



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

EVALUACIÓN DEL PERFIL  
NEUROFARMACOLÓGICO DEL EXTRACTO  
ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE  
*Magnolia dealbata* EN RATONES

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

ANA LAURA MARTÍNEZ MARTÍNEZ



MÉXICO, D.F.



2005

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA

M349288



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	Prof. María Isabel Aguilar Laurents
Vocal	Prof. Elia Brosla Naranjo Rodríguez
Secretario	Prof. María Eva González Trujano
1er. Suplente	Prof. Blanca Estela Rivero Cruz
2º. Suplente	Prof. Alejandro Ortiz Osornio

El trabajo de investigación experimental de esta tesis se desarrollo en el laboratorio de Microdiálisis del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.



---

Dra. en C. María Eva González Trujano  
Asesor del tema



---

Ana Laura Martínez Martínez  
Sustentante

## *Dedicatorias*

*A mis padres, Eva y Erasmo por el apoyo incondicional que me han dado en cada momento de mi vida, por cuidarme y darme todo sin esperar nada a cambio, por guiarme con amor y sabiduría hasta este momento de mi vida.*

*A ti mami por estar siempre a mi lado en los momentos más difíciles de mi vida, por estar junto a mí todas esas noches incontables de desvelo a lo largo de toda mi formación académica.*

*A ti papi, por enseñarme que no hay límites, por ayudarme a hacer mis metas posibles, por tu amor, tus cuidados y tu protección, por tus esfuerzos y sacrificios para que yo pudiera estudiar una carrera profesional.*

*A mis hermanos Adriana y Juan por permitirme soñar y crecer a su lado, por perdonar mis errores y ayudarme a ser una mejor persona.*

*A mi sobrino Axl, por su alegría contagiosa, por compartir conmigo sus juegos y travesuras.*

*A Fabian, por tu amor incondicional, por creer en mí, por tu infinita paciencia, por tu comprensión, por ayudarme en todo momento, por compartir tu tiempo conmigo, por llegar a mi vida ¡Gracias!.*

## *Agradecimientos*

*A mi Asesora de Tesis: Dra. María Eva González Trujano por su paciencia, entusiasmo y sobre todo por su confianza; por brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica para realizar este trabajo.*

*Un agradecimiento especial a los doctores Sandra Orozco, Marco Chávez, Misael González y Hermelinda Salgado de la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, D.F. y a la doctora Fabiola Domínguez del Centro de Investigación Biomédica de Oriente, IMSS, Puebla; por su colaboración en este trabajo.*

---

*"La victoria pertenece a quien persevera más"*

*(Napoleón Bonaparte)*

# ÍNDICE

	Página
Resumen .....	i
Abreviaturas .....	ii
Índice de figuras .....	iv
Índice de tablas .....	vii
1. Antecedentes .....	1
1.1 Sistema nervioso central .....	1
1.1.1 Células nerviosas .....	2
1.1.1.1 Tipos de neuronas .....	4
1.1.2 Sinapsis .....	5
1.1.2.1 Clases de sinapsis .....	6
1.1.2.1.1 Sinapsis eléctrica .....	6
1.1.2.1.1 Sinapsis química .....	7
1.1.3 Neurotransmisores .....	10
1.1.3.1 Transmisores de bajo peso molecular .....	13
1.1.3.1.1 Aminoácidos .....	13
1.1.3.1.1.1 Ácido gamma-aminobutírico (GABA) .....	13
1.1.3.1.1.1.1 Receptores de GABA .....	14
1.1.3.2 Aminas biogénicas .....	17
1.1.3.2.1 Serotonina .....	17
1.2 Enfermedades del SNC .....	20
1.2.1 Aspectos generales y terapéutica .....	20
1.3 Epilepsia .....	21
1.3.1 Historia .....	21
1.3.2 Definición .....	22

1.3.3 Epidemiología .....	22
1.3.4 Clasificación .....	23
1.3.5 Tipos de crisis .....	26
1.3.6 Etiología .....	27
1.3.7 Diagnóstico .....	28
1.3.8 Tratamiento farmacológico .....	29
1.3.9 Tratamiento quirúrgico .....	32
1.3.10 Modelos experimentales .....	33
1.4 Ansiedad .....	35
1.4.1 Definición .....	35
1.4.2 Epidemiología de los trastornos por ansiedad .....	36
1.4.3 Clasificación .....	36
1.4.4 Etiología .....	37
1.4.4.1 Factores predisponentes .....	38
1.4.4.2 Factores psicológicos .....	38
1.4.4.3 Factores biológicos .....	39
1.4.5 Áreas cerebrales implicadas en la ansiedad .....	42
1.4.6 Tratamiento .....	44
1.4.6.1 Clasificación de los fármacos ansiolíticos .....	45
1.4.6.1.1 Benzodiazepinas (BDZs) .....	46
1.4.6.1.2 Agonistas de la 5-HT como ansiolíticos .....	48
1.4.7 Modelos experimentales .....	49
1.5 Medicina herbolaria .....	50
1.5.1 Bioensayos en la Medicina Herbolaria .....	51
1.6 La herbolaria en México .....	52
1.6.1 Familia Magnoliaceae .....	53
1.6.1.1 <i>Magnolia dealbata</i> Zucc. ....	54
1.6.1.1.1 Usos medicinales .....	54
1.6.1.1.2 Descripción botánica .....	55
1.6.1.1.3 Fitoquímica .....	55

2. Planteamiento del problema .....	58
3. Hipótesis .....	60
4. Objetivos .....	61
5. Metodología.....	62
6. Resultados .....	69
6.1 Potenciación de la hipnosis inducida por pentobarbital sódico.....	69
6.2 Efecto ansiolítico .....	69
6.3 Efecto anticonvulsivo.....	70
6.4 Evaluación de la toxicidad aguda (DL <sub>50</sub> ) .....	71
7. Discusión .....	97
8. Conclusión .....	100
9. Perspectivas .....	101
10. Bibliografía .....	102
11. Cibergrafía .....	115



## RESUMEN

En México, la ansiedad y la epilepsia ocupan los primeros lugares, 14.3 y 3.7 % respectivamente, en incidencia como padecimientos del sistema nervioso central (SNC). Algunos tratamientos a pesar de ser efectivos producen efectos colaterales tales como sedación, tolerancia y dependencia. Por ello, surge la necesidad del uso de nuevas alternativas terapéuticas. De las plantas medicinales más utilizadas a nivel mundial destacan precisamente aquellas con potencial terapéutico para las enfermedades del SNC. Recientemente, se demostró que *M. officinalis* contiene un importante principio activo llamado honokiol, responsable de sus propiedades ansiolíticas, efecto que se ha comprobado en estudios clínicos. En otros estudios se reportaron los efectos anticonvulsivos de *M. grandiflora* en ratas. En México se cuenta con especies como la *M. dealbata* Zucc., entre otras, de las que se presume producen efectos en el SNC, sin embargo hasta el momento no se han comprobado farmacológicamente dichos efectos. En el presente estudio se describe la evaluación del efecto ansiolítico y anticonvulsivo de un extracto etanólico de *M. dealbata* Zucc. utilizando diferentes modelos experimentales. Para ello se utilizaron ratones Taconic de 25 a 30g de peso corporal. El extracto se resuspendió con el vehículo (polietilenglicol 200 al 0.2% en solución salina) para administrar las dosis de 30, 100 y 300 mg/Kg, vía esofágica (p.o.). Los experimentos se iniciaron con la evaluación del efecto del extracto de *M. dealbata* Zucc. sobre la potenciación de la hipnosis inducida por pentobarbital sódico. Seguida de la valoración del efecto ansiolítico en los modelos de exploración en cilindro, tablero con orificios y cruz elevada. Mientras que para el efecto anticonvulsivo se utilizó el modelo de crisis clónico-tónicas inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg, vía intraperitoneal (i.p.)). Los resultados muestran un aumento significativo en la duración de la hipnosis a partir de la dosis de 100 mg/Kg. Por otro lado, el extracto de hojas de *M. dealbata* Zucc. produjo un efecto ansiolítico de manera dosis-dependiente siendo significativo a partir de la dosis de 100 mg/Kg. Además, el extracto retardó la presencia de mioclonias y crisis clónico-tónicas (crisis generalizadas) e inhibió las crisis tónicas en las dosis de 100 y 300 mg/Kg. Estos resultados demuestran que *M. dealbata* Zucc. produce efectos depresores en el SNC.

