, sino realmente bien. Si esto dura de 6 a 12 meses, se considera que la remisión es ya *recuperación* (Figura 12) [4].

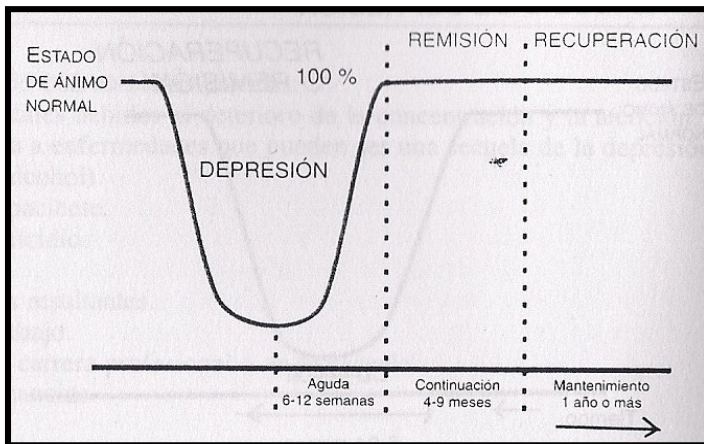


Figura 12. Cuando el tratamiento de la depresión da como resultado la desaparición de prácticamente todos los síntomas, se denomina remisión durante los primeros meses, y luego recuperación si se mantiene durante más de 6 a 12 meses. Estos pacientes no se limitan a estar mejor, están bien. Tomada de [4].

También se utilizan dos términos que empiezan por la letra “R” para describir el empeoramiento en un paciente con depresión: *recaída* y *recurrencia*. Si un paciente empeora antes de que se dé una remisión completa, o antes de que la remisión se haya convertido en recuperación, se habla de *recaída* [4].

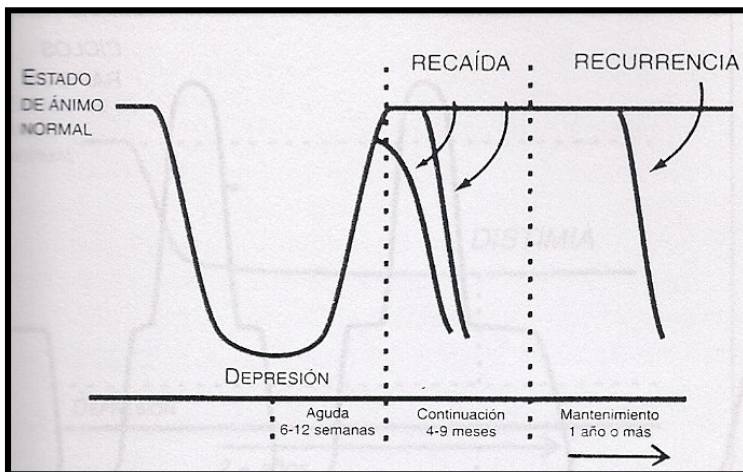


Figura 13. Cuando la depresión vuelve antes de que se dé una remisión completa de los síntomas, se denomina recaída. Cuando la depresión vuelve después de que el paciente se haya recuperado se denomina recurrencia. Tomada de [4].

Sin embargo, si un paciente empeora unos meses después de la *recuperación* completa, se habla de *recurrencia*. Las características que predicen la *recaída* con mayor certeza son: 1) múltiples episodios breves; 2) episodios graves; 3) episodios de larga duración; 4) episodios con rasgos bipolares o psicóticos, y 5) *recuperación* incompleta entre dos episodios consecutivos, denominada también “recuperación interepisódica escasa” [4].

La distimia es una forma de depresión leve pero muy crónica, que dura más de 2 años (Figura 14) [4].

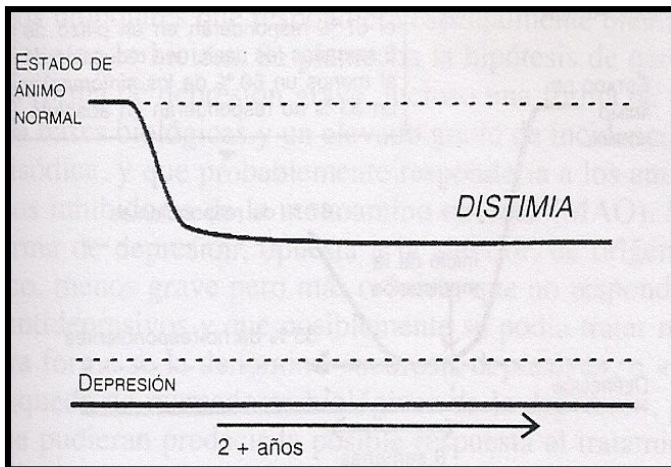


Figura 14. La distimia es una forma de depresión crónica de baja intensidad que dura más de dos años. Tomada de [4].

Puede representar un grado bajo de depresión relativamente estable y que no remite, o puede indicar un estado de recuperación parcial de un episodio de un trastorno depresivo mayor. Cuando los episodios depresivos mayores se superponen a la distimia, el trastorno resultante se llama a veces “doble depresión”, y puede explicar muchos de los casos de recuperación interepisódica escasa (Figura 15) [4].

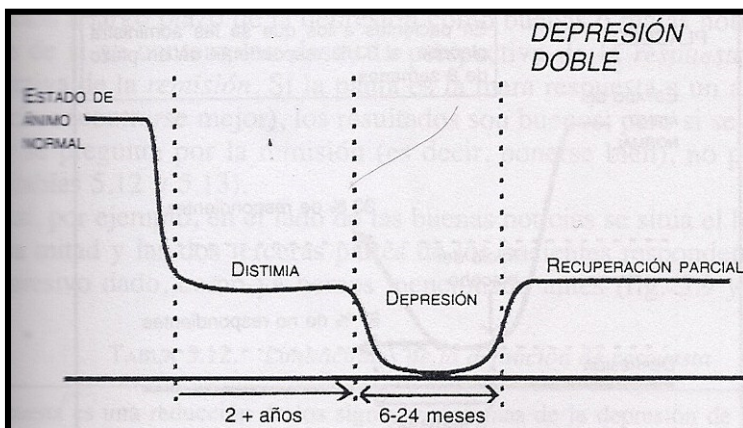


Figura 15. La depresión doble es un síndrome caracterizado por oscilaciones entre episodios de depresión mayor y períodos de recuperación parcial o de distimia. Tomada de [4].

Búsqueda de subtipos de depresión para predecir la respuesta a los antidepresivos. Aunque efectivos en la depresión en general, los antidepresivos no ayudan a todo el que padece depresión. De hecho, sólo aproximadamente dos de cada tres pacientes con depresión responden a cualquier antidepresivo dado, mientras que únicamente alrededor de uno de cada tres responden a un placebo (Figura 16 y 17) [4].

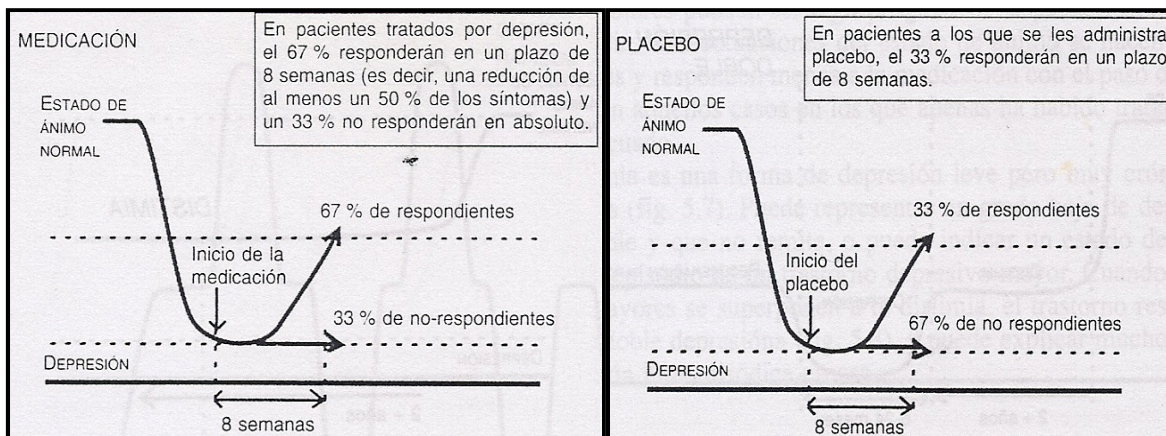


Figura 16. Prácticamente todos los antidepresivos conocidos tienen la misma tasa de respuesta; a saber, el 657%de pacientes responde a una medicación determinada y el 33% no responden. Tomada de [4].

Figura 17. En ensayos clínicos controlados, el 33% de los pacientes responden al tratamiento con placebo y el 67% no responden. Tomada de [4].

Diversos estudios de seguimiento de pacientes depresivos después de un año de tratamiento clínico muestran que aproximadamente el 40% sigue teniendo el mismo diagnóstico, otro 40% no tiene diagnóstico alguno, y el resto o bien se recupera parcialmente, o bien desarrolla un diagnóstico de distimia [4].

Aunque todavía no es posible predecir quién responderá y quién no a un determinado fármaco antidepresivo, se conocen varios enfoques que fallan en esta predicción. Entre ellos se incluyen los conceptos de depresión biológica *versus* no biológica, endógena *versus* reactiva, melancolía *versus* neurótica, aguda *versus* crónica, y familiar *versus* no familiar, entre otras [4].

1.3.2.2 Terapéutica de la depresión y sus efectos adversos.

Fármacos antidepresivos. En la historia de los antidepresivos destacan la aparición del primer antidepresivo, la iproniacida, un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) en 1957 y los primeros resultados satisfactorios con antidepresivos heterocíclicos, en concreto la imipramina, ese mismo año. Décadas más tarde (1980) aparecieron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), con claras ventajas en seguridad y tolerancia con respecto a los anteriores [2].

Clasificación. Tradicionalmente se han combinado criterios químicos y funcionales para clasificar los antidepresivos, aunque en la actualidad las estructuras químicas son muy diversas, mientras que los mecanismos de acción son aparentemente limitados, motivo por el cual tiende cada vez más a basarse en éstos su clasificación (Tabla 8), (Figura 18A y 18B) [2] .

Tabla 8. Clasificación de los antidepresivos

Inhibidores de la MAO	Antidepresivos heterocíclicos
<i>Inhibidores irreversibles no selectivos:</i> Fenelcina Iproniacida Tranilcipromina	Amitriptilina Amoxapina Clomipramina Desipramina
<i>Inhibidores reversibles de la MAO tipo A:</i> Befloxatona Brofaromina Moclobemida Toloxatona	Doxepina Imipramina Maprotilina Nortriptilina Protriptilina
Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT	Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
Citalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina	Reboxetina
Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y noradrenalina	Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y antagonistas de 5-HT_{2A}
Milnacipram Venlafaxina Duloxetina	Trazodona
Bloqueantes α_2-adrenérgicos	Inhibidores de la recaptación de dopamina
Mirtazapina Mianserina	Bupropión
Agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A}	Agonistas de MT₁ y MT₂ de la melatonina, antagonistas de 5-HT_{2C}
Gepirona	Agomelatina

Tomada de [2].

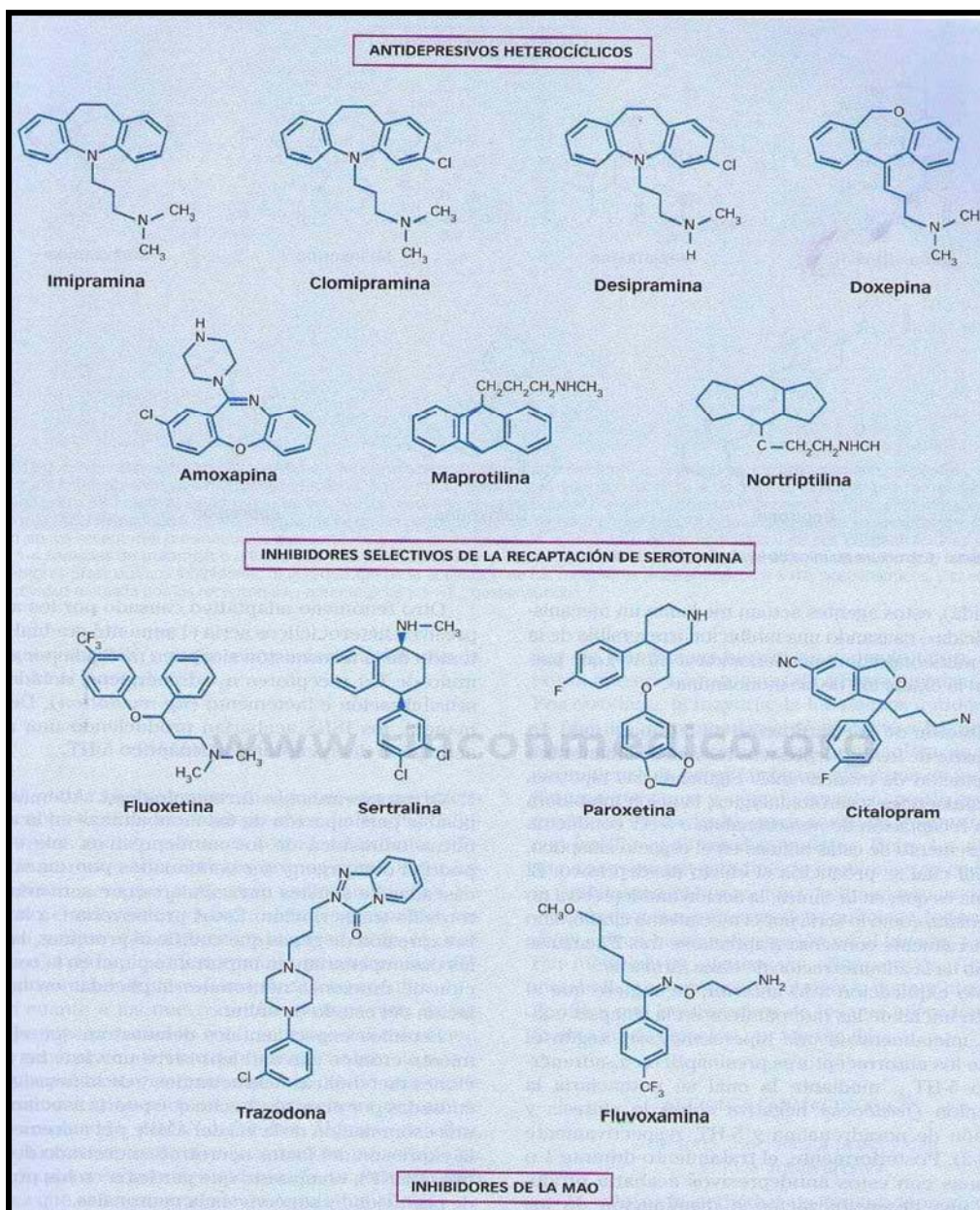


Figura 18 A. Estructura química de los antidepresivos. Tomada de [2].

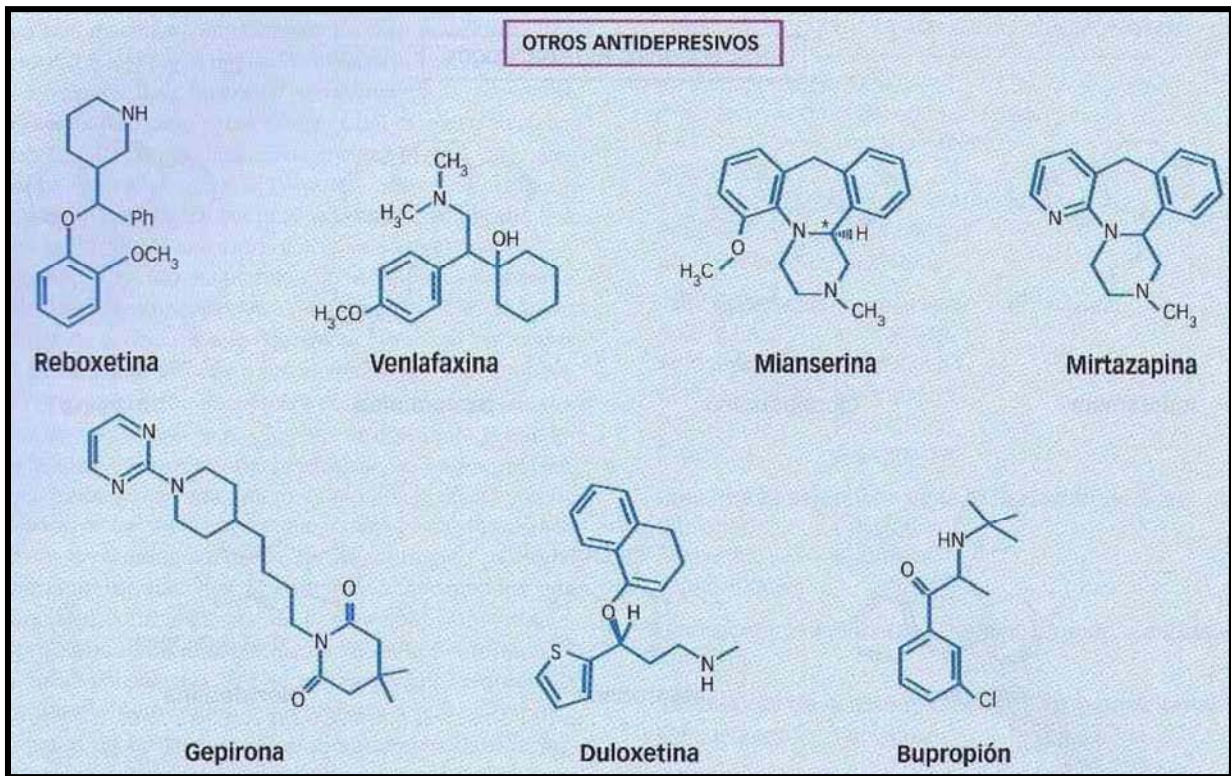


Figura18 B. Estructura química de los antidepresivos. Tomada de [2].