## ABREVIATURAS

AMPA	$\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato
AMPc	Adenosin Monofosfato cíclico
ANADEVA	Análisis de Varianza
BZDs	Benzodiazepinas
Ca <sup>2+</sup>	Ión calcio
Cl <sup>-</sup>	Ión cloruro
cm	Centímetros
DE <sub>50</sub>	Dosis Efectiva cincuenta
DL <sub>50</sub>	Dosis Letal cincuenta
DSM-IV	Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (por sus siglas en inglés)
EEG	Electroencefalograma
FAE	Fármacos Antiepilécticos
g	Gramos
GABA	Ácido Gamma Amino Butírico (por sus siglas en inglés)
GABA-T	GABA transaminasa
GAD	Glutámico Descarboxilasa
GTP	Guanidín Trifosfato
h	Horas
5-HT	5-Hidroxitriptamina
ILAE	Liga Internacional Contra la Epilepsia (por sus siglas en inglés)
i.p.	Vía de administración intraperitoneal
Kg	Kilogramo
MAO	Monoaminoxidasa
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros

ms	Milisegundos
NaCl	Cloruro de sodio
NAD	Nicotín Adenín Dinucleótido Oxidado
NADH	Nicotín Adenín Dinucleótido Reducido
nm	Nanómetros
NMDA	N- Metil-D-Aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEPS	Potencial Excitador Postsináptico
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
pH	Potencial de Hidrógeno
PIPS	Potencial Inhibidor Postsináptico
p.o.	Vía de administración esofágica
PS	Pentobarbital Sódico
PTZ	Pentilentetrazol
RM	Resonancia Magnética craneal
SL	Sistema Límbico
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SPECT	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple
s.s.	Solución salina
TAC	Tomografía Computarizada Craneal
TAG	Trastorno de Ansiedad Generalizada
TOC	Trastorno Obsesivo Compulsivo

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Sistema Nervioso Central	1
Figura 2. Células del SNC	2
Figura 3. Partes de la neurona	3
Figura 4. Tipos de neuronas	5
Figura 5. Sinapsis eléctrica	7
Figura 6. Sinapsis química	8
Figura 7. Formas de sinapsis	9
Figura 8. Estructura de algunos neurotransmisores	10
Figura 9. Metabolismo del GABA	14
Figura 10. Receptores del GABA	15
Figura 11. Metabolismo de la serotonina	18
Figura 12. Receptor de la serotonina (5-HT <sub>1</sub> )	19
Figura 13. Crisis parcial	27
Figura 14. Crisis generalizada	27
Figura 15. Estructura química de algunos FAE	30
Figura 16. Receptor GABA <sub>A</sub> y ansiedad. Al ser estimulados, los receptores GABA <sub>A</sub> poseen poros a través de los cuales penetran los iones de cloro que hiperpolarizan a la célula. Dicho mecanismo puede inhibir a las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas.	40
Figura 17. Anatomía de la ansiedad. Los individuos con ansiedad exhiben un patrón de hiperactividad en el locus coeruleus y el núcleo del raquí dorsal, lo cual los mantiene en un estado de alerta y tensión permanentes. Cuando son expuestos a determinados estímulos es activada la amígdala cerebral, que dirige la respuesta autonómica y del comportamiento característica de las reacciones de miedo.	43
Figura 18. Estructura química base de las benzodiazepinas	46

Figura 19. Estructura química de algunas benzodiazepinas	47
Figura 20. Estructura de la buspirona	48
Figura 21. Evaluación del efecto sedante-hipnótico del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración aguda, en la latencia a la sedación (A), a la hipnosis (B) y en la duración de la hipnosis (C) inducidas con pentobarbital sódico (42 mg/Kg, i.p.) en ratones.	72
Figura 22. Evaluación del efecto ansiolítico del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración aguda, en el modelo de cruz elevada (A), en el modelo del tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C).	74
Figura 23. Evaluación del efecto ansiolítico de la buspirona en el modelo de cruz elevada (A), en el modelo del tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C) en ratones.	76
Figura 24. Evaluación del efecto ansiolítico del diazepam en el modelo plus maze (A), en el modelo del tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C) en ratones.	78
Figura 25. Evaluación del efecto ansiolítico del extracto de hojas de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración subcrónica, en el modelo de cruz elevada (A), tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C) en ratones.	80
Figura 26. Evaluación del efecto ansiolítico del magnolol y honokiol en el modelo de cruz elevada (A), en el modelo del tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C) en ratones.	82
Figura 27. Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración aguda, en la latencia al 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B), a la presencia de crisis tónica (C) y en la mortalidad (D), inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg) en ratones.	84
Figura 28. Evaluación del efecto anticonvulsivo del diazepam en la latencia al 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B), a la presencia de crisis tónica (C) y en la mortalidad (D), inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg) en ratones.	86

Figura 29. Evaluación del efecto anticonvulsivo de la carbamacepina en la latencia al 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B), a la presencia de crisis tónica (C) y en la mortalidad (D), inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg) en ratones. 88

Figura 30. Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto de hojas de *Magnolia dealbata* Zucc., administración subcrónica, en la latencia a la 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B) y a la presencia de crisis tónica (C) y en la mortalidad (D) inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg) en ratones. 90

Figura 31. Evaluación del efecto anticonvulsivo del magnolol y honokiol (2 mg/Kg) en la latencia al 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B) y a la presencia de crisis tónica (C) inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg) en ratones. 92

## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Principales neurotransmisores	12
Tabla 2. Perfil farmacológico de los receptores de GABA	15
Tabla 3. Clasificación de las crisis epilépticas	25
Tabla 4. Fármacos antiepilépticos de elección en cada tipo de crisis	32
Tabla 5. Clasificación de los modelos experimentales de epilepsia	34
Tabla 6. Diferencias entre ansiedad normal y patológica	35
Tabla 7. Tasas de prevalencia	36
Tabla 8. Tratamiento de los trastornos de ansiedad	45
Tabla 9. Determinación de la dosis letal 50 (DL <sub>50</sub> )	68
Tabla 10. ANADEVA para el efecto del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc. sobre la duración de la hipnosis inducida con PS.	73
Tabla 11. ANADEVA para el efecto ansiolítico del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración aguda, en el modelo de cruz elevada.	75
Tabla 12. ANADEVA para el efecto ansiolítico del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración aguda, en el modelo del tablero con orificios.	75
Tabla 13. ANADEVA para el efecto ansiolítico del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración aguda, en el modelo del cilindro.	75
Tabla 14. ANADEVA para el efecto ansiolítico de la buspirona en el modelo del tablero con orificios.	77
Tabla 15. ANADEVA para el efecto ansiolítico de la buspirona en el modelo del cilindro.	77
Tabla 16. ANADEVA para el efecto ansiolítico del diazepam en el modelo de cruz elevada.	79
Tabla 17. ANADEVA para el efecto ansiolítico del diazepam en el modelo del tablero con orificios.	79

Tabla 18. ANADEVA para el efecto ansiolítico del diazepam en el modelo del cilindro.	79
Tabla 19. ANADEVA para el efecto ansiolítico del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración subcrónica, en el modelo del tablero con orificios.	81
Tabla 20. ANADEVA para el efecto ansiolítico del magnolol y honokiol en el modelo de cruz elevada.	83
Tabla 21. ANADEVA para el efecto ansiolítico del magnolol y honokiol en el modelo del tablero con orificios.	83
Tabla 22. ANADEVA para el efecto ansiolítico del magnolol y honokiol en el modelo del cilindro.	83
Tabla 23. Kruskal-Wallis para el efecto anticonvulsivo del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración aguda, en la latencia al 1er mioclonus.	85
Tabla 24. Kruskal-Wallis para el efecto anticonvulsivo del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración aguda, en la latencia al 1er clonus.	85
Tabla 25. ANADEVA para el efecto anticonvulsivo del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración aguda, en la latencia a la presencia de crisis tónica.	85
Tabla 26. ANADEVA para el efecto anticonvulsivo del diazepam en la latencia al 1er mioclonus.	87
Tabla 27. ANADEVA para el efecto anticonvulsivo del diazepam en la latencia al 1er clonus.	87
Tabla 28. ANADEVA para el efecto anticonvulsivo del diazepam en la latencia a la presencia de crisis tónica.	87
Tabla 29. ANADEVA para el efecto anticonvulsivo de la carbamacepina en la latencia al 1er clonus.	89
Tabla 30. ANADEVA para el efecto anticonvulsivo de la carbamacepina en la latencia a la presencia de crisis tónica.	89



Tabla 31. ANADEVA para el efecto anticonvulsivo del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración subcrónica, en la latencia al 1er mioclonus.	91
Tabla 32. ANADEVA para el efecto anticonvulsivo del extracto de <i>Magnolia dealbata</i> Zucc., administración subcrónica, en la latencia a la presencia de crisis tónica.	91
Tabla 33. ANADEVA para el efecto anticonvulsivo del magnolol y honokiol en la latencia a la presencia de crisis tónica.	93
Tabla 34. Evaluación de la Dosis Letal Cincuenta (DL <sub>50</sub> ), vía intraperitoneal.	94
Tabla 35. Evaluación de la Dosis Letal Cincuenta (DL <sub>50</sub> ), vía esofágica.	94
Tabla 36. Evaluación de la Dosis Efectiva Cincuenta (DE <sub>50</sub> ), para el efecto ansiolítico.	95
Tabla 37. Evaluación de la Dosis Efectiva Cincuenta (DE <sub>50</sub> ), para el efecto anticonvulsivo.	96

## 1.1 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

El sistema nervioso humano se compone de dos subsistemas principales: sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP). El SNC está formado por el encéfalo y médula espinal los cuales integran y correlacionan diversos tipos de información sensorial, además es la fuente de pensamientos, emociones y recuerdos (Figura 1).

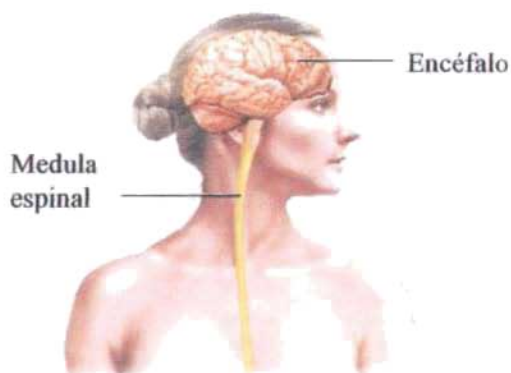


Figura 1. Sistema Nervioso Central<sup>1</sup>

El SNC es una estructura extraordinariamente compleja que recoge millones de estímulos por segundo que procesa y memoriza continuamente, adaptando las respuestas del cuerpo a los estímulos internos o externos. Atiende y satisface las necesidades vitales.

El cerebro constituye la masa principal del encéfalo y es el lugar donde llegan las señales procedentes de los órganos de los sentidos, de las terminaciones nerviosas nociceptivas y propioceptivas. Se desarrolla a partir del telencéfalo. El cerebro procesa toda la información procedente del exterior y del interior del cuerpo y las almacena como recuerdos. Dentro de sus principales funciones están las de controlar y regular el funcionamiento de los demás centros nerviosos, también en él se reciben

las sensaciones y se elaboran las respuestas conscientes a dichas situaciones. Es el órgano de las facultades intelectuales: atención, memoria, etc.<sup>137</sup>.

Aunque el cerebro sólo supone un 2% del peso del cuerpo, su actividad metabólica es tan elevada que consume el 20% del oxígeno. La superficie cerebral es unas 30 veces mayor que la superficie del cráneo. Se divide en dos hemisferios cerebrales, separados por una profunda fisura, pero unidos por su parte inferior por un haz de fibras nerviosas de unos 10 centímetros (cm) llamado cuerpo caloso que permite la comunicación entre ambos. Los hemisferios suponen cerca del 85% del peso cerebral y su gran superficie y su complejo desarrollo justifican el nivel superior de inteligencia del hombre si se compara con el de otros animales<sup>58,137</sup>.

### 1.1.1 Células nerviosas

Se sabe que el tejido nervioso está conformado por dos clases de células, las neuronas y las células gliales (Figura 2). Las neuronas son las unidades funcionales del SNC y participan en funciones como el pensar, el sentir, el movimiento y demás funciones especiales, mientras que las células gliales son las responsables de proporcionar sostén, nutrición y protección a las neuronas<sup>137</sup>.

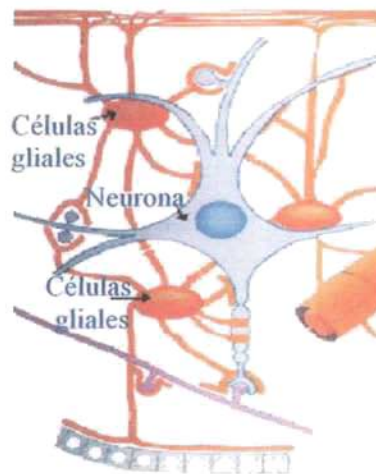


Figura 2. Células del SNC<sup>II</sup>

Las neuronas están implicadas en la transmisión de señales. Tienen la propiedad de ser excitables mediante impulsos eléctricos, de generar potenciales de acción en respuesta a dichos estímulos y los potenciales generados de propagarse por la membrana plasmática debido a la presencia de canales iónicos<sup>III</sup>. Existen diferentes tipos de neuronas y la mayoría presentan tres partes principales, 1) cuerpo celular, 2) axón y 3) dendritas. El cuerpo celular es la parte de la neurona que contiene el núcleo y organelos típicos tales como: mitocondrias, aparato de Golgi y cuerpos de Nissl, que sintetizan proteínas para el crecimiento neuronal o reparación de axones dañados en el SNP. El axón es una prolongación cilíndrica delgada, que conduce el impulso eléctrico hasta otras neuronas, Éste cuenta con una zona de activación pegada al cuerpo neuronal y varias terminales axónicas. Las dendritas son prolongaciones neuronales encargadas de recibir los impulsos, son cortas ahusadas y muy ramificadas, generalmente son amielínicas y también contienen algunos organelos<sup>29,137</sup> (Figura 3)

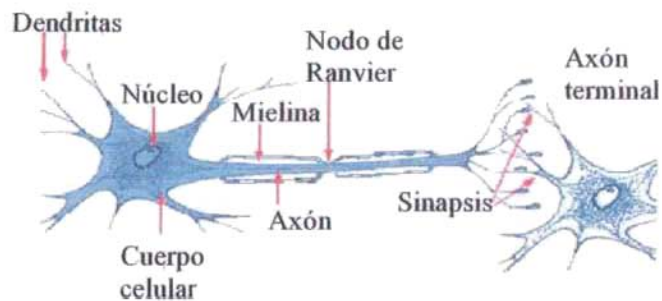


Figura 3. Partes de la neurona<sup>IV</sup>

Las neuronas se clasifican funcionalmente en tres tipos<sup>IV</sup>:

1. Neuronas sensoriales. Transmiten información recogida de estímulos externos (por ejemplo: sonido, luz, presión, señales químicas,...) o responde a estímulos internos del cuerpo (por ejemplo: posición de una articulación, orientación de la cabeza,...).
2. Neuronas motoras. Conducen señales a los órganos efectores, causando contracción de músculos o secreción de células glandulares.

### 3. Interneuronas. Conectan otras neuronas con el SNC.

Aproximadamente el 90 % de las neuronas del cuerpo son interneuronas. Existen muchos tipos de neuronas, a las cuales se les denomina con el apellido del histólogo que las describió, como por ejemplo las células de Purkinje presentes en el cerebelo<sup>29</sup>.

#### 1.1.1.1 Tipos de neuronas

Las características estructurales de las neuronas van de acuerdo a las función de éstas, por lo que podemos encontrar una gran diversidad de ellas. Por ejemplo, el cuerpo celular puede tener un tamaño que varíe entre 5 $\mu$ m hasta 135 $\mu$ m. Sus ramificaciones varían de acuerdo a las distintas partes del sistema nervioso al que pertenecen. Algunas carecen de axón, otras poseen axones muy cortos y algunas pueden poseer axones de hasta 1 m de longitud<sup>29</sup>.

De acuerdo a su estructura las neuronas se pueden clasificar en multipolares, bipolares, unipolares y pseudounipolares. Las neuronas multipolares poseen varias dendritas y un axón y están presentes principalmente en el encéfalo y médula espinal. Las neuronas bipolares poseen una dendrita principal y un axón, y se localizan en la retina, en oído interno y área olfatoria del cerebro. Las neuronas unipolares son sensoriales, su axón y dendritas se fusionan durante su desarrollo, en una sola prolongación que a su vez se divide en dos ramas (axónicas), una distal con ramas dendríticas amielínicas y otra que se dirige al SNC llegando hasta los lóbulos terminales. Las neuronas pseudounipolares, en las que nace sólo una prolongación que se bifurca y se comporta funcionalmente como un axón salvo en sus extremos ramificados en que la rama periférica reciben señales y funcionan como dendritas y transmiten el impulso sin que éste pase por el soma neuronal; es el caso de las neuronas sensitivas espinales<sup>29</sup> (Figura 4).

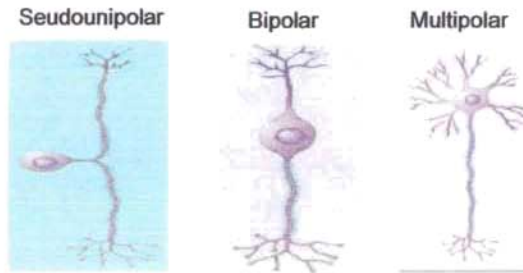


Figura 4. Tipos de neuronas<sup>11</sup>

### 1.1.2 Sinapsis

Es bien sabido que la información en el SNC es transmitida principalmente bajo la forma de potenciales nerviosos (impulsos nerviosos) que pasan uno tras otro por una serie de neuronas, sin embargo, cada impulso puede además de ser bloqueado al transmitirse desde una neurona a la siguiente, cambiar y en vez de ser único convertirse en impulsos repetidos o integrarse con los impulsos de otras neuronas para dar lugar a modelos muy complejos de impulsos en las neuronas sucesoras. Todas estas funciones se consideran funciones sinápticas de las neuronas<sup>58</sup>.

La sinapsis es un sitio de interacción entre dos células especializadas para la transmisión del impulso nervioso generalmente una neurona o su prolongación y otra neurona o efector (por ejemplo, fibra muscular). La sinapsis es el proceso esencial en la comunicación neuronal y constituye el lenguaje básico del sistema nervioso. Está constituida por tres elementos: el terminal presináptico; el cual conduce el impulso nervioso, la célula postsináptica; la cual recibe el impulso nervioso y un espacio o hendidura sináptica, que es el espacio que separa las estructuras pre y postsinápticas; esta hendidura tiene un espesor de 20 nanómetros (nm). Dentro de la estructura sináptica se encuentran sitios específicos de contacto funcional, llamados zonas activas<sup>29</sup>.

---

### 1.1.2.1 Clases de sinapsis

Las sinapsis se clasifican en dos grupos: eléctricas y químicas. Casi todas las sinapsis que se utilizan para transmitir señales en el SNC del ser humano son sinapsis químicas<sup>58</sup>.

#### 1.1.2.1.1 Sinapsis eléctrica

En las sinapsis eléctricas la hendidura sináptica es pequeña (3.5 nm) y la corriente generada por el potencial de acción en la neurona presináptica fluye directamente a la neurona postsináptica a través de canales que en su conjunto constituyen uniones comunicantes o en hendidura (*gap junctions*) sin que medien mensajeros químicos. La corriente puede fluir en ambos sentidos y prácticamente no hay retardo sináptico. Sin embargo, los canales no siempre están abiertos y pueden ser modulados por variaciones en el potencial de hidrógeno (pH) intracelular, por el ión calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) citoplasmático o del voltaje y por fosforilaciones dependientes de cinasas evocadas por segundos mensajeros<sup>29</sup>.