Mecanismo de acción

- Inhibición del metabolismo monoaminérgico: En cuanto a los IMAO, puede decirse que, con excepción de los nuevos fármacos de su grupo, estos agentes actúan mediante la inhibición irreversible de la enzima mitocondrial monoaminoxidasa (MAO) que participa en la oxidación de las monoaminas.
- Inhibición de la recaptación de monoaminas: Siguiendo la hipótesis catecolaminérgica y serotoninérgica, la acción inhibitoria sobre la recaptación de noradrenalina o 5-HT conducirá a un incremento de estas aminas en el espacio sináptico, gracias al cual se producirá el efecto antidepresivo. La acción antidepresiva no es inmediata, como lo sería por el mecanismo anterior, sino que, generalmente comienza a apreciarse tras 2 semanas del inicio de la administración de estos fármacos [2].

Como explicación a lo anterior, se sugiere que el aumento inicial de las monoaminas en la sinapsis conduciría inicialmente a una hiperactivación, según el caso, de los autorreceptores presinápticos α_2 -adrenérgicos o 5-HT_{1A}, mediante la

cual se potenciará la retroacción negativa sobre la síntesis y la liberación de noradrenalina y 5-HT, respectivamente. Posteriormente, el tratamiento durante 1 o 2 semanas con estos antidepresivos acabaría produciendo una desensibilización o disminución de los mencionados autorreceptores, hecho que haría que el funcionamiento noradrenérgico o serotoninérgico se normalizaran e, incluso, se incrementará. Otro fenómeno adaptativo causado por los antidepresivos heterocíclicos sería el aumento gradual y sostenido de la transmisión sináptica mediada por el estímulo de los receptores α_1 -adrenérgicos, debido a su sensibilización e incremento. De igual manera los ISRS acabarían produciendo una mayor activación del receptor postsináptico de 5-HT_{1A}.

- Otros mecanismos farmacológicos: Además de la posible participación de las monoaminas en la acción farmacodinámica de los antidepresivos, sus efectos podrían converger y ser continuados por una serie de cascadas de señales intracelulares que activarían factores de transcripción. Éstos promoverían a la larga, la expresión de genes que codifican proteínas, las cuales desempeñarían un importante papel en la restauración de funciones neuronales implicadas en la regulación del estado de ánimo [2].

Otras posibles vías de acción de los antidepresivos serían el incremento de la expresión de los receptores de los glucocorticoides (GR) y mineralocorticoides (MR), las acciones sobre algunos receptores de glutamato y el efecto sobre algunos neuropéptidos o antagonistas de los receptores neuropéptidos, y en concreto la sustancia P, todos ellos relacionados con la respuesta al estrés [2].

Efectos adversos. A veces resulta difícil detectar los efectos adversos de los antidepresivos, ya que hay una tendencia generalizada a no dar importancia a las quejas somáticas de los pacientes psiquiátricos. En la tabla 9 se muestran algunos de los efectos adversos más relevantes de los diferentes grupos o de sus principales representantes [2].

Tabla 9. Efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos

Fármaco	Efectos adversos
IMAO	Afectación hepática, somnolencia, cansancio, hipotensión, sequedad de boca, sudoración, estreñimiento, ganancia de peso
Antidepresivos heterocíclicos	Sequedad bucal, taquicardia sinusal, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, glaucoma agudo, sedación, somnolencia, ganancia de peso, hipotensión postural, mareo, disfunción sexual, reacciones de tipo extrapiramidal
ISRS	Náuseas, diarrea, estreñimiento, insomnio, somnolencia, temblor, mareo, cefalea, sequedad de boca, sudación, anorexia, nerviosismo, reacciones extrapiramidales, galactorrea, amenorrea, hiperprolactemia, glaucoma agudo
Bupropión	Cefalea, insomnio, ansiedad, intranquilidad, irritabilidad, temblor, mareos, sequedad de boca, anorexia, crisis convulsivas, hipertensión
Venlafaxina	Náuseas, boca seca, insomnio, mareo, somnolencia, estreñimiento, debilidad, hipertensión arterial
Reboxetina	Boca seca, estreñimiento, cefalea, sudación, insomnio, alteraciones urinarias, impotencia
Moclobemida	Insomnio, náuseas, cefalea, agitación, parestesias, hepatotoxicidad
Mirtazapina	Sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento, incremento del apetito, ganancia de peso
Duloxetina	Mareo, náuseas, sequedad de boca, cefalea, parestesias, vómitos, diarreas, insomnio, somnolencia, ansiedad, pérdida de peso, disfunción eréctil, cansancio, estreñimiento, dispepsia

Tomada de [2].

- Inhibidores de la monoaminoxidasa: Las complicaciones más preocupantes que pueden presentarse con los IMAO son las interacciones con otros fármacos o con alimentos. Una complicación relativamente frecuente es la hipotensión arterial. En cuanto a los efectos sobre el SNC, los IMAO pueden causar sedación o excitación conductual.
- Antidepresivos heterocíclicos: Una importante causa de efectos adversos asociados a los antidepresivos heterocíclicos en su acción bloqueante de los receptores colinérgicos. La acción de estos compuestos sobre el

sistema colinérgico es dependiente de la dosis, mientras que sus efectos sedativos centrales máximos se desencadenan con bajas dosis. Con el tiempo se desarrolla tolerancia con los efectos sedativos y anticolinérgicos. Los antidepresivos heterocíclicos pueden causar confusión, delirio o problemas de la memoria y la concentración en más del 30% de los pacientes mayores de 50 años. Estos síntomas son secundarios a su actividad anticolinérgica y son más frecuentes con aminos terciarias, como amitriptilina. Otro posible efecto de estos fármacos en el SNC es la disminución del umbral convulsivo, con la aparición de crisis epilépticas, sobre todo en pacientes susceptibles.

Las reacciones adversas más preocupantes son las cardiovasculares, que pueden producirse con concentraciones terapéuticas. Estos fármacos alteran la frecuencia, el ritmo y la contractilidad del corazón, hecho que podría explicarse por su acción anticolinérgica, su mecanismo de acción de inhibición de la recaptación de catecolaminas, la depresión miocárdica directa y las alteraciones en la permeabilidad de la membrana. El efecto más comúnmente observable es la taquicardia sinusal.

Debido a que los antidepresivos heterocíclicos pueden alterar el control de la glucemia, no se aconseja su empleo sistemático en los pacientes diabéticos.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Los ISRS pueden generar síntomas gastrointestinales, nerviosismo o agitación, alteraciones del sueño y posiblemente alteraciones sexuales. Las reacciones más comunes son las alteraciones gastrointestinales y, entre ellas, las náuseas, que conllevan con relativa frecuencia el abandono del tratamiento, aunque a menudo desaparecen tras varias semanas. Los trastornos diarreicos son más comunes con fluoxetina, citalopram y sertralina, y el estreñimiento, con fluvoxamina y paroxetina. La fluoxetina causa pérdida de peso.
- Gestación y lactancia: Todos los antidepresivos atraviesan bien la barrera placentaria, por lo que sólo deben prescribirse en la gestación cuando sean absolutamente necesarios. Aunque existe un riesgo ante la exposición fetal

a los antidepresivos, también la depresión sin tratar puede acarrear problemas neonatales. Esta posibilidad debe sopesarse aún más al plantearse la retirada de estos fármacos al diagnosticarse el embarazo, sobre todo en mujeres con alto riesgo de recurrencia.

Aunque se desaconseja asociar el consumo de antidepresivos con la lactancia si no es estrictamente necesario, no se ha demostrado la asociación causal con trastornos transitorios o permanentes.

- Tratamiento de los trastornos de ansiedad: El tratamiento a largo plazo con algunos antidepresivos es clínicamente eficaz frente a todos los trastornos de ansiedad, mientras que las benzodiazepinas sólo han mostrado su utilidad en el trastorno de ansiedad generalizada y en las crisis agudas de angustia. Su única ventaja en el tratamiento de ambos trastornos consiste en que presentan un comienzo de acción más rápido.

Muchos antidepresivos han demostrado su eficacia en el trastorno o crisis de angustia o las crisis de angustia. No obstante, por la experiencia que se tiene y por su buena tolerancia, los ISRS o la venlafaxina podrían considerarse de primera elección. Otros trastornos de ansiedad, como el de ansiedad generalizada, la fobia social y el síndrome de estrés postraumático, responden bien a los IMAO, los ISRS y la venlafaxina, entre otras posibilidades [2].

Algunos antidepresivos pueden ser eficaces en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo y de trastornos de personalidad. Entre los fármacos que se han mostrado eficaces en el TOC se encuentran los ISRS y la clomipramina. Las dosis de ISRS necesarias en este caso son a menudo más altas que las que se administran para el tratamiento de la depresión [2].

1.3.3 Epilepsia

Las crisis epilépticas son la expresión clínica de una alteración funcional cerebral autolimitada, debida a una actividad anómala y excesiva de neuronas corticales, que producen descargas eléctricas sincronizadas [2].

La epilepsia se caracteriza por la recurrencia de crisis convulsivas o no convulsivas. Las etiologías son diversas, pero comparten mecanismos de

excitabilidad y falta de inhibición neuronal, que dan lugar a los fenómenos de sincronización y reclutamiento neuronal propios de las crisis epilépticas. La semiología de las crisis está relacionada con la función de las neuronas afectadas, tanto en el inicio como en la prolongación de esta descarga eléctrica anormal.

Para la sistematización clínica de la enfermedad, la Internacional League Against Epilepsy (ILAE) ha desarrollado dos clasificaciones: la clasificación de las crisis epilépticas y la clasificación de las epilepsias y los síndromes epilépticos.

En la siguiente tabla se describe la primera clasificación [2].

Tabla 10. Clasificación internacional de las crisis epilépticas

Crisis parciales
*Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia) Síntomas motores Síntomas sensitivos Síntomas autónomos Síntomas psíquicos *Crisis parciales complejas (con alteración de la conciencia) *Crisis parciales que evolucionan a generalizadas
Crisis generalizadas
Tónico-clónica Ausencia típica Ausencia atípica Atónica Mioclónica Clónica Tónica
Crisis no clasificables

Tomada de [2].

Mecanismos básicos de la epileptogénesis. La comunicación entre neuronas se lleva a cabo mediante potenciales de acción, que se propongan a lo largo del axón de forma centrífuga, permitiendo el transporte intraneuronal mediante impulsos químicos que se convierten en señales eléctricas. La membrana neuronal es semipermeable a diferentes iones. Esto permite cambios rápidos en la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula. En la fase de reposo, los iones Na^+ , presentes en concentraciones elevadas en el

espacio extracelular, fluyen lentamente al interior de la célula, y los iones K^+ fluyen al exterior. Una bomba activa de Na^+/K^+ , utiliza ATP para obtener energía, reemplaza los iones desplazados manteniendo la negatividad del interior celular con respecto al exterior (potencial de reposo). El flujo hacia el interior de los iones Na^+ y Ca^{2+} incrementa la tendencia de la membrana hacia la despolarización, mientras que la entrada en la célula de los iones K^+ y Cl^- favorece la hiperpolarización [2].

Cuando los canales de Na^+ se abren, permitiendo que los iones Na^+ entren en el espacio intracelular, la membrana celular se despolariza hasta su umbral, dando lugar a un potencial de acción. La salida de K^+ de la célula lleva a la repolarización. Cuando el terminal presináptico del axón es estimulado por un potencial de acción, se produce la entrada de Ca^{2+} en la célula, que desencadena la liberación de neurotransmisores. Estos se acoplan a los receptores de membrana postsinápticos originando potenciales postsinápticos excitadores (EPSP) e inhibidores (IPSP). La suma de los EPSP y IPSP sincronizados da lugar a la actividad eléctrica que se registra en el electroencefalograma (EEG). El glutamato y el aspartato son los principales neurotransmisores excitadores del SNC, mientras que GABA es el principal neurotransmisor inhibidor [2].

La epilepsia afecta a estructuras de la corteza y sus conexiones con el diencefalo y el tronco cerebral. La excitabilidad neuronal anómala que origina las crisis se denomina epileptogenicidad. Esta debe a una disminución de las propiedades inhibitorias de las neuronas o a un aumento de las propiedades excitadoras. Las alteraciones electrolíticas, los fármacos y los tóxicos pueden dar lugar a crisis epilépticas por alterar el equilibrio entre la excitabilidad y la inhibición neuronal. El aumento de K^+ extracelular favorece las descargas neuronales repetitivas. La hipocalcemia aumenta la excitabilidad de la membrana neuronal, permitiendo la sincronización y la propagación del impulso neuronal anormal. La hipomagnesemia, la hiperglucemia, la hipoxia y la isquemia también pueden originar crisis epilépticas [2].

Las crisis pueden tener relación con alteraciones estructurales de los receptores de los neurotransmisores y de los canales iónicos, cambios en el medio iónico y circuitos neuronales anómalos [2].

Los factores genéticos modulan la susceptibilidad individual a padecer crisis recurrentes. Numerosos genes influyen en la excitabilidad neuronal, y en la mayoría de las situaciones, la epilepsia se debe a la acción combinada de varios de ellos. Sin embargo, se han identificado numerosas epilepsias causadas por mutaciones en un solo gen. Muchas se relacionan con mutaciones en genes codificadores de subunidades de canales iónicos o con receptores de membrana, y otras con genes implicados en procesos de migración neuronal durante el desarrollo embrionario [2].

1.3.3.1 Epidemiología

La epilepsia afecta a personas de todas las edades, esta enfermedad en la causa neurológica de defunción más común. Cerca del 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos [9].

Las personas con epilepsia responden al tratamiento en aproximadamente un 70% de los casos. Alrededor de tres cuartas partes de las personas que viven en países de ingresos bajos y medianos no reciben el tratamiento que necesitan [9].

En la actualidad, unos 50 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) en algún momento dado oscila entre 4 y 10 por 1000 personas. Sin embargo, algunos estudios realizados en países de ingresos bajos y medianos sugieren una proporción mucho mayor, entre 7 y 14 por 1000 personas [9].

Según estimaciones, se diagnostican anualmente unos 2,4 millones de casos de epilepsia. En los países de altos ingresos, los nuevos casos registrados cada año entre la población general oscilan entre 30 y 50 por 100 000 personas. En los países de ingresos bajos y medianos esa cifra puede ser hasta dos veces más alta [9].

De acuerdo con la Secretaría de Salud, México alberga cerca de dos millones de personas que sufren de este trastorno [9].

1.3.3.2 Terapéutica de la epilepsia y sus efectos adversos

Fármacos antiepilépticos. Existen diferentes grupos de estos fármacos (Figura 19). Derivados tricíclicos: carbamacepina, oxcarbacepina; hidantoínas: fenitoína; valproato. Barbitúricos: fenobarbital, primidona. Benzodiazepinas: clonacepam, clobazam. Succinamidas: etosuximida, metsuximida. De la segunda generación: felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato, vigabatrina, zonisamida, pregabalina [2].

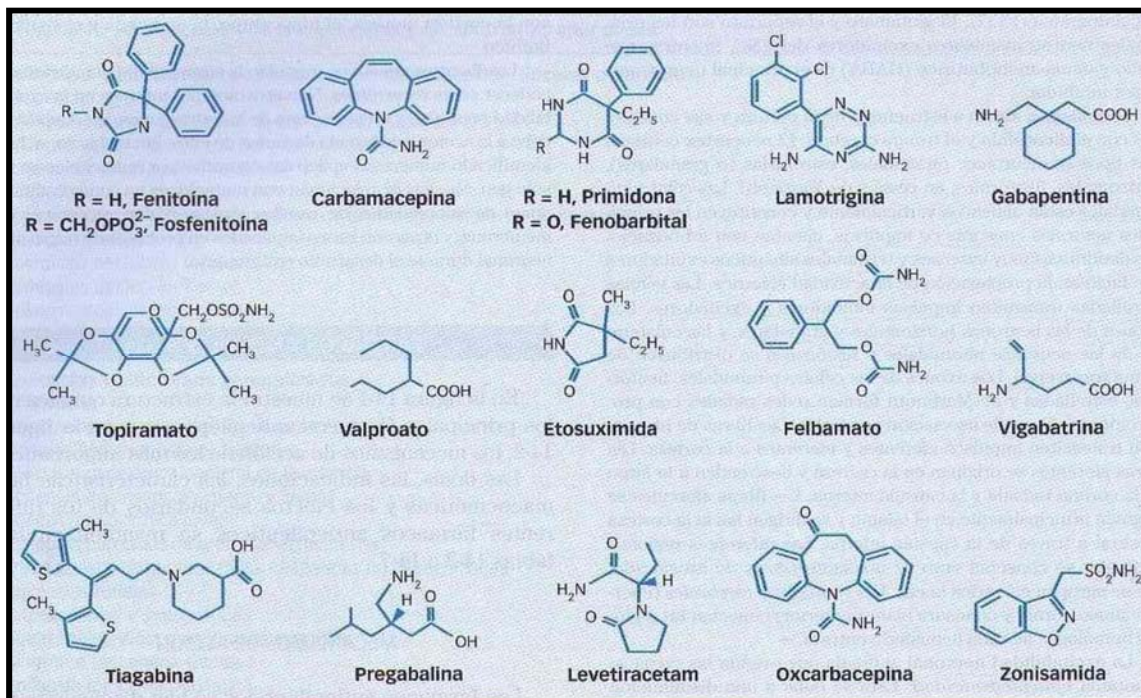


Figura 19. Estructura química de los principales antiepilépticos. Tomada de [2].

Mecanismos de acción. Los fármacos antiepilépticos se han diseñado para modificar la excitabilidad neuronal responsable de las crisis (Figura 20). Actúan sobre los canales iónicos con el fin de favorecer la inhibición sobre la excitación y así evitar o prevenir las crisis [2]:

1. Los fármacos que actúan sobre los canales de sodio estabilizan la membrana neuronal, evitan la potenciación postetánica, limitan el desarrollo de la actividad epiléptica máxima y reducen la progresión de las crisis. Fundamentalmente son: carbamacepina, oxcarbacepina, fenitoína, lamotrigina, felbamato y zonisamida. También el valproato y el topiramato tienen un efecto más débil sobre canales de sodio.

2. Los fármacos que actúan sobre el sistema GABA lo hacen a diferentes niveles:
 - a) Directamente sobre el receptor GABA_A que tiene múltiples sitios de unión para benzodiazepinas y barbitúricos así como para otras sustancias. Las benzodiazepinas usadas con mayor frecuencia en la epilepsia son loracepam, diacepam, clobazam y clonacepam y los barbitúricos fenobarbital y primidona. El topiramato actúa sobre este receptor independientemente de las benzodiazepinas y potencia la acción del GABA.
 - b) Inhibiendo la recaptación del GABA: tiagabina.
 - c) Inhibiendo la GABA-transaminasa: vigabatrina.
 - d) Actuando sobre la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) que transforma el glutamato en GABA: la gabapentina y el valproato actúan sobre esta enzima aumentando la concentración de GABA.
3. Los fármacos que actúan sobre el sistema glutamatérgico se unen a los diferentes receptores del sistema y los inhiben. En este grupo se hallan el felbamato y el topiramato.
4. Los fármacos que actúan sobre canales T de calcio son especialmente eficaces en el tratamiento de las epilepsias generalizadas, ya que se sabe que estos canales tienen un papel importante en las descargas de punta-onda a 3 Hz. La etosuximida es el fármaco que tiene este mecanismo de acción. Otros fármacos que modulan los canales de calcio dependientes de voltaje son gabapentina, topiramato y lamotrigina. La zonisamida modula la conductancia de estos canales.
5. Hasta ahora no hay fármacos comercializados cuyo mecanismo de acción principal se base en actuar sobre canales de potasio, pero el topiramato, la zonisamida y la oxcarbacepina tienen un efecto débil sobre ellos.

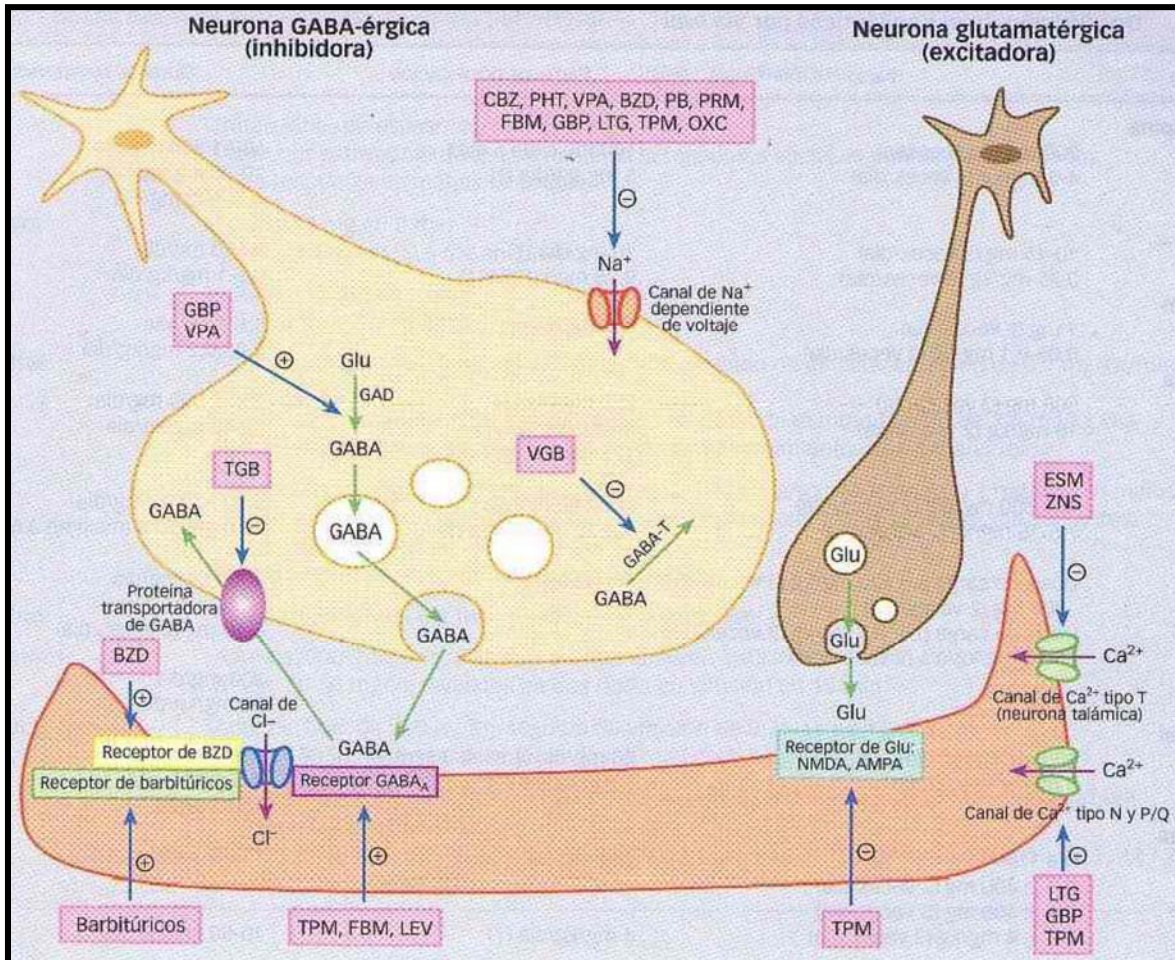


Figura 20. Principales mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamacepina; ESM: estosuximida; FBM: felbamato; GABA: ácido γ -aminobutírico; GABA-T: GABA-transaminasa; GAD: ácido glutámico-descarboxilasa; GBP: gabapentina; Glu: glutámico; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; NMDA: N-metil-D-aspartato; OXC: oscarbacepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PRM: primidona; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; ZNS: zonisamida. Tomada de [2].

Efectos adversos. Los efectos adversos posibles, con los diversos tratamientos, son muy amplios, así mismo éstos pueden o no depender de la dosis administrada en el paciente (Tabla 11) [2].

Tabla 11. Efectos adversos más relevantes de los fármacos antiepilépticos

Fármaco	No dependiente de la dosis	Dependiente de la dosis
Carbamacepina	Aplasia de médula ósea, exantema cutáneo (síndrome de Stevens-Johnson), miocarditis	Mareo, náuseas, vómito, cefaleas, hiponatremia, leucopenia, trombocitopenia, aumento de transaminasas
Clobazam	Confusión, síndrome depresivo	Sedación, ataxia, depresión respiratoria, tolerancia
Clonacepam	Confusión, síndrome depresivo	Sedación, ataxia, depresión respiratoria, tolerancia
Felbamato	Anemia aplásica, insuficiencia hepática	Anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómito, cefalea, insomnio,
Fenitoína	Hipertricosis, hiperplasia gingival, osteomalacia, linfadenopatía, extantema, hiperglucemia	Ataxia, nistagmo
Fenobarbital	Excitación paradójica, e hiperactividad (niños y discapacitados mentales), exantema	Sedación, síndrome depresivo, depresión respiratoria, <i>status epilepticus</i> en la suspensión
Gabapentina	-----	Somnolencia, aumento de peso
Lamotrigina	Exantema (sobre todo en niños y en combinación con valproato)	Insomnio, irritabilidad, somnolencia, cefalea, mareo, náuseas
Levetiracetam	-----	Somnolencia, agresividad
Oxcarbamacepina	Exantema	Somnolencia, ataxia, hiponatremia
Pregabalina	-----	Mareo, somnolencia, aumento de apetito, aumento de peso, alteración de la libido, estreñimiento, flatulencia, sequedad de boca, edemas periféricos, alteración de la atención y la memoria, trastornos de la marcha
Primidona	Excitación paradójica e hiperactividad (sobre todo en niños y discapacitados mentales), exantema	Sedación, síndrome depresivo, depresión respiratoria, intolerancia gastrointestinal, mareo, <i>status epilepticus</i> en la suspensión
Tiagabina	<i>Status</i> no convulsivo	Somnolencia, mareo, astenia,

Tabla 11. Efectos adversos más relevantes de los fármacos antiepilépticos (continuación)

		cefalea, nerviosismo, temblor, diarrea, psicosis, depresión
Topiramato	Litiasis renal, acidosis metabólica, anhidrosis	Somnolencia, anorexia, pérdida de peso, dificultad de lenguaje, parestesias
Valproato	Perdida de pelo, hepatitis tóxica, pancreatitis, ovario poliquístico	Temblor, trombocitopenia, náuseas, vómito, aumento del tiempo de hemorragia, aumento de peso
Vigabatrina	Reducción concéntrica del campo visual, <i>status</i> no convulsivo	Somnolencia, cansancio, cefalea, mareo, aumento de peso, agitación, temblor, psicosis, depresión
Zonisamida	Litiasis renal, exantema cutáneo (síndrome de Stevens-Johnson), anhidrosis	Anorexia, pérdida de peso, astenia, mareo, somnolencia, ataxia

Tomada de [2].

1.4. Herbolaria en la terapéutica de afecciones del SNC

Tratamientos herbolarios se han investigado y evaluado para tratar la ansiedad, depresión, epilepsia y/o minimizar los síntomas de estas enfermedades.

Dentro de la información vía internet se pueden encontrar diversas preparaciones de plantas con actividad sobre el SNC, pero sólo algunas de estas cuentan con reportes de su actividad farmacológica estudiada.

Tortoriello y Romero reportaron la actividad de diversas plantas con actividad en el SNC. En este estudio se mencionaron con mayor número citas las siguientes especies (Tabla 12) [3].

Tabla 12. Plantas medicinales utilizadas en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de problemas relacionados con el SNC, organizados por grupos de uso médico

Anticonvulsivos	Sedantes	Hipnóticos
<i>Ruta chalepensis</i>	<i>Tilia</i> spp.	<i>Citrus aurantium I</i>
<i>Chirantodendron pentadactylon</i>	<i>Citrus aurantium I</i>	<i>Calamintha macrostema</i>
<i>Tilia</i> spp.	<i>Citrus aurantium II</i>	<i>Casimiroa edulis</i>
<i>Ocimum basilicum</i>	<i>Passiflora</i> spp.	<i>Valeriana</i> spp.
<i>Jacobina spicigera</i>	<i>Valeriana</i> spp.	<i>Citrus aurantium II</i>
	<i>Cymbopogon citratus</i>	
	<i>Casimiroa edulis</i>	
	<i>Agastache mexicana</i>	
	<i>Ruta chalepensis</i>	
	<i>Ocimum basilicum</i>	
	<i>Tagetes lucida</i>	
	<i>Galphimia glauca</i>	
	<i>Matricaria chamomilla</i>	
	<i>Papaver roheas</i>	
	<i>Turnera diffusa</i>	
	<i>Marrubium vulgare</i>	

Tomado de [3].

1.4.2 La herbolaria y la epilepsia

Para tratar esta enfermedad se disponen de diversos tratamientos herbolarios, como por ejemplo de Argentina (*Potentilla anserina*), Romero (*Rosmarinus officinalis*), Naranja (*Citrus aurantium*), Valeriana (*Valeriana officinalis*), Muicle (*Justicia spicigera*), Tila o Tilo (*Tilia americana var. mexicana*), la hierba mora (*Solanum nigrum*), pero de igual manera, como lo vimos anteriormente, solo algunas de ellas cuentan con reportes científicos sobre su actividad farmacológica [10, 11, 12].

La epilepsia es mencionada con relativa frecuencia por los cronistas como una de las enfermedades de los indios precolombinos. El gran número de recursos disponibles como tratamientos para la epilepsia, la mención de casos específicos de la epilepsia por los cronistas, la sección especial en el Códice Badiano dedicada a la epilepsia, y la presión sobre el papel de la epilepsia en la magia y la

religión, indican que la epilepsia era una enfermedad bien conocida en las culturas precolombinas, y que la enfermedad era tratada con una serie de productos medicinales. El uso de algunos de estos productos era puramente mágico, pero otros fueron utilizados sobre una base empírica. Queda por determinar si estos productos contienen los principios farmacológicamente activos contra la epilepsia [13].

Una serie de plantas medicinales aztecas, de las que se disponía de datos farmacológicos y químicos, se han evaluado, estas plantas con constituyentes químicos que según los conocimientos recientes, fueron eficaces contra las enfermedades para las que fueron aplicadas por los aztecas. Aunque no hay plantas contra la epilepsia que se incluyan en esta evaluación, no obstante, indica que, como regla general, los médicos aztecas tenían un gran conocimiento empírico de las plantas medicinales [13].

La medicina en la América precolombina estaba estrechamente asociada con la religión y la magia. Según muchos cronistas, el tratamiento de una enfermedad indígena consistía en parte, y a veces incluso de manera exclusiva, de las acciones religiosas y mágicas, incluso en el caso de un tratamiento empírico con plantas medicinales, estas acciones religiosas-mágicas estaban presentes hasta cierto punto, como se demuestra claramente en el Códice Badiano. La asociación entre la epilepsia y religión-magia era aún más pronunciada que la de otras enfermedades. La asociación con la magia y la religión se encuentra en las ideas aztecas sobre la patogénesis de la epilepsia, en donde las diosas *Cihuapiltin* o comportamientos indebidos podrían causar la enfermedad [13].

De algunas de las plantas que se utilizan contra la epilepsia, especialmente aquellas que fueron utilizados por los aztecas, una base empírica es probable, y vale la pena investigar [13].

Desafortunadamente muchos de los conocimientos de los antiguos médicos precolombinos se han perdido. Un número relativamente pequeño de las plantas medicinales precolombinas llegó a Europa [13].

Esto fue descrito por Monardes, uno de los médicos más influyentes en España en el siglo XVI. Él escribió un extenso tratado sobre los medicamentos de América, y sobre su uso potencial en Europa, se refirió al guayacán (*Guayacurn sanctum*), la raíz Michoacán, y sobre todo la raíz de Carlo Santo como medicamentos utilizados contra la epilepsia, pero el uso contra la epilepsia no era su aplicación más importante [13].

La medicina europea en aquel tiempo buscaba desesperadamente remedios contra la sífilis y el guayacán, la raíz Michoacán y la de Carlo Santo se creyó que eran eficaces contra esa enfermedad [13].

Ninguna de las plantas medicinales utilizadas contra la epilepsia fue transferida a Europa, y mucho menos investigada, lo que demuestra que la transferencia de los conocimientos médicos precolombinos estaba lejos de ser óptima [13].

1.4.2 *Moringa oleifera*

Moringa oleifera Lam. (Moringaceae) fue descrita por Jean-Baptiste Lamarck y publicado en *Encyclopédie Méthodique, Botanique* 1(2): 398. 1785. La *M. oleifera* pertenece a la familia botánica de las Moringaceae. Esta familia de plantas es una especie muy pequeña e incluye en el género solo trece tipos. La *Moringa* está emparentada con plantas crucíferas y caparidáceas. Originalmente, este árbol de las provincias de Agra y Oudh proviene de las estribaciones de la cordillera del Himalaya en el noreste de la India. El nombre botánico *Moringa* procede de la denominación habitual en la región India de Malabar para la especie *Moringa oleifera*: “Moringo”. Sin embargo, hay sub-especies como la *Moringa ruspoliana* o la *Moringa hilderandtii*, que se sitúan en África como hábitat natural [14].