Los canales iónicos están formados por un par de cilindros denominados conexones. Cada conexón tiene 1.5-2.0 nm de diámetro y está formado por subunidades proteicas, las conexinas, así, un conexón atraviesa la membrana plasmática presináptica y otro la postsináptica. Ambos se hallan en contacto entre sí por lo que permiten el libre flujo de iones desde el citoplasma del terminal presináptico hacia el citoplasma del terminal postsináptico. A través de este mecanismo las células se comunican entre sí, entonces, mediante corrientes iónicas<sup>29</sup> (Figura 5).

Las sinapsis eléctricas tienen 3 ventajas evidentes:

- La comunicación es más rápida dado que el potencial de acción se conduce directamente a través de las uniones de abertura.
- También hacen posible que se sincronice la actividad de un grupo de neuronas o fibras musculares.

- En las sinapsis eléctricas es posible la transmisión bidireccional de los potenciales de acción mientras que en las químicas solo es posible la transmisión unidireccional<sup>58,137</sup>.

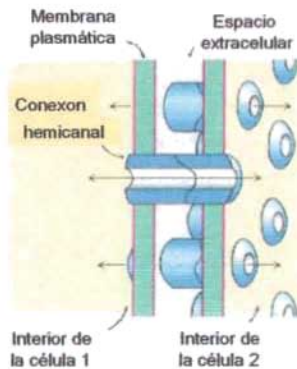


Figura 5. Sinapsis eléctrica<sup>v</sup>

#### 1.1.2.1.2 Sinapsis química

En la sinapsis química no hay continuidad estructural entre la membrana presináptica y postsináptica, la hendidura sináptica es más ancha (20-50 nm). Los impulsos nerviosos no pueden propagarse a través de la hendidura sináptica, por lo que es necesario que exista una forma alterna de comunicación en dicho espacio. El terminal presináptico se caracteriza por poseer en abundancia mitocondrias y vesículas sinápticas con miles de moléculas de neurotransmisor<sup>29</sup>.

Al llegar el impulso nervioso al terminal presináptico se induce la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles a voltaje, el potencial de membrana provoca la liberación del contenido de las vesículas sinápticas en el espacio sináptico en respuesta al aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular que tiene lugar con la llegada de cada potencial de acción axónico. El neurotransmisor se une a receptores de la membrana plasmática postsináptica y regula directa o indirectamente la apertura de canales iónicos activados por ligandos induciendo cambios de permeabilidad en la membrana que pueden inducir la despolarización de la membrana postsináptica: sinapsis



excitadoras; o hiperpolarizar a la membrana postsináptica: sinapsis inhibitoras, según el tipo de receptor (Figura 6). El tiempo necesario para estos procesos se denomina demora sináptica y es de una duración de 0.5 milisegundos (ms), a ello se debe que las sinapsis químicas transmitan los impulsos con mayor lentitud que las eléctricas<sup>58</sup>.

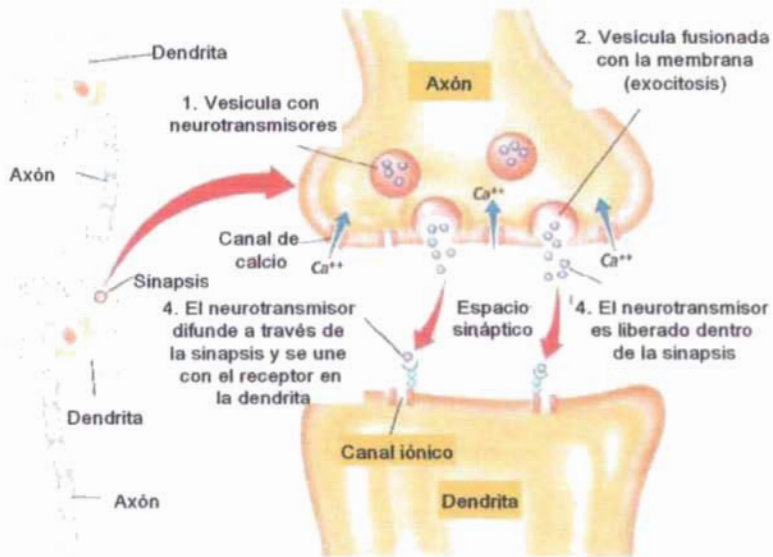


Figura 6. Sinapsis química<sup>IV</sup>

En la neurona postsináptica pueden ocasionarse dos tipos distintos de potenciales al llegar a sus receptores el neurotransmisor liberado<sup>124</sup>:

- **PEPS:** Potencial excitador postsináptico, que consiste en una disminución de la negatividad del potencial.
- **PIPS:** Potencial inhibitor postsináptico, que consiste en un aumento de la negatividad del potencial eléctrico de la neurona, producido por la entrada de iones cloruro ( $Cl^-$ ) en su interior.

En una sinapsis clásica, el terminal presináptico es el botón axónico, que contacta una porción de la membrana en una célula postsináptica. Esta porción suele ubicarse en una dendrita, por lo que estos contactos se describen como axodendríticos<sup>29,40</sup>.

Se han descrito varias formas de sinapsis según las estructuras implicadas<sup>29</sup> (Figura 7):

- Axosomática: Sinapsis entre un axón y un soma.
- Axodendrítica: Sinapsis ocurrida entre un axón y una dendrita.
- Axoespinodendrítica: Sinapsis entre un axón y una espina dendrítica.
- Axoaxónica: Sinapsis entre dos axones, por ejemplo en la inhibición presináptica
- Dendrodendrítica: Sinapsis ocurrida entre dos dendritas.
- Somatosomática: Sinapsis entre dos somas.
- Dendrosomática: Sinapsis entre un soma y una dendrita.

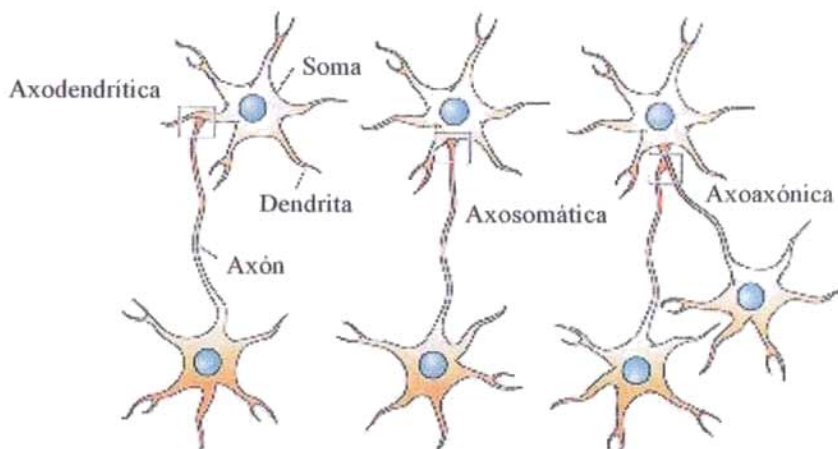


Figura 7. Formas de sinapsis<sup>VI</sup>

## 1.1.3 Neurotransmisores

En los últimos años se ha podido demostrar que los transmisores sinápticos pueden diferenciarse no solamente por sus acciones, sino también por las características de las respuestas que provocan (rápidas o lentas, estimulantes o inhibitorias), por las distintas estructuras químicas que tienen (simples o complejas) (Figura 8), por su peso molecular (alto o bajo), por su naturaleza química, por la preponderancia de las

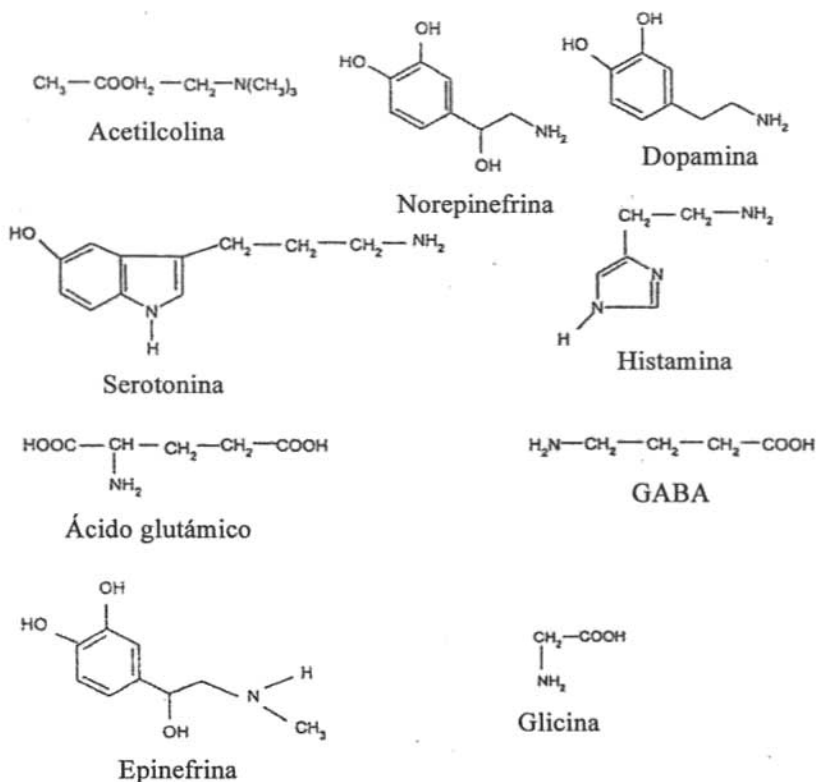


Figura 8. Estructura de algunos neurotransmisores<sup>29</sup>

respuestas químicas o eléctricas que generan, etcétera. De acuerdo con estas diferentes particularidades se les ha denominado neurotransmisores (respuestas rápidas), neuromoduladores (respuestas lentas), neuromediadores (respuestas de tipo

postsináptico), neuropéptidos (transmisores de alto peso molecular) y neurohormonas (moduladores de la secreción de otras hormonas)<sup>29</sup>.

Podemos definir a un neurotransmisor como una sustancia que es liberada en una sinapsis por una neurona y que afecta a otra célula, neurona u órgano efector de manera específica<sup>41</sup>. Además, los neurotransmisores se caracterizan por estar presentes en el SNC y por tener mecanismos propios de síntesis, almacenamiento, degradación, recaptación e inactivación; además, deben poseer receptores específicos. Los mensajeros químicos deben reunir cuatro criterios para ser considerados como neurotransmisores:

- 1) ser sintetizados en la neurona;
- 2) estar presentes en la terminal presináptica y ser liberados para ejercer una acción definida sobre la neurona postsináptica o el órgano efector;
- 3) cuando son administrados exógenamente, producen la acción del neurotransmisor liberado endógenamente (activa los mismos canales y/o segundos mensajeros);
- 4) debe existir un mecanismo específico de remoción de su sitio de acción

El sistema nervioso hace uso de dos clases principales de sustancias químicas: a) neurotransmisores de bajo peso molecular y b) péptidos neuroactivos o neuropéptidos (pequeñas cadenas de aminoácidos)<sup>29</sup> (Tabla 1).

Tabla 1. Principales neurotransmisores<sup>29</sup>**Transmisores de bajo peso molecular****Aminas biogénicas**

Noradrenalina  
 Adrenalina  
 Dopamina  
 Histamina  
 Serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT)  
 Acetilcolina

**Aminoácidos**

Ácido gamma-aminobutírico (GABA)  
 Glutamato  
 Aspartato  
 Glicina

**Neuropéptidos****Opioides**

Metencefalina  
 Leuencefalina  
 Dinorfina A/dinorfina B  
 β-endorfina

**Péptidos neurohipofisarios**

Vasopresina u hormona antidiurética  
 Oxitocina  
 (Neurofisinas)

**Taquicinas**

Sustancia P  
 Kassina (sustancia K)  
 Eledoisina  
 Fisalaemina

**Secretinas**

Secretina  
 Glucagón  
 Polipéptido intestinal vasoactivo  
 Polipéptido gástrico inhibidor  
 Hormona liberadora de somatotrofina

**Somatostatinas**

Somatostatina  
 Polipéptido pancreático  
 Neuropéptido Y

**Gastrinas**

Gastrina  
 Colecistocina

---

### 1.1.3.1 Transmisores de bajo peso molecular

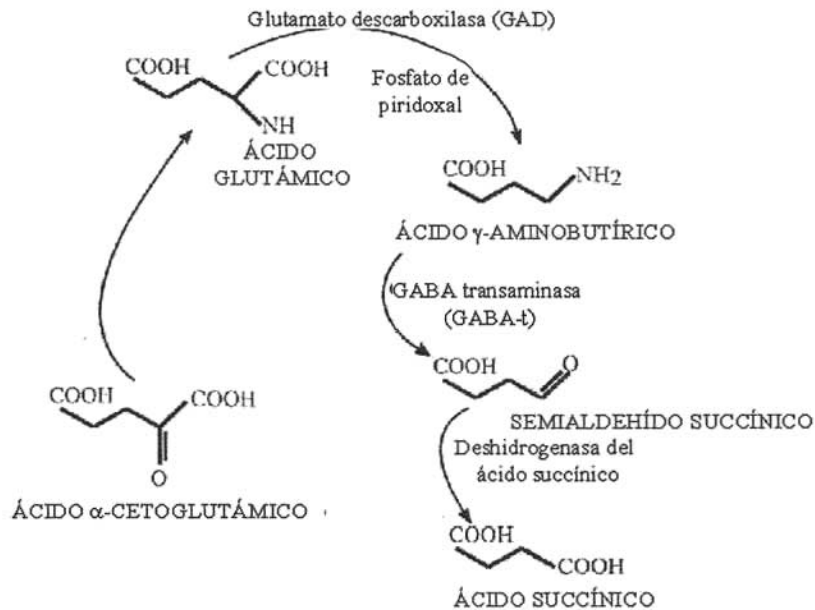
#### 1.1.3.1.1 Aminoácidos

Los aminoácidos son las estructuras básicas de las proteínas. Los neurotransmisores aminoácidos se clasifican en dos categorías: los aminoácidos neutros: glicina y ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los aminoácidos ácidos: glutamato y aspartato. Todos estas moléculas se encuentran en altas concentraciones en el SNC, y son modificadores en extremo potentes de la excitabilidad neuronal<sup>75,78</sup>.

Los aminoácidos neutros son inhibidores y aumentan la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro, simulando así los PIPS, mientras que los aminoácidos ácidos son excitadores, esta excitación es causada por la activación de receptores ionotrópicos y metabotrópicos<sup>29</sup>.

##### 1.1.3.1.1.1 Ácido gamma-aminobutírico (GABA)

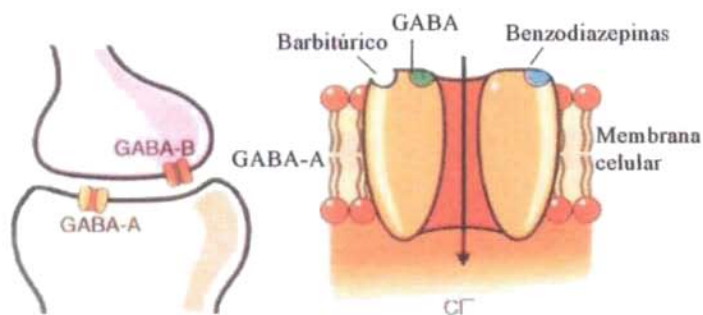
El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitorio derivado del ácido glutámico. Es posiblemente el neurotransmisor inhibitorio más importante y se encuentra en la corteza cerebral, el hipocampo, la médula espinal, en las células de Purkinje y en el cesto del cerebelo, en las células grano del bulbo olfatorio y en las células amadrinas y horizontales de la retina<sup>29</sup>. El GABA se forma a partir del glutamato por acción de la *glutámico descarboxilasa* (GAD). El GABA se destruye tras una reacción de transaminación e incorporarse al ciclo de Krebs, en la cual el grupo amino es transferido al ácido  $\alpha$ -oxiglutarico (para dar lugar al glutamato) con la producción de aldehído succínico, y después de ácido succínico. Esta reacción es catalizada por la *GABA transaminasa* (GABA-T), una enzima localizada en las mitocondrias. Las neuronas GABAérgicas poseen un sistema activo de recaptura de GABA y es éste, en lugar de la GABA-T, el que elimina el GABA después de su liberación (Figura 9)<sup>109,110,112</sup>.

Figura 9. Metabolismo del GABA<sup>VI</sup>

El GABA tiene la función como neurotransmisor inhibitor por diferentes vías en el SNC y cuya aplicación iontoforética causa hiperpolarización neuronal y por lo tanto un efecto inhibitor sobre las neuronas<sup>75,117</sup>.

#### 1.1.3.1.1.1 Receptores de GABA

Los receptores de GABA se dividen en tres tipos: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub>. Los receptores GABA<sub>A</sub> (Figura 10) abren los conductos de cloruro y son antagonizados por la picrotoxina y la bicuculina, las cuales producen convulsiones generalizadas, este receptor forma parte de un magno complejo que permite la acción alostérica de numerosos fármacos, mientras que los receptores GABA<sub>B</sub>, los cuales pueden ser activados de manera selectiva por baclofen, se acoplan a proteínas G, que producen ya sea inhibición de los conductos de calcio (inhibidor presináptico) o activación de los conductos de potasio (inhibidor postsináptico). En la tabla 2 se indica el perfil farmacológico de ambos tipos de receptores<sup>78,124</sup>.

Figura 10. Receptores del GABA<sup>40</sup>Tabla 2. Perfil farmacológico de los receptores de GABA<sup>18,79</sup>

	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>
<b>Agonistas</b>		
GABA	Potentes	Potente
Muscimol	Potentes	Débil
Baclofeno	Débil	Potente
<b>Antagonistas</b>		
Bucuculina (competitiva)	Potente	Inactiva
Picrotoxina (no competitiva)	Potente	Inactiva
Penicilina	Baja potencia	
<b>Potenciadores</b>		
Benzodiazepinas	Potente	
Pentobarbital	Potencia moderada	
Fenitoína	Muy débil	
<b>Reguladores</b>		
BDZs		
Neuroesteroides		
Barbitúricos		
Anestésicos		
Alcohol		

La distribución de los receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub> en el SNC es bastante coincidente, aunque en la mayor parte de las regiones cerebrales predomina el GABA<sub>A</sub>. Los dos receptores son abundantes en la corteza cerebelosa, en particular en las capas granular y molecular. Están ampliamente expresados en el tálamo, el hipocampo, la corteza cerebral, los núcleos basales, los núcleos del tronco y la



---

médula espinal en sus diversas capas. Algunos autores mencionan un tercer grupo de receptores para el GABA, los GABA<sub>C</sub> que, lo mismo que los receptores GABA<sub>A</sub>, consisten de un canal para los iones cloruro, que se encuentra controlado por el ligando y que aumenta la hiperpolarización de la membrana.