El pequeño árbol llegó ya en tiempos prehistóricos por el sur de la India a Ceilán, más tarde los comerciantes la llevaron a la Costa Este de África. En el siglo XIX los ingleses promovieron más plantaciones en la India usaban las raíces de la *Moringa* como sustituto del rábano picante debido a su fuente de glucosinolatos, los cuales hacen que ambos huelan igual. La *Moringa* fue también llevada a América. La especie emparentada, llamada *Moringa peregrina*, es

también natural de la India y estaba desde la antigüedad muy extendida en África [14].

Hoy en día la *M. oleifera* crece en la India, Indonesia, Sri Lanka, el Caribe, África, América Central y América del Sur y, recientemente se ha cultivado en las Islas Canarias, en Fuerteventura y Tenerife. La India, con plantaciones de casi 400 kilómetros cuadrados, tiene una producción anual de hasta 1,3 millones de toneladas de frutos y es el mayor productor de Moringa en el mundo. Las Moringas siempre crecen en grupos, individualmente casi nunca aparecen [14].

La Moringa es poco exigente, es inmune a las enfermedades y a las plagas y prospera en climas secos sobre suelos arenosos. El árbol tiene raíces profundas, que garantizan la supervivencia en ambientes áridos. Su tasa de crecimiento es impresionante, en sólo un año la Moringa crece hasta seis metros de altura y da frutos ya en el primer año, un árbol produce hasta 5.000 semillas [14].

La *M. oleifera* crece hasta doce metros de altura si no se poda y vive más de veinte años. La madera es blanda y la corteza es de color claro. La corona translúcida permite una combinación de cultivo con otros vegetales porque pasa suficiente luz solar. Las flores poseen cinco pétalos que crecen en inflorescencias finas y panículas. Son de color crema con un toque rosa y huelen dulce, como miel o lirios del valle. Los sépalos son lanceolados lineales y simétricos, los pétalos son de forma de espátula y veteados [14].

Las hojas son doblemente pinnadas y recuerdan a las hojas de la robinia. Las vainas son triangulares y las semillas forman tres filas. Las vainas de las semillas son blancas y negras y contienen hasta 35 semillas blancas. Las vainas colgantes alcanzan hasta 90 cm de largo. De 10 Kg de semillas se pueden extraer hasta 2-3 L de aceite de Moringa de calidad selecta [14].

La Moringa crece mejor entre 25 y 40 °C de temperatura. La precipitación anual ideal debe ser de al menos 500 mililitros por metro cuadrado. La mejor altura para su cultivo es entre el nivel del mar y los 300 m. No toleran temperaturas inferiores a 15 °C, deteniendo entonces su crecimiento [14].



Figura 21. Árbol y vainas de *M. oleífera*. Tomada de [14].



Figura 22. Hojas y flores de *M. oleífera*. Tomada de [14].

1.4.2.1 Usos medicinales de la Moringa

Todas las partes del árbol de Moringa son comestibles, desde las raíces hasta las semillas de las frutas y sus beneficios son muy diversos, tanto para la agricultura, la alimentación y la medicina [15].

M. oleifera tiene vital relevancia en diversas enfermedades. Según informes, las diferentes partes de esta planta poseen actividad contra diversas afecciones

(Tabla 13), además se ha utilizado durante décadas para luchar contra la desnutrición [15].

En *M. oleifera*, los fitoconstituyentes como los esteroides, flavonoides, β -sitosterol, glucósidos, antocianinas, proantocianidinas, etc, participan en proporcionarle un valor nutricional y/o medicinal (Tabla 14) [15].

Tabla 13. Actividades farmacológicas de *M. oleifera*

Actividad farmacológica	Parte de la planta	Extractos	Resultados	Referencias
Actividad antinefrotóxica	Hojas	Acuoso-etanolico	Extracto acuoso-etanolico de hojas atenúa la lesión renal en conejos tratados con gentamicina, mediante la posible inhibición de la peroxidación lipídica	Ouedraogo <i>et al.</i> , 2013
Efecto antiproliferativo (células humanas epiteliales alveolares cancerosas)	Hojas	Acuoso	Extractos ejercen efectos antiproliferativos en células A549 de pulmón mediante el aumento de estrés oxidativo, la fragmentación del ADN y la inducción de apoptosis	Tiloke <i>et al.</i> , 2013
Actividad hipoglucémica	Hojas	Las hojas en tabletas	Las hojas en tabletas poseen buenas propiedades fisicoquímicas y actividad hipoglucémica, además de ser un suplemento	Momh <i>et al.</i> , 2013
Potencial antiulceroso	Corteza de raíz	Etanolico	El extracto redujo significativamente la acidez libre, la acidez total y el índice de úlcera y aumentó el pH del contenido gástrico en comparación con el grupo control. Esto sugiere su valiosa actividad antiulcerosa, antisecretora	Choudhary <i>et al.</i> , 2013

Tabla 13. Actividades farmacológicas de *M. oleifera* (continuación)

			y citoprotectora	
Actividad hipoglucemiante	Raíz	Metanólico	El extracto reduce significativamente la glucosa sérica y el ON, con incremento concomitante de insulina sérica y niveles de proteína. El tratamiento con el extracto incrementó los niveles de antioxidantes en tejido pancreático, con un decremento concomitante en los niveles de sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico. Además, ejerce efectos protectores contra la diabetes inducida con PTZ	Gupta <i>et al.</i> , 2012
Actividad hepatoprotectora (hepatotoxicidad inducida con paracetamol)	Hojas	Hidro-alcohólico	El extracto recuperó significativamente la necrosis de células de hígado por un mecanismo antioxidante	Fakurazi <i>et al.</i> , 2012
Actividad antioxidante	Hojas	Etanólico	Fuerte actividad antioxidante	Moyo <i>et al.</i> , 2012
Actividad antiestrés oxidativo	Hojas y frutos	Etanólicos	Ambos, hojas y frutos, exhiben actividad antiestrés mediante la reducción de los radicales libres	Luqman <i>et al.</i> , 2012
Actividad proteasa	Hojas y raíz	Acuoso	El extracto ejerce su actividad procoagulante hidrolizando selectivamente las subunidades A α y B β de fibrinógeno para formar el coágulo de fibrina, exhibiendo de ese modo la actividad fibrinogenolítica	Satish <i>et al.</i> , 2012
Efecto	Semilla	Aislado de	El estudio describe que la	Pereira <i>et al.</i> ,

Tabla 13. Actividades farmacológicas de *M. oleifera* (continuación)

antinociceptivo y antiinflamatorio		proteína de unión a quitina a partir de semillas	proteína de unión a quitina a partir de semillas exhibe propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas	2011
Antiestrés oxidativo (inducido con radiación)	Hojas	Etanólico	El pretratamiento con extracto protege contra el daño hepático inducido por radiación y. La protección puede ser atribuida a la actividad del extracto de eliminar radicales libres, a través del cual se puede mejorar el estrés oxidativo inducido por la radiación	Sinha <i>et al.</i> , 2011
Actividad antiartritis (Artritis inducida con adyuvante de Freund en ratas)	Hojas y raíz	Metanólico	Los extractos metanólicos de la raíz o la hoja son eficaces en la reducción del dolor inducido por el adyuvante completo de Freund en ratas. Una comparación de las terapias individuales y la combinación de extractos de raíz y de hoja también mostró un efecto sinérgico en la reducción del dolor	Manaheji <i>et al.</i> , 2011
Efecto nefroprotector	Vainas	Hidroetanólico	Incrementando los niveles de antioxidantes y los niveles de ensayos bioquímicos en la carcinogénesis inducida con DMBA, reducían la formación de radicales libres	Sharma <i>et al.</i> , 2010
Antiinflamatorio, actividad de	Frutos	4 Compuestos polifenólicos	Los compuestos polifenólicos fueron	Cheenpracha <i>et al.</i> , 210

Tabla 13. Actividades farmacológicas de *M. oleifera* (continuación)

glucósidos fenólicos			responsables de la inhibición de ON	
Actividad cardioprotectora (daño miocárdico inducido con isoproterenol en ratas)	Hojas	Hidroalcohólico	El extracto posee un efecto cardioprotector significativo, lo que puede atribuirse a su acción antioxidante, antiperoxidativa y propiedades de conservación del miocardio	Nandave <i>et al.</i> , 2009
Actividad antihiper glucémica	Hojas	Acuoso	El extracto indica reducción significante de azúcar en orina	Jaiswal <i>et al.</i> , 2009
Efecto protector de la actividad antiartritis	Semillas	Etanólico	El extracto exhibió una reducción del peso corporal, del volumen de edema de la pata y puntuación del índice de artritis en comparación con los animales de control enfermos. Esta planta posee propiedades como antiartrítico	Mahajan <i>et al.</i> , 2007
Actividad cicatrizante (Incisión de resutura; modelos de escisión de la herida y el espacio muerto en la rata)	Hojas	Acuoso	Aumenta la tasa de cierre de la herida, la fuerza para romper la piel, la resistencia a la rotura del granuloma, el contenido de hidroxiprolina, el peso seco de granulomas y la disminución del área de la cicatriz	Rathi <i>et al.</i> , 2006
Inhibición de la toxicidad inducida con arsénico	Semilla	Polvo de semillas	Extracto tiene un papel importante en la protección contra el estrés oxidativo inducido por el arsénico y en el agotamiento de la concentración de arsénico	Gupta <i>et al.</i> , 2005

Tabla 13. Actividades farmacológicas de *M. oleifera* (continuación)

Efecto como protector solar	Hojas	50% metanólico	El resultado demostró que el pretratamiento con el extracto metanólico de hoja confiere protección contra la radiación a los cromosomas de la médula ósea en ratones y esto puede llevar a la supervivencia mayor de 30 días después de la irradiación letal de todo el cuerpo	Rao <i>et al.</i> , 2001
Promotor antitumoral	Semillas	Etanólico	Los resultados indican que fue un agente quimiopreventivo potente en la carcinogénesis química	Guevara <i>et al.</i> , 2001
Regulación de la hormona tiroidea	Hojas	Acuoso	Después de la administración del extracto, la concentración de triyodotironina en suero y la peroxidación lipídica (LPO) hepática disminuyó con un aumento concomitante en la concentración de tiroxina en suero, en ratas hembra, mientras que en los machos no se observaron cambios significativos, lo que sugiere que el extracto es más eficaz en hembras que en los machos	Tahiliani <i>et al.</i> , 2000
“Screening” de actividad antiespasmódica, antiinflamatoria y diurética	Flores, hojas, raíces, semillas y tallos	Infusiones	La infusión de semillas mostró una inhibición significativa de la contracción inducida por la acetilcolina con una DE ₅₀	Caceres <i>et al.</i> , 1992

Tabla 13. Actividades farmacológicas de *M. oleifera* (continuación)

			de 65,6 mg/mL concentración del baño, la inhibición de edema inducido por carragenina en 1,000 mg/Kg y actividad diurética a 1000 mg/Kg. Algunas actividades también se demostraron en las raíces	
Actividad abortiva	Semillas	Etanólico	El extracto exhibió una actividad abortiva significativa	Sethi <i>et al.</i> , 1988

Tomada de [15].

Tabla 14. Fitoconstituyentes presentes en *M. oleifera*

Partes de la planta	Fitoconstituyentes	Referencia
Hojas	Dos glucósidos de nitrilo, niazirina y niazirinina, tres glucósidos de aceite de mostaza, 4-[(4'-O-acetil- α -L'ramnosiloxi) bencil] isotiocianato, niaziminina A y B, α -Lramnosidos de 4-hidroxi-bencil, compuestos con nitrilo, grupos carbamato y tiocarbamato, flavonoides, antocianinas, proantocianidina y cinamatos, quercetina-3-O-glucósido y quercetina-3-O-(6'-malonil glucósido, y cantidades más bajas de canferol-3-O-glucosido y canferol-3-O-(6'-malonil glucósido). También contenían ácido 3-cafeoilquínico y ácido 5-cafeoilquínico	Bennett <i>et al.</i> , 2003 Faizi <i>et al.</i> , 1994 Faizi <i>et al.</i> , 1995
Corteza	4-(α -Lramnopiranosiloxi) -benzilglucosinolato	Bennett <i>et al.</i> , 2003
Brote	4-hidroximelleina, vanillina, β -sitosterona, ácido octacosánico y β -sitosterol	Saluja <i>et al.</i> , 1978
Raíces	4-(α -Lramnopiranosiloxi)-benzilglucosinolato y benzilglucosinolato	Bennett <i>et al.</i> , 2003
Flores	Azúcares D-manosa y D-glucosa , G-galactosa y ácido D-glucurónico	Pramanik <i>et al.</i> , 1998

Tabla 14. Fitoconstituyentes presentes en *M. oleifera* (continuación)

Vainas	Nitrilos, isotiocianato, Ticarbamatos, O-[2'-hidroxi-3'-(2"-hepteniloxi)]-Propilundecanoato, O-etill-4-[(α -l-ramnosiloxi)-benzil] carbamato, metil-pidroxibenzoato y β -sitosterol	Bennett <i>et al.</i> , 2003 Faizi <i>et al.</i> , 1998 Faizi <i>et al.</i> , 1995 Faizi <i>et al.</i> , 1994
--------	---	--

Tomada de [15].

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tratamientos farmacológicos para la ansiedad, la depresión y la epilepsia, disponibles en el mercado, si bien se consideran eficaces para ciertos casos, se sabe que son causantes de una serie de efectos adversos tan desagradables que provocan la falta de apego de los pacientes y por tanto al abandono del tratamiento. Además, la mayoría de los pacientes no pueden costear el precio de estos tratamientos siendo también un problema que se requiere resolver.

Por lo anterior, nuevas alternativas como opción de tratamiento para apoyar a los pacientes en la recuperación de la salud, las cuales reduzcan los efectos adversos de los fármacos disponibles y que ayuden a mejorar la calidad de vida son parte de la investigación científica relacionada a la obtención de nuevos compuestos activos. El estudio de productos herbolarios que son utilizados popularmente para tratar enfermedades, debido a su disponibilidad y bajo costo, requiere de las evidencias científicas que corroboren su potencial terapéutico. Tal es el caso de las especies de *Moringa* a las cuales se les ha asociado con propiedades como ansiolítico, antidepresivo y/o anticonvulsivo [16, 23-26]. Sin embargo, pocos son los estudios que describen dicha acción central; cabe señalar que principalmente se ha reportado su efecto como anticonvulsivo preparado en extracto acuoso, metanólico o etanólico pero no como extracto no polar. Por tanto, en este proyecto se hace la evaluación y comparación del efecto anticonvulsivo del extracto polar y no polar.

3. HIPÓTESIS

Los extractos polar y no polar de hojas de *Moringa oleifera* presentan actividad como ansiolítico, antidepresivo y/o anticonvulsivo en modelos experimentales con roedores.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos generales

Evaluar los efectos como ansiolítico, antidepresivo y/o anticonvulsivo de los extractos de hojas *Moringa oleifera* en modelos experimentales en roedores.

4.2 Objetivos particulares

- Manipular y evaluar conductualmente reactivos biológicos en modelos experimentales de actividad sobre el SNC.
- Obtener los extractos etanólico y hexánico de hojas de *Moringa oleifera*.
- Valorar el efecto como ansiolítico del extracto de hojas de *M. oleifera* en los modelos experimentales de campo abierto y tablero con orificios.
- Examinar la interacción farmacológica del efecto depresor del pentobarbital sódico (PBS) en presencia de los extractos de *M. oleifera*.
- Evaluar el efecto antidepresivo del extracto de hojas de *M. oleifera* en el modelo de nado forzado.
- Analizar el efecto anticonvulsivo del extracto de hojas de *M. oleifera* en el modelo de crisis tónico-clónicas con pentilentetrazol (PTZ) y registro electroencefalográfico (EEG).

5. MATERIALES Y MÉTODO

5.1 Materiales

5.1.1 Equipo

- Balanza granataría OHAUS ®,triple beam,700/800 series
- Balanza analítica Sartorius ® 13L210S
- Rotavapor BÜCHI ® R-210
- Matraces Erlenmeyer 2L

- Cajas de Petri

5.1.2 Material biológico

Ratones macho y hembra SW (25-30 g de peso corporal) y ratas de la cepa Wistar (250-300 g de peso corporal) se utilizaron en condiciones estándar de laboratorio y con libre acceso al alimento y al agua.

5.1.3 Reactivos y fármacos

- Tween 80, Sigma ®
- Solución salina isotónica (SSI, 0.9%)
- Pentobarbital sódico, Pisabental ®, lote A08109
- Etosuximida, Sigma ®, lote 101K1643
- Carbamacepina, ICN Biomedicals ®, lote 85136
- Pentilentetrazol, Sigma ®, lote 101K1496
- Diazepam, Delazepam ®, lote B100494
- Clorhidrato de imipramina, Sigma ®, lote 79H0847
- Hexano, Fermont ®, lote 442231
- Acetona, J. T. Baker ®, lote M10C59
- Etanol, HYCEL ®, lote 295573

5.1.4 Material vegetal

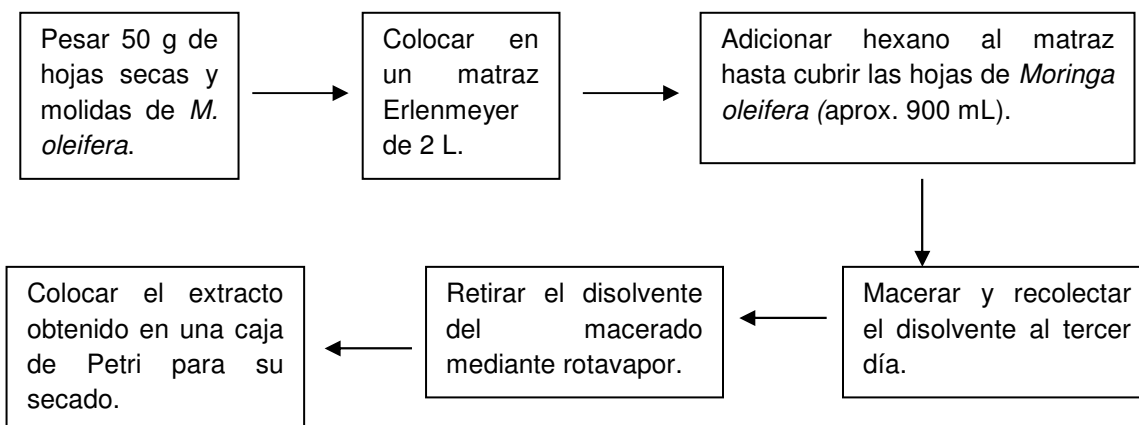
Las hojas de *Moringa oleifera* Lam. se compraron en el área de cultivo del Rancho San Antonio en Culiacán, Sinaloa. Un espécimen de referencia identificado por el experto en Moringa Dr. Mark Olson de la UNAM fue depositado en el Herbario del Instituto de Biología con el número de referencia No. MEXUS-1420215.

5.2 Preparación de sustancias

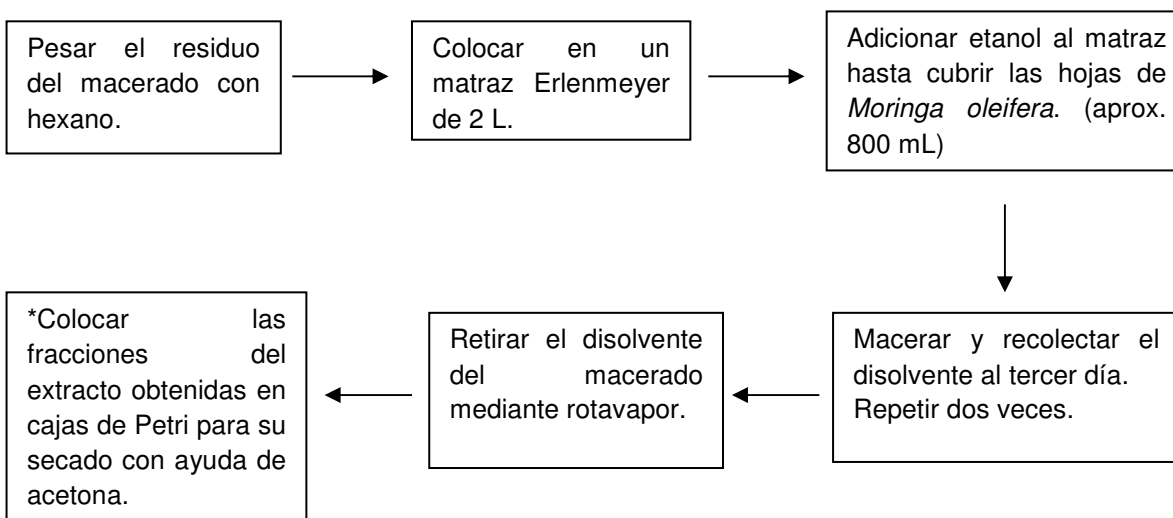
El pentobarbital sódico (PBS), la etosuximida, la carbamacepina, el pentilentetrazol y la imipramina se disolvieron en agua destilada. Mientras que los extractos de *M. oleifera* y el diazepam se resuspendieron en tween 80 al 0.2%.

El grupo control recibió el vehículo (agua destilada o tween 80 al 0.2% en SSI, respectivamente).

5.3 Preparación de los extractos a partir del material vegetal



Extracto hexánico. Rendimiento: 3.2%.



Extracto etanólico. Rendimiento: 7.5% con un precipitado de 3.3%.

*En la obtención del extracto etanólico se obtuvieron dos fracciones, una de ellas en forma de precipitado.

5.4 Evaluación Farmacológica

- Evaluación de la conducta tipo ansiolítica:

Los animales se agruparon en al menos 6 ratones, los cuales fueron administrados (i.p.) con dosis única de 100 mg/Kg de los extractos hexánico o etanólico, o con el fármaco de referencia diazepam en las dosis de 0.3 y 1 mg/Kg. Al grupo control se le administró agua destilada o tween 80 al 0.2% en SSI.

Trascurridos 30 min de la administración del tratamiento (extracto hexánico, etanólico, diazepam o vehículo) se realizaron las evaluaciones conductuales en el modelo de campo abierto y tablero con orificios. Al concluir dichas evaluaciones, los ratones fueron administrados con PBS a una dosis de 42 mg/Kg como modelo de potenciación de hipnosis.

- Evaluación de la conducta tipo antidepresiva:

Los ratones agrupados en al menos 6 por grupo fueron administrados (i.p.) con el extracto hexánico (100 y 300 mg/Kg), etanólico (100 mg/Kg) o con el fármaco de referencia imipramina (25 mg/Kg). El grupo control se administró con agua destilada o tween 80 al 0.2% en SSI. Después de 30 min de la administración de alguno de los tratamientos se realizó el modelo de nado forzado.

Grupos independientes de ratones fueron administrados con el extracto polar o no polar en la dosis de 100 mg/Kg/día durante 4 días consecutivos, y posteriormente evaluados de la misma forma el modelo experimental de nado forzado.

- Evaluación de la respuesta anticonvulsiva:

Los ratones en grupos de 6 cada uno recibieron dosis aguda de los extractos hexánico (100, 200 y 300 mg/Kg) o etanólico (300 mg/Kg), precipitado obtenido en el extracto etanólico (30 mg/Kg), fármacos de referencia etosuximida (100 mg/kg) y carbamacepina (100 mg/Kg), al grupo control se le administró agua destilada o tween 80 al 0.2% en SSI. A los 30 min posteriores al tratamiento, los ratones recibieron el agente convulsivante PTZ (85 mg/Kg) para el registro de la conducta convulsiva.

Para corroborar la actividad anticonvulsiva de los extractos se realizaron registros electroencefalográficos (EEG) en ratas Wistar mediante la instalación de

electrodos en la corteza cerebral. Después de 15 min de un registro basal, las ratas fueron administradas (i.p.) con los extractos hexánico (100 mg/Kg), etanólico (300 mg/Kg), etosuximida (100 mg/Kg) como fármaco de referencia y al grupo control SSI (0.9%) o tween 80 al 0.2%. Pasados 5 min se administró el PTZ (35 mg/Kg) y se continuó el registro de la actividad cerebral.

5.5 Modelos experimentales

5.5.1 Campo abierto. La prueba consistió en colocar individualmente a los ratones en una caja de acrílico dividida en doce cuadros de 12X12 cm. Durante el experimento se registró el número de cuadros explorados por cada roedor en un periodo de 2 minutos. Si en el conteo hubo disminución significativa en la actividad locomotora comparado con el grupo control fue indicativo de respuesta ansiolítica [17].



Figura 23. Campo abierto.

5.5.2 Tablero con orificios. Este modelo propuesto inicialmente por Boissier y Simon (1962), propone el conteo del número de veces que los animales introducen la cabeza en un tablero con orificios. El decremento de veces al sumergir la cabeza en los orificios y el incremento en la latencia de sumergirla refiere la disminución en la manifestación aguda de estrés. El modelo permite evaluar los cambios en los diferentes estados emocionales de los roedores, las modificaciones en el comportamiento de introducir la cabeza refleja cambios de un estado ansiogénico o ansiolítico [18].

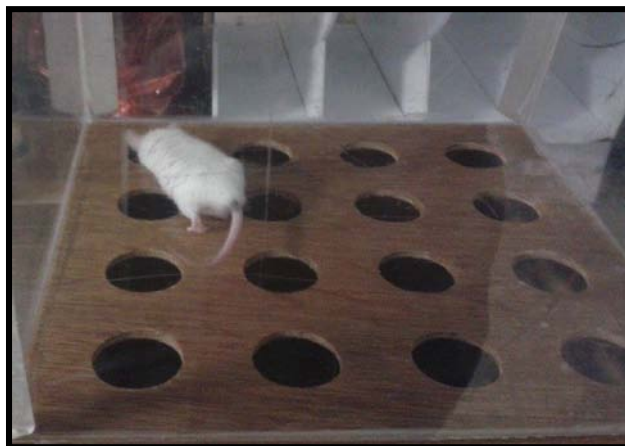


Figura 24. Tablero con orificios.

5.5.3 Potenciación de la hipnosis inducida con pentobarbital sódico. Los ratones son administrados con el sedante-hipnótico pentobarbital sódico (PBS, 42 mg/Kg, i.p.) y posteriormente colocados de manera individual en una caja de acrílico para registrar el inicio de incoordinación motora (latencia de sedación), la pérdida del reflejo de enderezamiento (latencia de hipnosis) y finalmente, realizar el registro de la recuperación del reflejo de enderezamiento (fin de la hipnosis). La diferencia entre el tiempo registrado como inicio y recuperación de la pérdida del reflejo de enderezamiento es la duración de la hipnosis. Una disminución en las latencias o un aumento significativo de la duración de la hipnosis es indicativa de actividad depresora y potenciación del efecto depresor del PBS [19].



Figura 25. Potenciación de la hipnosis inducida con pentobarbital sódico.

5.5.4 Nado forzado. La prueba de nado forzado fue propuesta por Porsolt y colaboradores (1977) y se utiliza como una prueba de desesperanza que refleja el estado deprimido en el roedor. En este modelo, los ratones se expusieron

individualmente a un pre-nado de 15 min en tanques de vidrio con 1.7 L de agua, a temperatura de $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Al día siguiente los animales se expusieron a la prueba de campo abierto para observar su actividad ambulatoria, enseguida se administraron los tratamientos (control, extractos de Moringa o el fármaco de referencia imipramina a una dosis de 25 mg/kg) y se dejaron transcurrir 30 min; entonces los animales se observaron y videograbaron para registrar su actividad de nado por 5 min. El análisis de las conductas videograbadas se realizó para registrar el tiempo de las conductas como nado, escalamiento, inmovilidad y buceo.

La disminución de la inmovilidad es interpretada en este modelo como un efecto tipo antidepressivo, ya que en el animal hay un incremento de la motivación para salir del tanque de agua [20].



Figura 26. Nado forzado.

5.5.5 Crisis convulsivas clónico-tónicas inducidas con pentilentetrazol.

Transcurridos 30 minutos de la administración del extracto vegetal, el agente convulsivante pentilentetrazol (PTZ) se administró en dosis de 85 mg/Kg. Inmediatamente después de la administración, los ratones se colocaron en una caja de acrílico para la observación y registro de la aparición del mioclonus, crisis generalizadas y/o crisis tónicas. La observación se realizó durante 30 min después de la administración del PTZ. Los ratones que no presentaron alguna de las crisis durante este periodo de tiempo se consideraron protegidos o positivos a la actividad anticonvulsiva del tratamiento [21, 22].



Figura 27. Crisis clónico-tónicas inducidas con PTZ.

Para reforzar la evaluación de actividad anticonvulsiva, ratas que fueron implantadas con electrodos en la corteza cerebral mediante cirugía estereotáxica se utilizaron con la finalidad de realizar el registro EEG de la actividad cerebral paroxística inducida por la administración del PTZ (35 mg/Kg, i.p.). La evaluación se realizó 15 min después de un registro basal y 5 min después de la administración de los extractos hexánico (100 mg/Kg, i.p.) o etanólico (300 mg/Kg, i.p.) de Moringa; la actividad convulsiva se registró durante 30 min después del PTZ.



Figura 28. Registro electroencefalográfico.

5.6 Análisis estadístico

Los datos se muestran como el promedio \pm el error estándar de al menos 6 repeticiones. Los datos se analizaron por ANADEVVA de una vía seguida de la

prueba post-hoc Dunnett y t de Student con el programa Sigma-Stat versión 3.5. La diferencia estadística significativa fue considerada para una $p < 0.05$.

6. RESULTADOS.

6.1 Efecto de los extractos de hojas de *Moringa oleifera* en la sedación y ansiedad

En la figura 29 se observa que la conducta de ambulación y exploración de los ratones no se modificó en el modelo de campo abierto ni en el tablero con orificios en los ratones administrados con los extractos hexánico y etanólico en la dosis de 100 mg/Kg no presentando diferencia con lo observado en ratones que recibieron el vehículo (control) o el fármaco ansiolítico de referencia en las dosis de 0.3 o 1 mg/Kg (diazepam).

En el caso del grupo que recibió el extracto hexánico ($n=10$), presentó una tendencia a disminuir las conductas de exploración de los ratones. Éste se dividió en dos grupos considerados como de respuesta más homogénea identificados en los que respondieron ($n=5$) y los que no respondieron ($n=5$), con lo anterior se observó que el 50% de la muestra presentó conducta depresora significativa en comparación con los demás grupos.

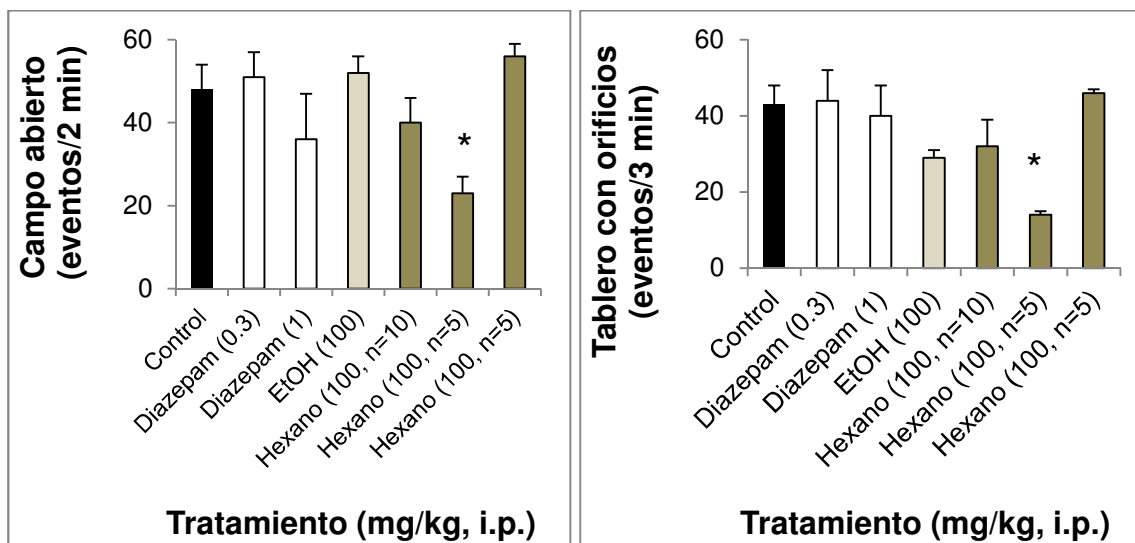


Figura 29. Campo abierto y tablero con orificios. Control ($n=6$) agua destilada o tween 80 al 0.2% en SSI 0.9% i.p., Diazepam ($n=6$) 0.3 y 1 mg/Kg i.p., extracto etanólico ($n=6$) y hexánico ($n=10$) 100 mg/Kg i.p. \pm EEM, * $p < 0.05$, diferencia significativa respecto al control.

No obstante, la respuesta depresora no presentó sinergismo con el PBS en el modelo de potenciación de la hipnosis con ninguno de los tratamientos ni en las dosis administradas en comparación con el grupo control y a diferencia del fármaco de referencia que redujo significativamente la latencia a la hipnosis y un aumento en la duración de la hipnosis. (Figura 30).