Además de estos tres elementos constitutivos (canal del ión Cl<sup>-</sup> y sitios de interacción del GABA y de las benzodiazepinas (BZDs), el complejo molecular receptor GABA<sub>A</sub> posee otros sitios que fijan moléculas de tipo picrotoxina, moléculas de tipo barbitúrico, esteroides y anestésicos generales. Cada uno de estos elementos interactúan alostéricamente con uno o más de los restantes, modificando en forma facilitadora o inhibidora la abertura del canal del Cl<sup>-</sup> en respuesta al GABA y modificando la afinidad de los restantes elementos por sus sitios respectivos de fijación. Ahora bien, la acción farmacológica de algunos de estos compuestos, como es el caso de los barbitúricos, puede rebasar la estricta interacción con su sitio específico de acción y actuar sobre otros sitios del complejo o, incluso, sobre otros canales. Mientras que las BDZs aumentan sólo la frecuencia de abertura del canal en respuesta al GABA, los barbitúricos actúan en función de su concentración: a concentraciones bajas prolongan el tiempo que el canal permanece abierto bajo la acción del GABA, mientras que a dosis altas abren directamente el canal, en tanto que, las BDZs, al contrario que los barbitúricos, no promueven una activación del receptor superior a la que podría ser evocada por el propio GABA; tampoco potencian la acción del GABA en aquellas sinapsis en las que la concentración de GABA es suficiente para promover la abertura de todos los canales existentes. Además, a dosis altas, los barbitúricos pueden interferir en la actividad de otros canales, por ejemplo, los de Ca<sup>2+</sup>. Todo esto explica por qué las BDZs tienen un índice terapéutico mucho más favorable que los barbitúricos<sup>78,124</sup>.

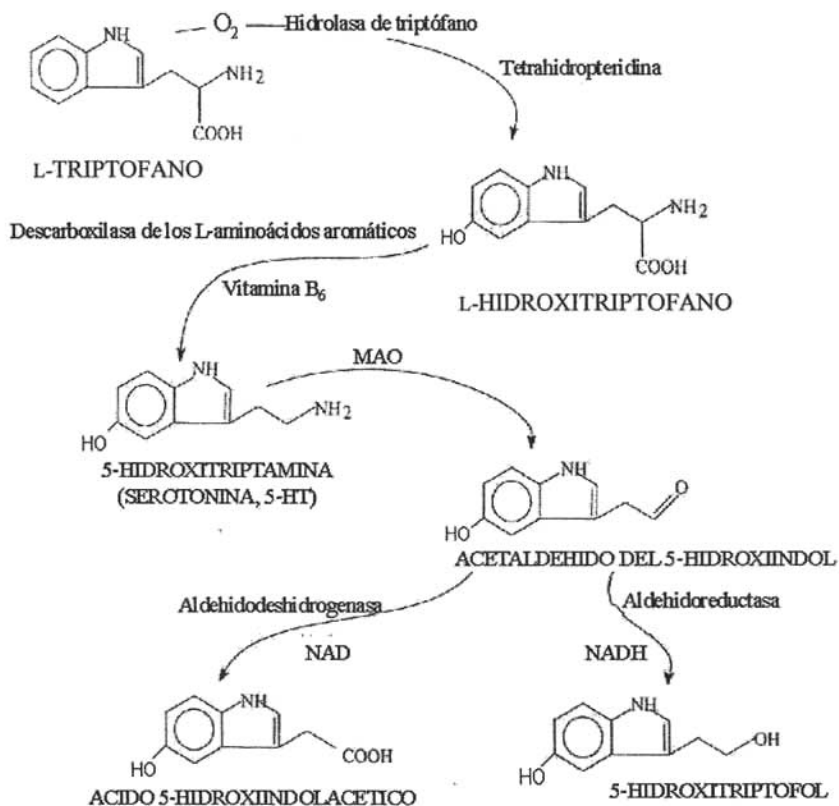
### 1.1.3.2 Aminas biogénicas

Este grupo incluye a las catecolaminas (dopamina y noradrenalina), histamina, 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) y acetilcolina. Aunque estas moléculas se encuentran en muy pequeñas cantidades en el SNC<sup>78</sup>.

#### 1.1.3.2.1 Serotonina (5-HT)

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor derivado del aminoácido triptófano. La 5-HT se encuentra distribuida en el SNC a lo largo del tronco encefálico preferentemente en la línea media, en los denominados núcleos del Rafé. Las neuronas serotoninérgicas proyectan sus axones a la corteza, el hipocampo, el hipotálamo, el cerebelo y la médula espinal. La 5-HT participa en la regulación del sueño, la función cognoscitiva, percepción sensorial, la actividad motora, la regulación de la temperatura, el humor, el apetito, la conducta sexual, el dolor y la secreción hormonal<sup>29</sup>.

La 5-HT se sintetiza a partir del aminoácido L-triptófano que se hidroliza por la triptófano hidroxilasa (enzima limitante) en presencia de oxígeno molecular y factor de pteridina reducido, para formar L-5-hidroxitriptófano que se convierte en serotonina por la acción de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos. La degradación de la serotonina se lleva a cabo mediante la enzima monoaminoxidasa (MAO) que forma el acetaldehído del 5-hidroxiindol que se convierte en ácido 5-hidroxiindolacético por la acción de la aldehído deshidrogenasa. Una vía alternativa de la degradación de la serotonina es la formación de un alcohol llamado 5-hidroxitriptofol que se forma a partir de la reducción del acetaldehído del 5-hidroxiindol realizada por la acetaldehído reductasa. Finalmente, el 5-HIAA se excreta en la orina junto con pequeñas cantidades de 5-hidroxitriptofol (Figura 11).

Figura 11. Metabolismo de la serotonina<sup>VII</sup>

Las funciones de la 5-HT están reguladas por diferentes tipos de receptores que se agrupan en siete familias que son 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub><sup>20,69</sup>. El receptor 5-HT<sub>1</sub> comprende 5 diferentes subtipos el 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub> acoplados a proteínas G<sub>i/o</sub> para inhibir la formación de AMPc<sup>102</sup>.

En casi todas las áreas del SNC, la serotonina tiene una fuerte acción inhibitoria. Esta acción es mediada por los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y se relaciona con la

hiperpolarización de la membrana en las neuronas del hipocampo causada por un incremento en la conductancia de potasio. Se ha encontrado que los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y los receptores para GABA<sub>B</sub> comparten los mismos conductos de potasio; estos receptores y los conductos de potasio se acoplan utilizando una proteína de unión a GTP (Figura 12)<sup>78</sup>.

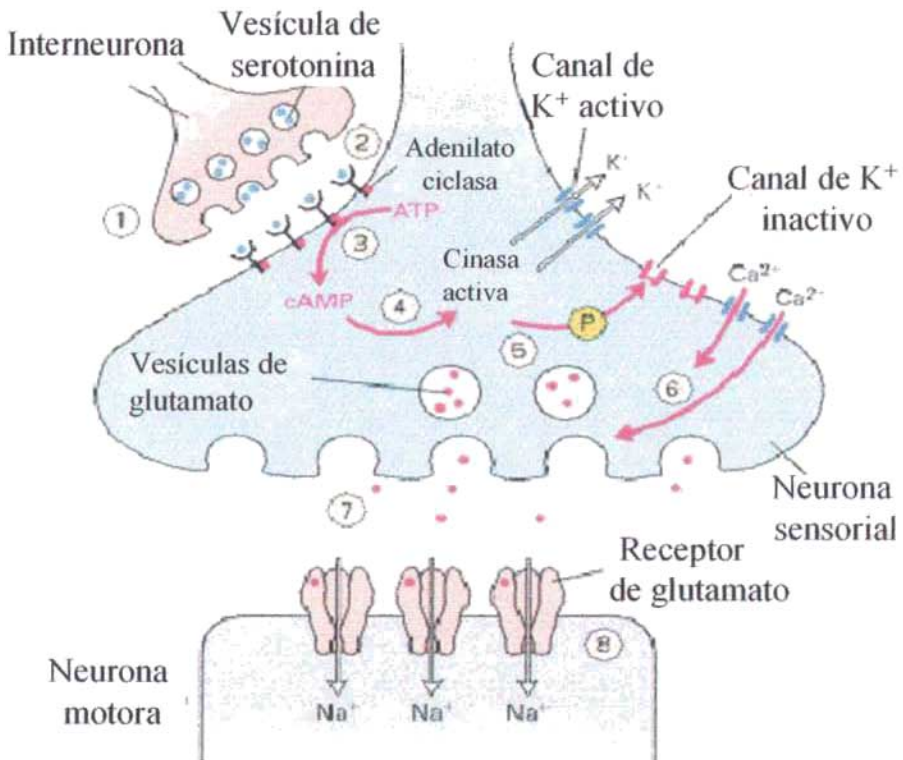


Figura 12. Receptor de serotonina (5-HT<sub>1</sub>)<sup>VIII</sup>

---

## 1.2 ENFERMEDADES DEL SNC

### 1.2.1 Aspectos generales y terapéutica

Entre los primeros fármacos descubiertos por los seres humanos primitivos se encuentran los que actúan en el SNC, los cuales actualmente siguen siendo el grupo farmacológico más ampliamente utilizado. Los fármacos que actúan a nivel del SNC son de gran interés científico puesto que aparte de tener importancia clínica y terapéutica también suelen tomarse sin prescripción médica, por ejemplo alcohol, cafeína, nicotina, algunas drogas de abuso, etc. Asociado a esto tenemos que el SNC es funcionalmente más complejo que cualquier otro sistema del organismo y esto dificulta bastante la comprensión de los efectos farmacológicos. Es decir, que es más complicado encontrar las relaciones entre la acción de los fármacos y la respuesta directa en el cerebro que en otros sistemas del cuerpo, en los que existe una comprensión detallada de cómo el fármaco afecta un conjunto de células, esto proporciona una idea bastante clara del efecto que producirá en cierto órgano como en el caso del sistema respiratorio o el digestivo<sup>124</sup>.

En los últimos años la investigación de los efectos celulares y bioquímicos producidos por los fármacos que actúan a nivel del SNC ha progresado rápidamente, pero el abismo entre la descripción de la acción farmacológica a nivel funcional y de comportamiento es, para la mayor parte, muy grande<sup>126</sup>. La preocupación por encontrar nuevos fármacos que puedan emplearse en el tratamiento de enfermedades neurológicas, especialmente de tipo degenerativo, obedece al reflejo que guarda la medicina de los países industrializados, donde los actuales problemas de salud se relacionan con el alargamiento promedio del período de la vejez y el consecuente predominio de enfermedades crónico-degenerativas entre la población. De las enfermedades del SNC son: la ansiedad, la depresión, la epilepsia y el dolor las que más aquejan a la población.

---

## 1.3 EPILEPSIA

### 1.3.1 Historia

Desde la más remota antigüedad, la epilepsia se ha considerado como un azote de la humanidad. El interés en esta patología, es a través de la búsqueda de sus causas o de tratamientos eficaces para su control y estos estudios datan probablemente de épocas prehistóricas. El hallazgo de cráneos trepanados en África, Europa y en Perú de miles de años de antigüedad indica que el hombre ha tratado de intervenir en la expresión de funciones cerebrales desde hace mucho tiempo. Sin embargo, el origen cerebral de las epilepsias no se conoció sino relativamente hasta más tarde<sup>54</sup>.

En el texto de Medicina Babilónica, llamado Sakikk que significa: *todas las enfermedades*, se incluían 40 tablas, dentro de las cuales en la número 26 se describe con gran acuciosidad con las características clínicas del *Antashubba*, que en sumerio significa enfermedad de las caídas (epilepsia). En esta tabla se hace una descripción detallada de lo que ahora llamamos: crisis epilépticas tónico-clónicas, crisis generalizadas de tipo de ausencia, e inclusive las crisis epilépticas gelásticas (crisis de risa incontrolables), así como fenómenos prodrómicos y posictales. También, se describen factores desencadenantes de los ataques epilépticos como son las emociones, la falta de sueño, etc.<sup>1,51</sup>. Esta descripción clínica antecede por lo menos 600 a 700 años, los primeros escritos hipocráticos sobre la *enfermedad sagrada*. Hipócrates (año 400 a.C.) fue el primero en describir la enfermedad como una anomalía cerebral. Por lo tanto a partir de entonces se empezó a estudiar en formas muy distintas la epilepsia, lo que llevo a una total confusión no sólo en el ámbito científico, sino también, en la comunidad médica<sup>68</sup>. En el desarrollo histórico de la medicina, pocas enfermedades han acumulado tantas creencias erróneas, basadas en la superstición, prejuicio o ignorancia, como la epilepsia. En varios periodos de la historia, la epilepsia ha sido vista como signo de castigo o motivo de persecución, de hechizo, de posesión del demonio o como una enfermedad contagiosa. En África se cree que un espíritu ancestral se posesiona del individuo, o que el epiléptico esta bajo el influjo de la luna. En otros sitios se cree que el padecimiento se debe a algún alimento que la madre ingirió durante el periodo de la

---

gestación. Posteriormente, John Hunglings Jackson en 1870, la describió como una “descarga eléctrica anormal en forma ocasional, súbita, intensa, rápida y repetida en la materia gris”<sup>73</sup>. Así mismo, Hans Berger en el año de 1929 desarrolló la electroencefalografía (EEG) que resultó una excelente ayuda para el diagnóstico y localización de la “descarga cerebral anormal”<sup>13</sup>. Finalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un diccionario en 1973 en el cual se define a la epilepsia<sup>51</sup>.

### 1.3.2 Definición

Etimológicamente la palabra epilepsia deriva del griego *epilambanein* que significa “ser estremecido bruscamente”. La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que se caracteriza por las convulsiones recurrentes espontáneas. Una convulsión es la aparición repentina de síntomas y manifestaciones clínicas producidas por estallidos anormales repentinos de actividad cerebral eléctrica que interrumpen las funciones cerebrales. Las convulsiones epilépticas pueden surgir en diversas regiones del cerebro y pueden provocar actividad motriz anómala, alteraciones sensoriales, cambios del estado de ánimo y pérdida de conciencia<sup>21</sup>. La característica clínica más importante de la epilepsia es la variabilidad de las manifestaciones de los diferentes tipos de crisis según el sitio de descarga, y por otro lado, lo impredecible de su presentación y reaparición, con períodos asintomáticos que pueden durar minutos, días, meses o años<sup>45</sup>.

### 1.3.3 Epidemiología

De varios estudios alrededor del mundo se estima que la prevalencia de la epilepsia es de 8.2 por 1000 de la población general, y cada año se presentan 50 nuevos casos por cada 100, 000 habitantes<sup>25</sup>. Pero se sugiere que en los países en vías de desarrollo, esta cifra incrementa al doble, ya que en estos países la población está más expuesta a factores de riesgo como lo son: meningitis, malaria, neurocisticercosis, complicaciones pre y perinatales.

Se estima que un 3.7 % de la población urbana adulta padece epilepsia en nuestro país<sup>25</sup>. La epilepsia se manifiesta en todas las edades; en 76.8% de los casos se presenta antes de la adolescencia, 16.3% aparece en el adulto joven y 1.7% en los ancianos.

La epilepsia aumenta de forma progresiva con la edad. Las crisis generalizadas mantienen su incidencia y prevalencia desde el nacimiento hasta los 70 años; a partir de esta edad experimentan un incremento muy importante. Las crisis parciales mantienen sus cifras desde el nacimiento y sufren un importante incremento en la tercera década de la vida. El 30-40% de las crisis epilépticas son generalizadas. Las crisis parciales varía entre el 45 y 65 %. Entre un 8 y un 30% de los casos son inclasificables.

Desde el punto de vista sindrómico, los síndromes generalizados son el 12% de los casos; entre el 60 y 70% son epilepsias parciales; el 15% son epilepsias indeterminadas y el 25 son síndromes especiales.

#### **1.3.4 Clasificación**

La clasificación desarrollada por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y la Federación Mundial de Neurología, esta orientada a identificar las manifestaciones clínicas de las crisis epilépticas de los enfermos en correlación con las alteraciones electroencefalográficas de dichas crisis. Esto basado en que hasta la fecha, éste es el criterio que se utiliza para seleccionar el medicamento apropiado para cada una de las diferentes crisis epilépticas. Este criterio no es útil para obtener datos epidemiológicos, ya que los factores etiológicos no se toman en cuenta. Es por ello que la misma ILAE ha desarrollado una clasificación de epilepsias, para poder integrar síndromes que afectan a subgrupos específicos y así poder clasificar en varios grupos, a las personas que sufren epilepsia<sup>45</sup>.



La clasificación de las crisis epilépticas sigue basada en un concepto primario, que es establecer diferencia entre crisis generalizadas desde un principio y aquellas focales o parciales, en que el fenómeno eléctrico se inicia en un grupo neuronal determinado, en alguna parte de la corteza cerebral y que puede expresarse de una manera simple, sin alteración de la conciencia. Lo sobresaliente de la clasificación de 1969 de la ILAE es la distinción entre crisis generalizada desde el inicio y aquellas que son parciales o focales al inicio y que se vuelven secundariamente generalizadas. Tal clasificación de las crisis epilépticas tiene varias desventajas incluyendo la casi infinita variedad de crisis en diferentes sujetos y en algunos casos, aún en el mismo sujeto, durante la evolución del padecimiento<sup>45</sup>.

La nueva clasificación de las crisis epilépticas sólo tiene en cuenta las manifestaciones clínicas, así como los trastornos electroencefalográficos ictales e interictales<sup>45</sup>.