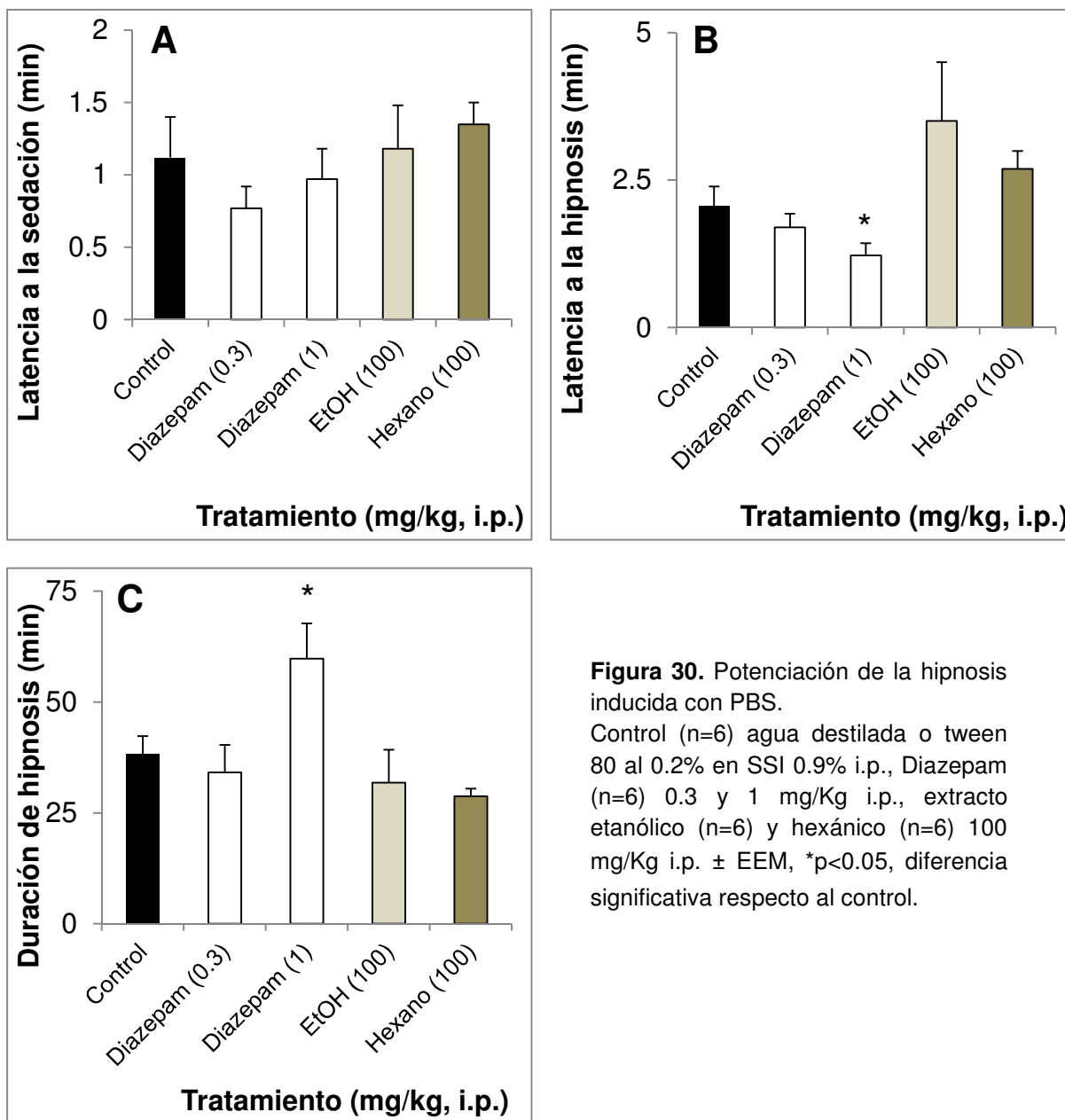


Figura 30. Potenciación de la hipnosis inducida con PBS. Control (n=6) agua destilada o tween 80 al 0.2% en SSI 0.9% i.p., Diazepam (n=6) 0.3 y 1 mg/Kg i.p., extracto etanólico (n=6) y hexánico (n=6) 100 mg/Kg i.p. ± EEM, *p<0.05, diferencia significativa respecto al control.

6.2 Efecto de los extractos de hojas de *Moringa oleifera* como posible antidepresivo.

En la figura 31 se describen las conductas de los ratones en la prueba de nado forzado al comparar los grupos administrados con imipramina como referencia, el extracto etanólico y hexánico vs el control en administración aguda y en comparación con administración repetida durante 4 días.

La conducta de nado aumenta en los ratones con el fármaco de referencia (Figura 31A) disminuyendo significativamente la inmovilidad que indica desesperanza o depresión (Figura 31B). La administración aguda del extracto hexánico a las dosis de 100 y 300 mg/Kg, no modificó o incluso aumento significativamente la inmovilidad de los ratones, mientras que su administración repetida generó respuesta tipo antidepresiva significativa similar a la observada con imipramina (Figura 31B). En cuanto a la conducta de escalamiento, el extracto hexánico a la dosis de 300 mg/Kg administración aguda produjo disminución significativa reforzando un efecto tipo depresivo (Figura 31C).

6.3 Efecto de los extractos de hojas de *Moringa oleifera* en las crisis convulsivas clónico-tónico.

La figura 32 describe 3 fases de las crisis convulsivas en los roedores, la latencia al mioclonus y a la crisis tónica aumentaron en presencia de etosuximida pero no de carbamacepina. El extracto etanólico, el precipitado del extracto etanólico y el extracto hexánico, esencialmente en las mioclonias (Figura 32A). Mientras que sólo el extracto hexánico (300 mg/Kg) produjo efecto significativo en la prevención del 100% en la presencia de la crisis tónica similar al efecto producido por la etosuximida (100 mg/Kg) (Figura 32C).

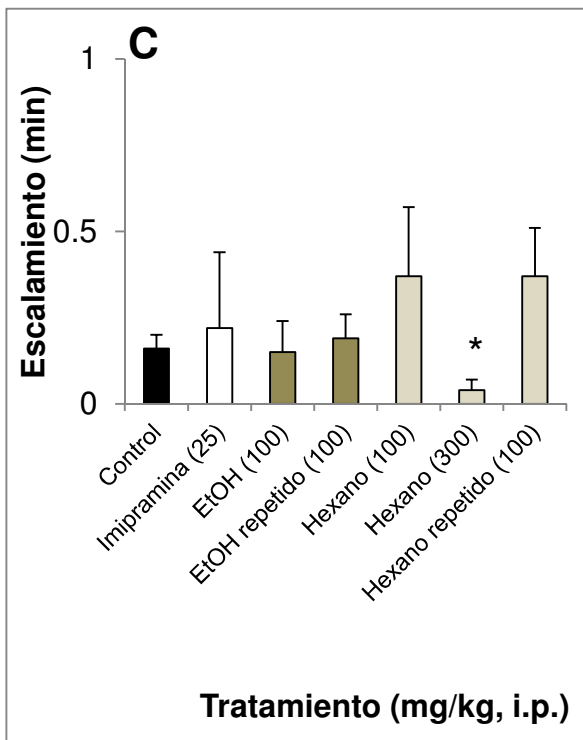
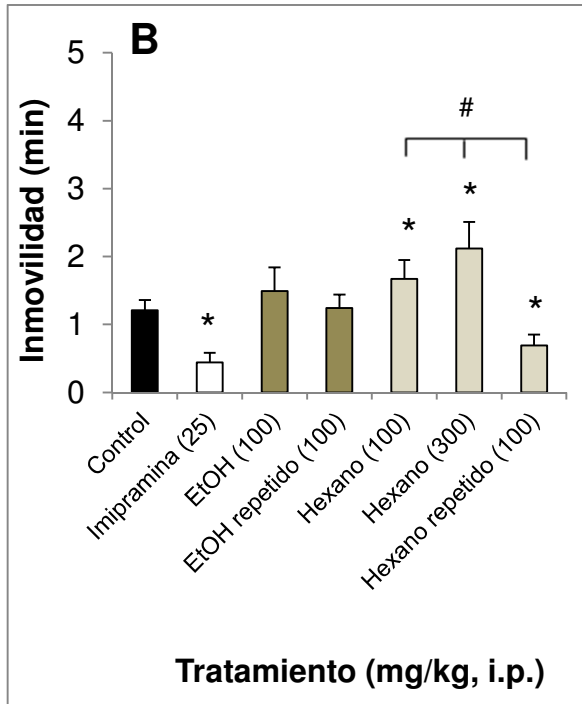
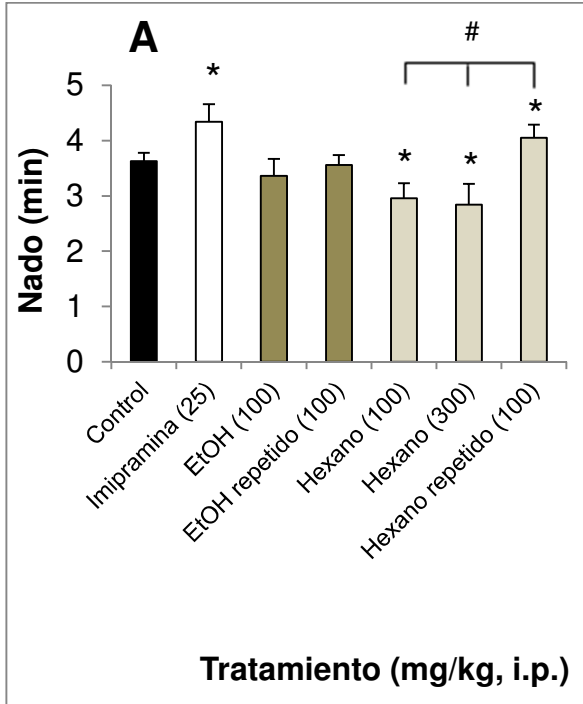


Figura 31. Nado forzado.

Control (n=6) agua destilada o tween 80 al 0.2% en SSI 0.9% i.p., imipramina (n=6) 25 mg/Kg i.p., extracto etanólico (n=6), extracto etanólico repetido (n=6) 100 mg/Kg i.p., extracto hexánico (n=6) 100 y 300 mg/Kg i.p. y extracto hexánico repetido (n=6) 100 mg/Kg i.p. Promedio \pm EEM, * $p < 0.05$, diferencia significativa respecto al control, # $p < 0.05$, t de Student.

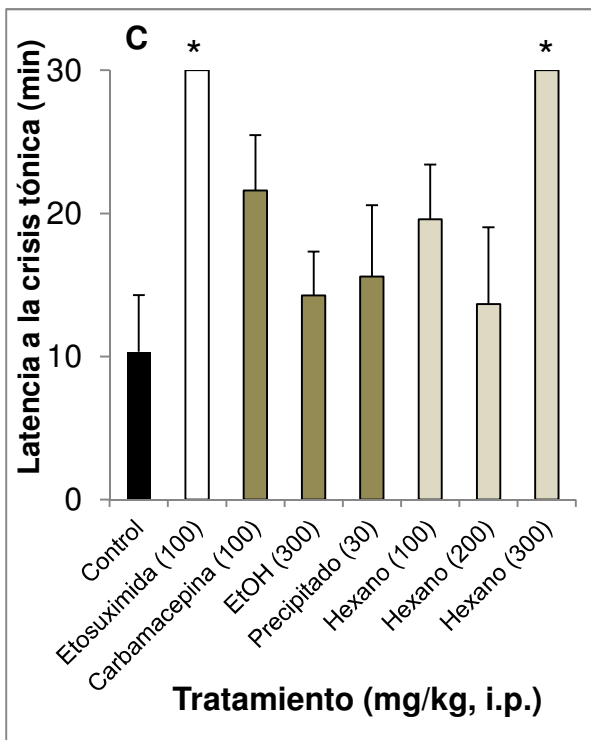
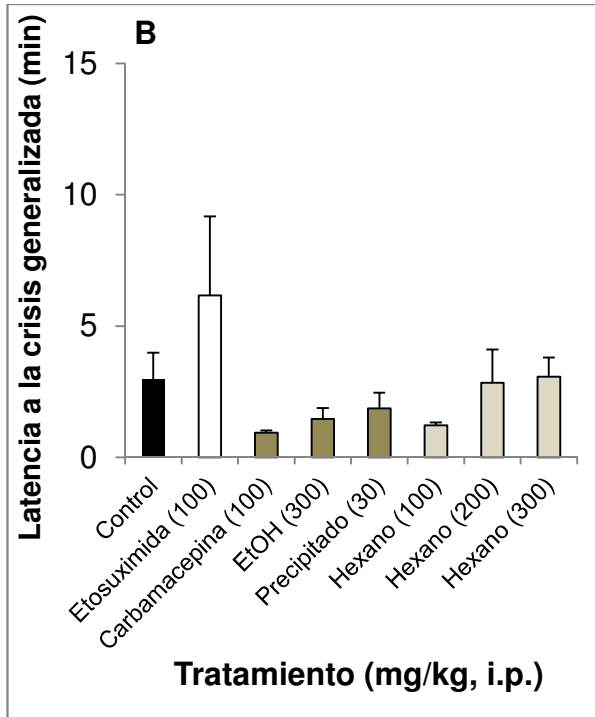
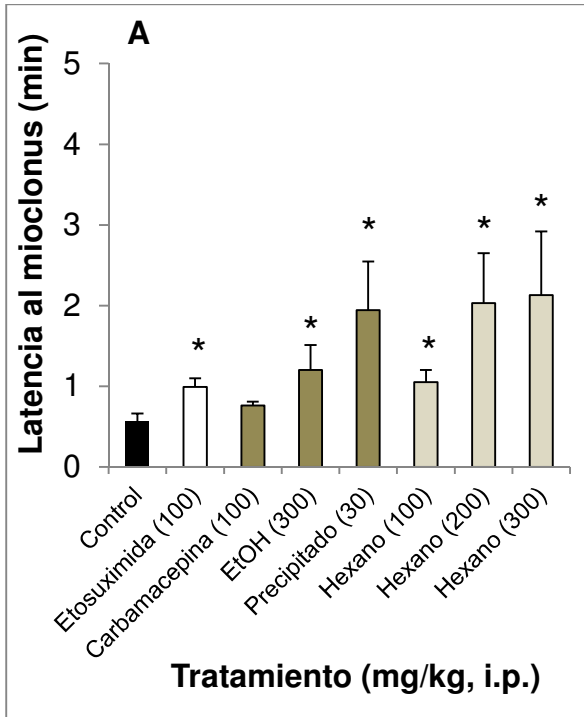


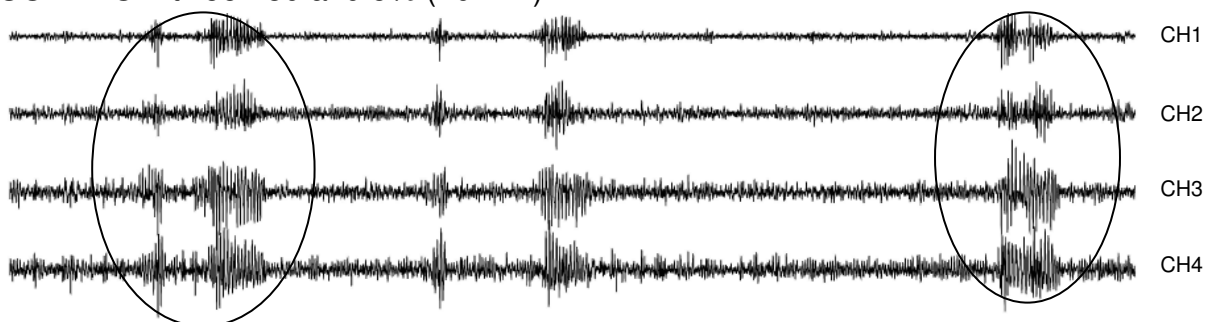
Figura 32. Crisis clónico-tónicas inducidas con PTZ.

Control (n=6) agua destilada o tween 80 al 0.2% en SSI 0.9% i.p., etosuximida (n=6) 100 mg/Kg i.p., extracto etanólico (n=6) 300 mg/Kg i.p., precipitado (n=6) 30 mg/Kg i.p., extracto hexánico (n=6) 100, 200 y 300 mg/Kg i.p.

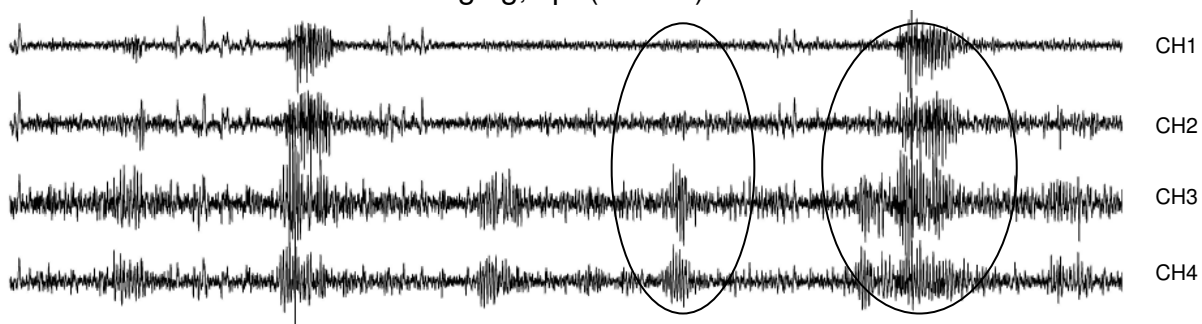
± EEM, *p<0.05, diferencia significativa respecto al control.

Respecto al EEG, una vez obtenidas las líneas basales del área de corteza cerebral se continuó con la administración del tratamiento del extracto etanólico, hexánico o el fármaco de referencia etosuximida, según fuera el caso. A continuación se muestran los registros EEG obtenidos de una rata representativa de cada grupo (n=4) de la administración del vehículo, extracto hexánico y etanólico, y etosuximida en presencia del agente convulsivante (PTZ) a los 20 min posteriores de la administración de este último (Figura 33 y 34A-B). Con el extracto etanólico se obtuvo que aún cuando se observa actividad paroxística intermitente en el registro de estas ratas, este resultado no se asoció con la presencia de conducta tipo mioclonus ni con crisis clónico-tónico generalizadas. En el caso de las ratas que recibieron la administración del extracto hexánico se observó actividad paroxística en el electroencefalograma menor a la observada en el grupo que recibió el extracto etanólico; tampoco se presentó la conducta de tipo mioclonus o de crisis generalizadas a lo largo de los 30 min después de la administración del convulsivante. Cabe señalar que las ratas que fueron administradas con el fármaco positivo presentaron un registro similar al registro basal sin conductas ni actividad eléctrica cerebral paroxística en contraste a lo observado con aquellas que integraron al grupo que recibió el vehículo. (Figura 33 y 34A-B).

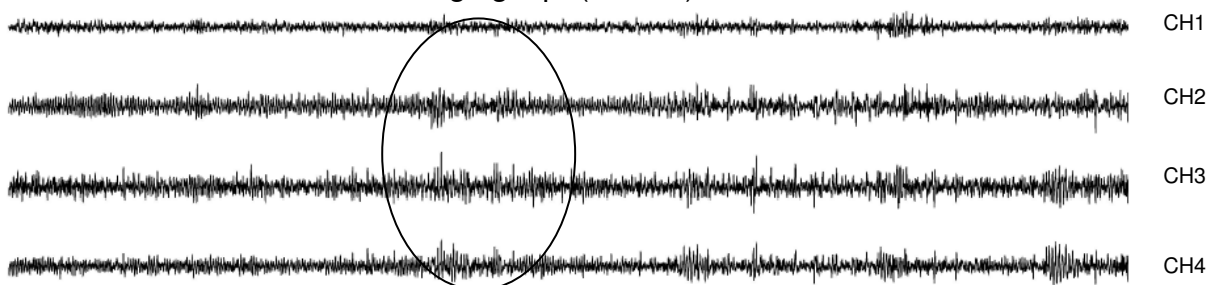
CONTROL tween 80 al 0.5% (20 min)



EXTRACTO ETANÓLICO 300 mg/kg, i.p. (20 min)



EXTRACTO HEXÁNICO 100 mg/kg, i.p. (20 min)



ETOSUXIMIDA 100 mg/kg, i.p. (20 min)

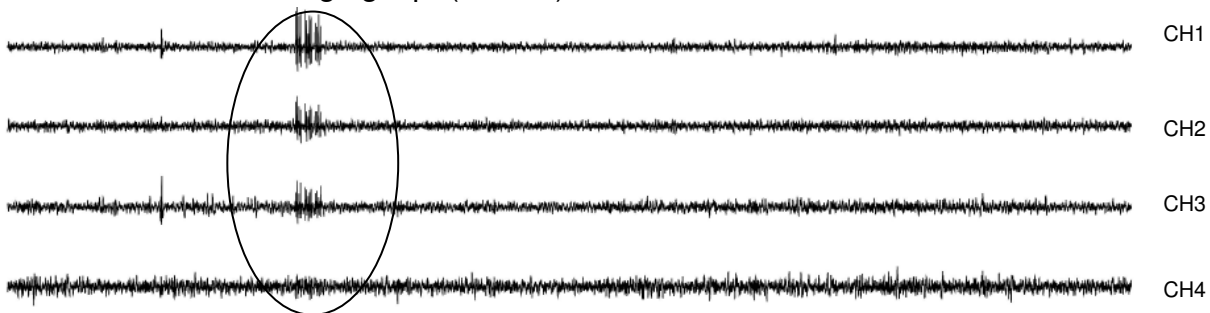
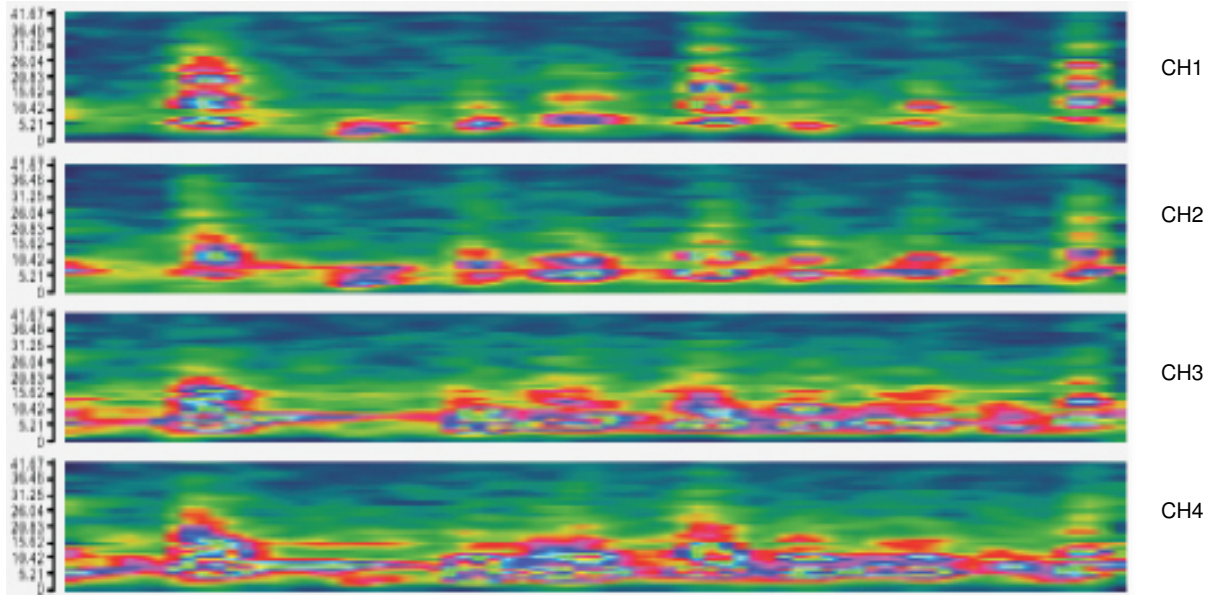


Figura 33. Registros electroencefalográficos de una rata representativa de cada grupo de tratamientos. CH1 y CH3 Corteza prefrontal, CH2 y CH4 Corteza somatosensorial.

A

CONTROL tween 80 al 0.5% (20 min)



EXTRACTO ETANÓLICO 300 mg/kg, i.p. (20 min)

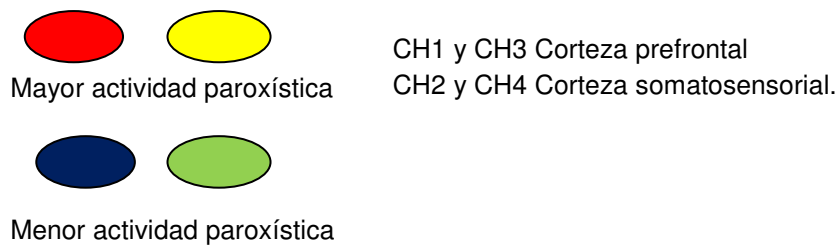
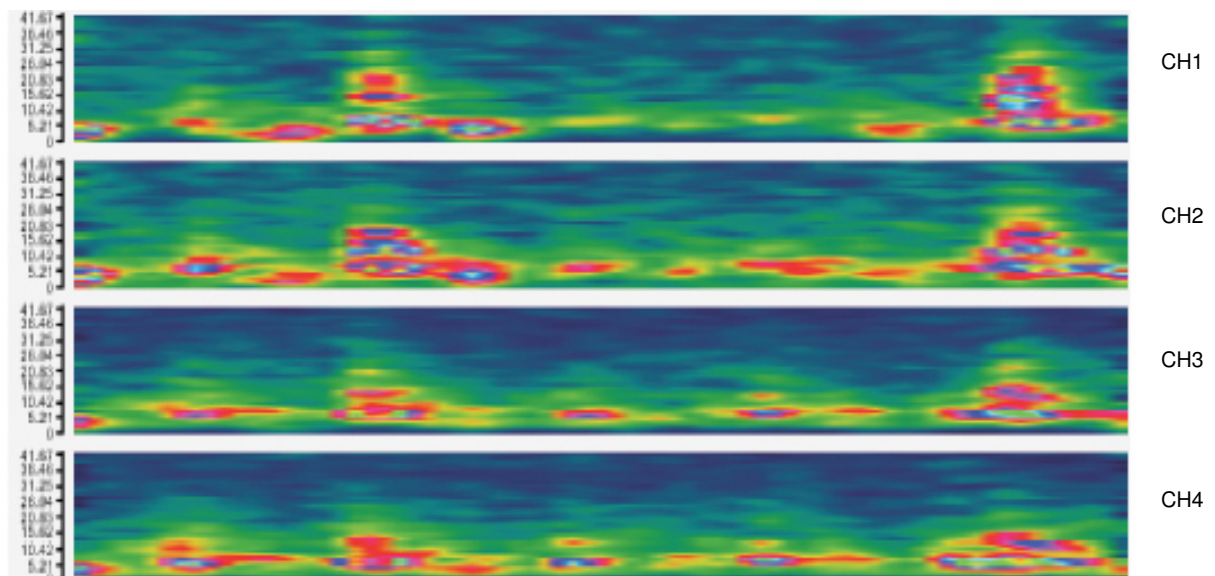
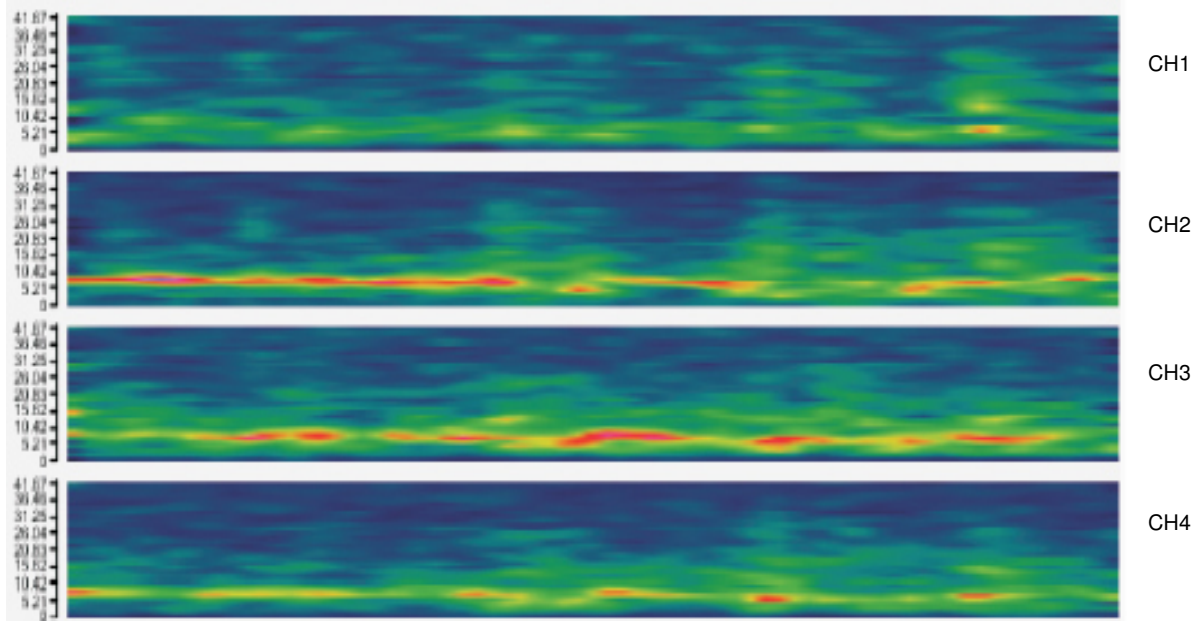


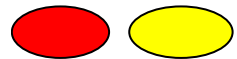
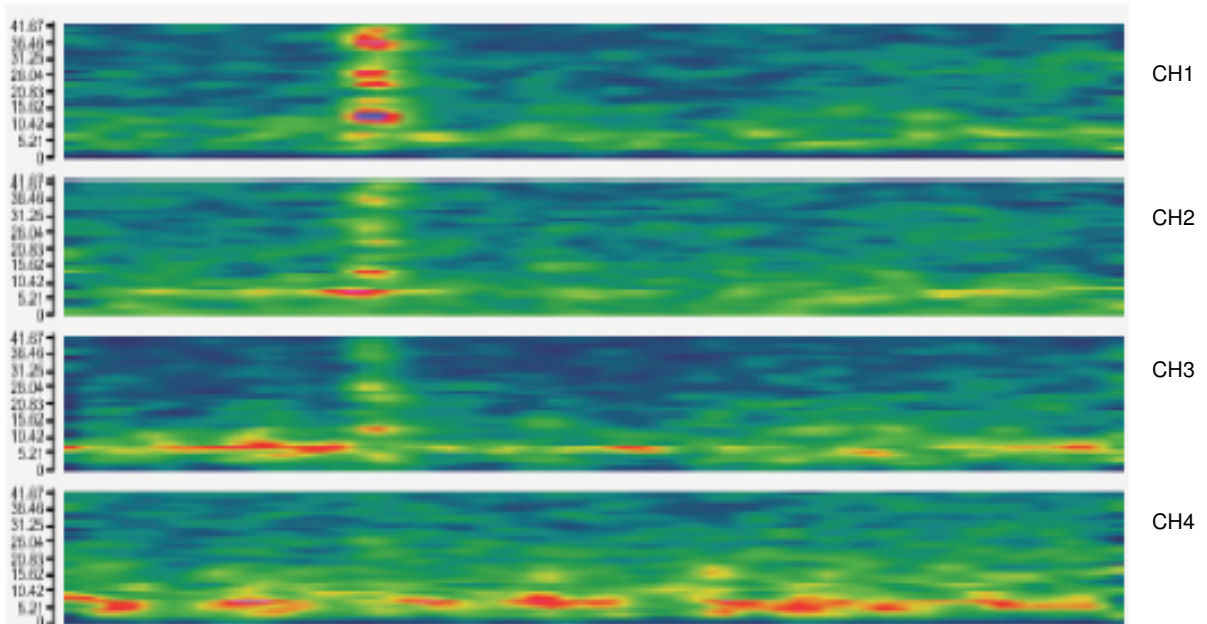
Figura 34A. Análisis espectral de la potencia de registros electroencefalográficos de una rata representativa de cada grupo de tratamientos.

B

EXTRACTO HEXÁNICO 100 mg/kg, i.p. (20 min)



ETOSUXIMIDA 100 mg/kg, i.p. (20 min)



Mayor actividad paroxística



Menor actividad paroxística

CH1 y CH3 Corteza prefrontal
CH2 y CH4 Corteza somatosensorial.

Figura 34B. Análisis espectral de la potencia de registros electroencefalográficos de una rata representativa de cada grupo de tratamientos.

7. DISCUSIÓN

Debido a que la especie *M. oleifera* ha sido reportada con propiedades medicinales para tratar diversas patologías, y algunos de sus metabolitos se han descrito como bioactivos para afecciones del SNC (p. ej. canferol y β -sitosterol) (Tabla 13 y 14) [15], en el presente estudio se evaluó la posible actividad como ansiolítico, antidepresivo y/o anticonvulsiva de *M. oleifera* para evidenciar si los extractos de naturaleza polar y no polar generan efectos depresores del SNC.

Con la evaluación en los modelos de campo abierto, tablero con orificios y potenciación de la hipnosis con PBS en ratones se evaluaron los efectos depresores de Moringa. Estos tres modelos están validados y reportados en la literatura [17, 18, 19]. Los modelos de campo abierto y tablero con orificios muestran que la administración de los extractos etanólico y hexánico de esta especie no producen efectos significativos como ansiolítico o sedante, lo cual se corroboró con una nula modificación en el efecto sedante e hipnótico del pentobarbital sódico. En la literatura no científica se reporta que Moringa se usa como antidepresivo y facilitador del sueño [23], sin embargo en nuestras condiciones experimentales no se reprodujo el efecto tranquilizante y/o sedante en todos los ratones. El fármaco de referencia diazepam a la dosis de 1 mg/Kg potenció el efecto hipnótico del pentobarbital como se ha reportado previamente [2]. Respecto a este dato es bien sabido que el diazepam, como benzodiazepina, y los barbitúricos como el pentobarbital sódico involucran acción GABAérgica por su interacción en diferentes sitios alostéricos del receptor GABA_A [2]. Analizando los resultados de los animales que recibieron el extracto hexánico y asociándolo a la observación de una conducta diferente entre los ratones del mismo grupo pudimos notar que un 50% de los ratones si presentaban efecto tranquilizante significativo en comparación con el resto del mismo grupo. Estos efectos diferenciales se han reportado para algunos fármacos antiepilépticos como la fenitoína, donde no todas las ratas respondían al efecto del fármaco [24]. Como se mencionó anteriormente, el efecto sedante del pentobarbital tampoco se potenció en presencia de los extractos. Nuestros resultados sugieren que existen algún mecanismo depresor

por el cual actúan los componentes del extracto hexánico de Moringa, quizás diferente del GABAérgico. Lo anterior se refuerza con el aumento significativo en la concentración de serotonina en la corteza cerebral reportado en ratas tratadas con Moringa [25].

Continuando con la evaluación del posible efecto antidepresivo de ambos extractos en el modelo de nado forzado, el cual simula en los roedores un estado de depresión proyectado por la desesperanza y el permanecer inmóviles en lugar de nadar intentando escapar [20]. Los resultados mostraron que el fármaco de referencia imipramina, un fármaco antidepresivo tricíclico, aumenta la conducta de nado significativamente en comparación con el control con la correspondiente disminución significativa en la inmovilidad. Sorpresivamente, con la administración del extracto hexánico en dosis de 100 y 300 mg/kg se observó que de manera contraria a lo esperado, hubo un aumento en la inmovilidad con menor tiempo de nado sugiriendo la facilitación en la conducta de desesperanza, efecto que se revirtió cuando se realizó la administración repetida con la dosis de 100 mg/Kg del extracto hexánico por 4 días consecutivos. Lo anterior sugiere que como sucede en la clínica, para el tratamiento de la ansiedad y depresión con fármacos que no son GABAérgicos, se requiere de la administración repetida y la espera de una respuesta con mayor latencia en comparación con las benzodiazepinas [2].

Finalmente, en el modelo de convulsiones clónico-tónicas inducidas con PTZ [21, 22], un antagonista no competitivo de GABA, se observó que los extractos hexánico y etanólico de *M. oleifera* producen disminución de la excitabilidad neuronal conocida como actividad paroxística. Esta actividad se observó preliminarmente en la conducta anticonvulsiva en los ratones que recibieron dosis de 300 mg/Kg del extracto etanólico, 30 mg/Kg en el precipitado etanólico y dosis de 100, 200 y 300 mg/Kg del extracto hexánico retardando significativamente las mioclonias. De este último, la respuesta fue significativa al retardar la crisis tónica alcanzando una eficacia similar a la producida por el fármaco de referencia ethosuximida (100 mg/Kg, i.p.), un inhibidor de los canales de calcio tipo T [2].

Y como se observó en los registros electroencefalográficos, la administración de este extracto no polar confirma la respuesta anticonvulsiva significativa.

Como se mencionó en los antecedentes, aunque escasos ya se han descrito algunos estudios de actividad anticonvulsiva de *M. oleifera*, tal es el caso del extracto acuoso de la raíz evaluado en ratas de la cepa Strain Holtzman. En este estudio se empleó una dosis de 350 mg/Kg del extracto, p.o., y los investigadores aplicaron de manera cortical una solución de cloruro férrico para producir crisis convulsivas localizadas, además midieron la peroxidación lipídica, catalasa, superóxido dismutasa como parámetros indirectos de daño cerebral inducido por radicales libres y concentraciones de serotonina, dopamina y norepinefrina, pero no GABA, en diferentes regiones del cerebro. La presencia de compuestos fenólicos, como los flavonoides, se involucraron en el papel antioxidante y por tanto protectores de las crisis que implicaron presencia de radicales libres. Una reducción estadísticamente significativa en las actividades de peroxidación de lípidos, catalasa y superóxido dismutasa se observó en el grupo pretratado con Moringa en comparación con las ratas epilépticas no tratadas. El nivel de serotonina se encontró que era significativamente elevado en la corteza cerebral mientras que los niveles de dopamina y norepinefrina se redujeron en el núcleo caudado y en el cerebelo de ratas pretratadas con Moringa en comparación con el grupo sin tratar y se sincroniza con los cambios con diazepam. Como conclusión Moringa previno eficazmente la aparición de epilepsia inducida con cloruro férrico por aminorar el daño por los radicales libres y por la regulación protectora de los neurotransmisores para frenar la hiperexcitabilidad neuronal [25].

Adicionalmente y de manera preliminar se han reportado las propiedades del comportamiento neurológico y anticonvulsivo del extracto etanólico de hojas de *M. oleifera* en ratones al realizar la evaluación con los modelos experimentales de campo abierto, tablero con orificios, Y-maze, laberinto elevado en cruz, hipnosis inducida con pentobarbital y convulsiones inducidas con pentilentetrazol, picrotoxina y estricnina. Los resultados mostraron que el extracto (250-2000 mg/Kg) causó una disminución significativa dependiente de la dosis en las

diferentes conductas, así como en una mejora del aprendizaje y la memoria, pero también reportaron un aumento de efecto ansiogénico. Donde el extracto (2000 mg/Kg) protegió a los ratones contra las convulsiones inducidas con PTZ, pero no tuvo efecto en las convulsiones inducidas con picrotoxina y estriquina. La DL₅₀ como parámetro de toxicidad aguda vía oral fue de 46.4 g/Kg [26].

Otro estudio reportó que *M. oleifera* (200 y 400 mg/Kg, i.p.) produjo efecto anticonvulsivo como un extracto metanólico de hojas y evaluado en ratones en los modelos de convulsiones inducidas con PTZ y electroshock máximo y en comparación con diazepam (5 mg/Kg) y fenitoína (25 mg/Kg) i.p. respectivamente, con la sugerencia de su utilidad en el control de epilepsias de gran mal y pequeño mal. El análisis fitoquímico reveló la presencia de alcaloides, flavonoides, taninos y saponinas como principales constituyentes [27]. Similar efecto fue reportado para la *Moringa concanensis*, donde emplearon el extracto etanólico de hojas a una dosis de 200 mg/Kg i.p. en los mismos modelos [28].

Cabe señalar que en la literatura no se ha reportado hasta el momento el efecto del extracto hexánico de *Moringa* como posible ansiolítico, antidepresivo y anticonvulsivo, y por lo observado en este proyecto, dicho extracto podría tener mayor potencial como anticonvulsivo que los extractos de tipo polar, lo cual resulta interesante explorar con más detalle en el futuro.

Respecto al potencial de sustancias de naturaleza no polar en el tratamiento y control de afecciones del SNC como la epilepsia, es bien sabido que el ácido valproico y la dieta cetogénica son actualmente reconocidos y reportados en estudios científicos que avalan su eficacia [29, 30]. El ácido valproico es un ácido graso sintetizado por Burton en 1882 como un disolvente orgánico. En 1963, Meunier *et al.*, exploraron las propiedades antiepilépticas de nuevas moléculas y sorprendió la habilidad del disolvente orgánico para proteger a los animales de experimentación contra las convulsiones. Sus propiedades antiepilépticas fueron reconocidas en 1964, cuando Carraz *et al.*, publicaron el primer estudio clínico y así se utilizó en toda Europa. Su introducción para uso clínico en los Estados Unidos se produjo en 1978, en un principio sólo para crisis epilépticas de ausencia y, en 1996, en las crisis parciales [29].

Actualmente, el ácido valproico es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro que es eficaz contra todos los tipos de convulsiones, la eficacia del valproato es comparable a la de la fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, el valproato es generalmente considerado como un agente de primera elección para la mayoría de las formas de epilepsia generalizada idiopática y sintomática [29]. Si bien éste fármaco es eficaz incluso en la profilaxis de la migraña y en el tratamiento de trastornos bipolares, entre otros usos. No obstante está limitado por dos raros pero potenciales efectos adversos que amenazan la vida, teratogenicidad y hepatotoxicidad, además de las contraindicaciones establecidas y es el menos potente de los fármacos antiepilépticos establecidos [29].

Por otro lado la dieta cetogénica, como un tratamiento de naturaleza no polar, ha sido hasta el momento una opción médica alternativa para tratar la epilepsia, en específico para tratar a niños que padecen esta enfermedad. En general, aproximadamente el 50-60% de los niños muestran un 50% o más en la reducción en las convulsiones, el 15% de los cuales quedan libres de convulsiones después de 6 meses de tratamiento con la dieta [30].

Esta dieta se remonta a los textos de Hipócrates en el siglo 5 a.C., la cual se compone de un alto contenido de grasas, proteínas moderadas y restricción de carbohidratos, lo cual resulta en un estado de cetosis. Las proporciones de uso más frecuente de grasas, carbohidratos y proteínas en la dieta son de 4:1 y 3:1[28]. Se ha reportado el protocolo necesario para implementar esta dieta, que consiste en consultar a un dietista, realizar una evaluación nutricional, mantener un régimen de comidas, realizar estudios de laboratorio, aumentar la dieta cetogénica poco a poco, educar sobre esta dieta, conocer las reglas, diseñar el menú, cómo debe prepararse la comida, modificaciones necesarias y un seguimiento de los pacientes es necesario [30].

Otra opción de terapéutica de naturaleza no polar para el control de la epilepsia es la información reciente sobre el uso del aceite de la *Canabis sativa*, donde se describe la experiencia de cinco clínicas de epilepsia pediátrica israelíes, donde tratan a niños y adolescentes con diagnóstico de epilepsia intratable, bajo tratamiento con un régimen de aceite medicinal de cannabis. En el estudio se

incluyeron 74 pacientes (entre 1-18 años) con epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos. Todos comenzaron el tratamiento con el aceite de cannabis y fueron tratados durante al menos tres meses (media de seis meses). La fórmula seleccionada contenía cannabidiol y tetrahidrocannabidiol 20:1 disueltos en aceite de oliva, las dosis variaron de 1 a 20 mg/Kg/d. El tratamiento produjo un efecto positivo significativo en donde el 89% de los niños reportaron la reducción en la presencia de crisis convulsivas, el 18% informaron la reducción en 75-100% de crisis, el 34% una reducción de 50-75%, el 12% una reducción de 25-50% y el 26% presentó una reducción de crisis <25%. El 7% de los pacientes reportaron empeoramiento y por tanto les fue retirado el tratamiento. Además, se observó una mejora en el comportamiento y el estado de alerta, el lenguaje, la comunicación, las habilidades motoras y en el sueño. Las reacciones adversas incluyen somnolencia, fatiga, trastornos gastrointestinales e irritabilidad que condujo al abandono del consumo de cannabis en 5 pacientes [31].

Cabe hacer notar que nuestros resultados indican efectos anticonvulsivos con el extracto hexánico que no se asociaron con respuestas de sedación.

8. CONCLUSIONES.

Los extractos de *M. oleifera* producen efectos depresores diferentes, ya sea como posible sedante, antidepresivo o principalmente como anticonvulsivos enfatizando el potencial del extracto hexánico, el cual inhibió las crisis convulsivas sin producir efectos sedantes, efectos adversos reconocidos con diferentes antiepilépticos como por ejemplo las benzodiazepinas, entre otros.

9. PERSPECTIVAS.

Este trabajo se limitó al inicio a evaluar sólo una dosis de ambos extractos polar y no polar de las hojas de *M. oleifera* y con los avances se fueron explorando otras dosis. De lo anterior quedan pendientes como perspectivas varias actividades de interés, por ejemplo:

-Realizar curvas dosis-respuesta con al menos 5 dosis del extracto no polar de hojas de *M. oleifera* en forma aguda en el modelo de crisis convulsivas inducidas

con PTZ, y en forma repetida en los modelos de depresión y ansiedad para obtener más evidencia y aceptar o rechazar su utilidad en estas afecciones del SNC, estableciendo parámetros de DE_{50} , DL_{50} , $E_{m\acute{a}x}$, e índice terapéutico,

-Fraccionar el extracto para identificar algún metabolito activo conocido o bien dilucidar aquellos que no se hayan descrito si es el caso,

-Realizar la búsqueda del mecanismo de acción o mediadores en su posible efecto como antidepresivo y/o anticonvulsivo.

10. REFERENCIAS.

[1] Sherwood L., Fisiología humana de las células a los sistemas, 7° edición, CENGAGE Learning, México, 2011, pp. 133-141, 143-155, 166-176.

[2] Lorenzo P., *et al.*, Velázquez farmacología básica y clínica, 18° edición, Editorial Médica Panamericana, España, 2009, pp. 191-211, 243-273, 275-289, 305-319.

[3] Tortoriello J., Romero O., Plants used by Mexican traditional medicine with presumable sedative properties: an ethnobotanical approach. *Archives of Medical Research*. 1992, 23, 111-116.

[4] Stahl S., Psicofarmacología esencial, 3° edición, Aula médica, México, 2010, pp. 148-168, 328-357.

[5] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5° edición, Arlington, VA, *American Psychiatric Association*, 2013, pp. 160-161, 222.

[6] Virgen R., Lara A., *et al.*, Los trastornos de ansiedad. Revista digital Universitaria. (2005), 6(11), 1-11.

[7] Organización Mundial de la Salud. 2016. Depresión. Disponible en: <http://www.who.int/topics/depression/es/> (Página web última vez consultada 17/11/15).

[8] Secretaria de Salud. 2014. Depresión y suicidio. Disponible en: <http://www.spps.gob.mx/avisos/869-depresion-y-suicidio-mexico.html> (Página web última vez consultada 17/11/15).

- [9] Programa Prioritario de Epilepsia, Sector Salud. 2014. Epidemiología de la epilepsia. Disponible en: http://www.epilepsiamexico.gob.mx/libros/libro_epilepsia/cap2.pdf (Página web última vez consultada 27/11/15).
- [10] Peña B., Usos y aplicaciones del muicle (*Justicia spicigera* Schlect and Schdl). *Tlahui*. 2010, pp. 1-10.
- [11] Cárdenas N., González M.E., *et al.*, Anticonvulsant and antioxidant effects of *Tilia americana* var. *mexicana* and flavonoids constituents in the pentylenetetrazole-induced seizures. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014. 1-10.
- [12] Wannang N.N., Anuka J.A., *et al.*, Anti-seizure activity of the aqueous leaf extract of *Solanum nigrum* linn (*solanaceae*) in experimental animals. *African Journals Online*. 2008, 8(2), 74-79.
- [13] Elferink J., Epilepsy and Its Treatment in the Ancient Cultures of America. *International League Against Epilepsy*. 1999, 40(7), 1041-1046.
- [14] Simonsohn B., Moringa el árbol comestible, España, 2012, pp. 21-23.
- [15] Surbhi K., Pushpa P., *et al.*, An overview on phytochemistry and pharmacological explorations of *Moringa oleifera*. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*. 2001 ; 2 (1), 34-41.
- [16] SciELO. 2012. *Moringa oleifera*: una opción saludable para el bienestar. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012001000014 (Página web última vez consultada 24/05/16).

[17] Prut L., Belzung C., The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology*. 2003, 463, 3-33.

[18] Takeda H., Tsuji M., *et al.*, Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice. *European journal of Pharmacology*. 1998, 350, 21-29.

[19] González M.E., Navarrete A., Some pharmacological effects of the ethanol extract of leaves of *Annona diversifolia* on the central nervous system in mice. *Phytotherapy Research*. 1998,12, 600-602.

[20] Rodríguez J.F., Contreras M., Los fármacos antidepresivos y la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado: participación de los sistemas de neurotransmisión. *Archivos de Neurociencias (Méx)*. 2000, 5, 74-83.

[21] Ramos F.R., Correa J., Modelo PTZ: un screening primario para el desarrollo de nuevas moléculas con actividad anticonvulsivo. *Archivos de Neurociencias (Méx)*. 2012, 17, 45-48.

[22] Leppik I.E., Contemporary diagnosis and management of the patient with epilepsy, 5° edición, Handbooks in Health Care, EEUU, 2001, pp. 90-92.

[23] Moringa pura. 2016. Beneficios. Disponible en: <http://www.moringapura.com/moringa-organica/beneficios-de-la-moringa-en-la-salud-humana/> (Página web consultada por última vez 05/03/16).

[24] Löscher W., Rundfeldt C., *et al.*, Pharmacological characterization of phenytoin-resistant amygdale-kindled rats, a new model of drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Research*. 1993, 15(3), 207-219.

- [25] Koushik R., Arkadeb D., *et al.*, Anticonvulsive and antioxidant activity of aqueous root extract of *Moringa oleifera* in ferric chloride-induced epileptic rats. *International Journal of Phytomedicine*. 2012, 4, 486-495.
- [26] Bakre A., Adegbuyi O., *et al.*, Studies on neuropharmacological profile of ethanol extract of *Moringa oleifera* leaves in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013, 149, 783-789.
- [27] Amrutia J., Lala M., *et al.*, Anticonvulsant activity of *Moringa oleifera* leaf. *International Research Journal of Pharmacy*. 2011, 2(7), 160-162.
- [28] Joy A.E., Kunhikatta S.B., *et al.*, Anticonvulsant activity of ethanolic extract of *Moringa concanensis* leaves in Swiss albino mice. *Archives of Medicine & Health Sciences*. 2013, 1, 6-9.
- [29] Ranciaro S., Valproic Acid: Review. *Revista Neurociencias*. 2008, 16(2), 103-136.
- [30] Lee E., Kang H.C., *et al.*, Ketogenic Diet for Children with Epilepsy: A Practical Meal Plan in a Hospital. *Clinical Nutrition Research*. 2016, 5, 60-63.
- [31] Tzadok M., Uliel-Siboni S., *et al.*, CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience. *Seizure European Journal of Epilepsy*. 2016, 35, 41-44.