En virtud de que hasta la fecha no se conoce con exactitud el sustrato anatómico y la misma etiología de la epilepsia, la ILAE no consideró estos dos factores y es en 1981 cuando se aprueba una nueva clasificación de crisis epilépticas (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de las crisis epilépticas<sup>45</sup>**CRISIS PARCIALES**

## Crisis parciales simples

*Con síntomas motores*

Focales sin progresión

Jacksonianas

Posturales

Fonatorias

*Con síntomas sensoriales*

Somatosensoriales

Visuales

Auditivas

Olfatorias

Gustativas

Vértigo

*Con signos o síntomas vegetativos**Con síntomas psíquicos*

Fenómenos “deja”

Miedo

## Crisis parciales complejas

*Con inicio parcial simple**Con trastorno inicial de la conciencia*

## Crisis parciales con generalización secundaria

*Inicio como crisis parcial simple**Inicio como crisis parcial compleja***CRISIS GENERALIZADA**

## Crisis de ausencia

## Típicas

Simple con trastorno de la conciencia

Con automatismos

Con componente mioclónico

Con componente tónico

Con componente atónico

Con componente vegetativo

## Atípicas

Crisis mioclónicas

Crisis tónicas

Crisis tónico-clónicas

Crisis atónicas

Espasmos infantiles

---

### 1.3.5 Tipos de crisis

1. *Crisis parciales (focales, locales)* son aquellas en las que el primer evento clínico y EEG señala una activación de un grupo neuronal (“foco epiléptico”) en uno o en ambos hemisferios y si hay o no alteración de la conciencia. Cuando la conciencia no se altera, la crisis se denomina parcial simple; cuando se altera, la crisis es parcial compleja. El trastorno de la conciencia puede ser el primer síntoma o una crisis parcial simple puede transformarse en una compleja. En pacientes con trastornos de la conciencia se pueden presentar alteraciones de conducta como automatismos. Igualmente, una crisis parcial simple puede progresar a una crisis generalizada. La alteración de la conciencia se define, para fines de esta clasificación, como la incapacidad para responder normalmente a estímulos externos, por alteración de la vigilancia o de la capacidad de respuesta. Hay evidencia de que las crisis parciales simples generalmente se inician en un hemisferio (unilateral); en cambio las crisis parciales complejas suelen tener representación hemisférica bilateral<sup>45</sup> (Figura 13).

2. *Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)*. Las crisis generalizadas son aquellas en las que la primera manifestación señala inclusión de ambos hemisferios. La conciencia puede alterarse y ser la manifestación inicial. Las manifestaciones motoras son bilaterales. El patrón electroencefalográfico ictal es bilateral al inicio y presumiblemente refleja descarga neuronal, que comienza en ambos hemisferios<sup>45</sup> (Figura 14).

3. *Crisis epilépticas no clasificadas*. Incluyen todas las crisis que no pueden clasificarse debido a datos incompletos o inadecuados y algunas de las cuales no pueden incluirse en las categorías hasta ahora descritas. Estas incluyen crisis neonatales, por ejemplo: movimientos oculares rítmicos, movimientos de natación y masticatorios<sup>45</sup>.

4. *Adendum*: Las crisis epilépticas repetidas ocurren en diversas circunstancias: Como ataques fortuitos, que llegan inesperadamente y sin alguna provocación evidente. Como ataques cíclicos, más o menos a intervalos regulares (por ejemplo, en relación con el ciclo menstrual o con el ciclo de sueño-vigilia). Como ataques provocados por: i) factores no sensoriales (fatiga, alcoholismo, emoción, etc.), o ii) factores sensoriales, referidas como crisis refleja. Las crisis prolongadas o repetitivas son denominadas *status epilepticus* (*status* implica un estado fijo y persistente). El *status epilepticus* puede clasificarse en parcial (por ejemplo, jacksoniano) o generalizado (por ejemplo, *status* de ausencia o *status* tónico-clónico). Cuando se presenta un episodio motor muy localizado, se denomina epilepsia parcial continua<sup>45</sup>.

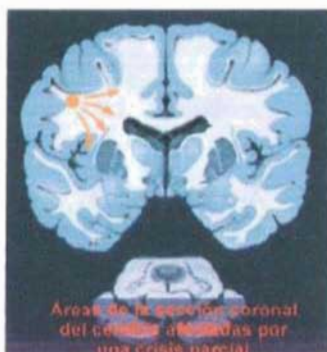


Figura 13. Crisis parcial<sup>IX</sup>

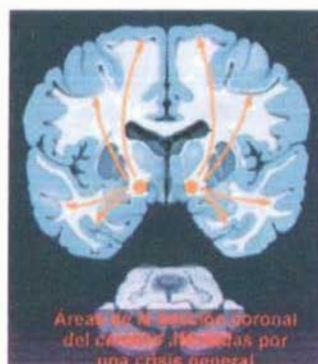


Figura 14. Crisis generalizada<sup>X</sup>

### 1.3.6 Etiología

La epilepsia se considera como un síndrome de origen multifactorial. Es un fenómeno paroxístico del SNC, que es recurrente, con manifestaciones estereotipadas, como resultado de una descarga neuronal excesiva, que es hipersincrónica y autolimitada. Las causas de la epilepsia varían con la edad. Algunas pueden producir crisis en una etapa determinada de la vida y, con el tiempo, cesan; otras producen crisis durante toda la vida. En cualquier caso, no debe olvidarse que la asociación de acontecimientos en el tiempo no siempre es una evidencia de relación causa-efecto<sup>22,45</sup>.

En general, el fenómeno es el resultado de una alteración del equilibrio que debe existir entre los estímulos inhibidores y los excitadores que determinan la descarga neuronal normal. Este complejo sintomático es secundario a muchos factores etiológicos, como pueden ser los de origen genético, metabólico, o bien factores asociados como el postraumático, ya sea secundario a daño perinatal o traumatismo cráneo-encefálico. Aún cuando los factores neuroquímicos están involucrados a nivel de la membrana neuronal y de la sinapsis, el fenómeno epiléptico se ha descrito en términos de una descarga electrofisiológica anormal, que abarca una población más o menos grande de neuronas. Esta descarga se va a sincronizar de acuerdo con la etiología del fenómeno y su intensidad, lo que da como resultado, alteraciones electroencefalográficas y manifestaciones clínicas que pueden ser focales o generalizadas, simples o complejas<sup>45</sup>.

### 1.3.7 Diagnóstico

El diagnóstico de la epilepsia es eminentemente clínico, las pruebas complementarias pueden ayudarnos a confirmar la sospecha clínica o a identificar una causa responsable del cuadro<sup>45</sup>. Las pruebas complementarias, comprenden técnicas neurofisiológicas: electroencefalograma (EEG) y técnicas de neuroimagen (tomografía computarizada craneal (TAC), resonancia magnética craneal (RM), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT))<sup>22</sup>.

*Electroencefalograma.* El EEG sirve como diagnóstico cuando las alteraciones eléctricas encontradas en él se corresponden con la crisis epiléptica observada clínicamente. Un EEG convencional suele mostrar alteraciones epileptiformes en el 50% de los epilépticos, aunque no debemos olvidar que un 10-15% de la población normal puede tener alguna anomalía electroencefalográfica, por lo que un paciente con un EEG anormal sin síntomas nunca debe ser tratado<sup>22</sup>.

El EEG convencional generalmente se corresponde con un registro en período intercrítico, con el paciente asintomático. En estas circunstancias se utilizan diversas técnicas de activación de la actividad eléctrica cerebral para intentar desencadenar

---

una actividad similar a la de las posibles crisis: la hiperventilación, la estimulación luminosa, el sueño o la privación de éste son algunas de estas técnicas de inducción. Fuera del registro convencional se puede utilizar otra serie de registros especiales para aquellos casos que plantean una duda sobre el diagnóstico o en los que se piensa en la posibilidad quirúrgica como tratamiento del cuadro. Estas técnicas especiales son el vídeo-EEG, Holter-EEG, EEG por telemetría, EEG con electrodos supernumerarios, EEG con electrodos en localizaciones especiales (foramen oval, convexidad cerebral, subdurales e intracerebrales profundos) y la cartografía cerebral<sup>22</sup>.

*Neuroimagen.* La tomografía computarizada craneal (TAC) y la resonancia magnética (RM) son las técnicas de elección para detectar lesiones estructurales del SNC e identificar numerosas causas responsables de la crisis. La RM es más sensible y específica, por lo que es la técnica de elección dada su mayor calidad de reproducción y definición de la imagen anatómica permitiendo demostrar lesiones estructurales invisibles para la TAC. La RM funcional o la RM en tres dimensiones serán futuras aportaciones para el estudio de lesiones estructurales responsables de la epilepsia. La PET y el SPECT permiten realizar análisis funcionales de la actividad cerebral durante la crisis y en el período intercrítico. Durante la crisis PET y SPECT demuestran un área de hipermetabolismo e hiperperfusión, respectivamente, área que se convierte en hipoactiva en los períodos intercríticos. Dado su elevado costo todavía son técnicas que se reservan para casos muy concretos y no puede generalizarse su uso. Técnicas adicionales incluidas en el estudio del foco epileptógeno comprenden el doppler transcraneal funcional, estimulación magnética transcraneal, magnetoencefalografía interictal e ictal, espectroscopía por resonancia magnética y el test de Wada<sup>22</sup>.

### **1.3.8 Tratamiento farmacológico**

El tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) por vía oral puede reducir el número de convulsiones futuras. La respuesta es individual y los medicamentos y las dosis utilizadas pueden requerir ajustes periódicamente. El tipo de medicamento que se utiliza depende del tipo de convulsión ya que algunos tipos de convulsiones

responden bien a un medicamento y pueden responder muy poco (e incluso empeorarse) con otros<sup>124</sup>. En la figura 15 se muestran las estructuras químicas de algunos de los más utilizados FAEs.

Los FAEs tienen un estrecho rango terapéutico y los niveles plasmáticos deben encontrarse por encima de la concentración mínima terapéutica y por debajo de la concentración máxima tolerable, por lo que en muchos casos será preciso monitorizar los niveles de los FAE con controles periódicos, generalmente en caso de falta de respuesta o ante la presencia de síntomas o signos de intoxicación.

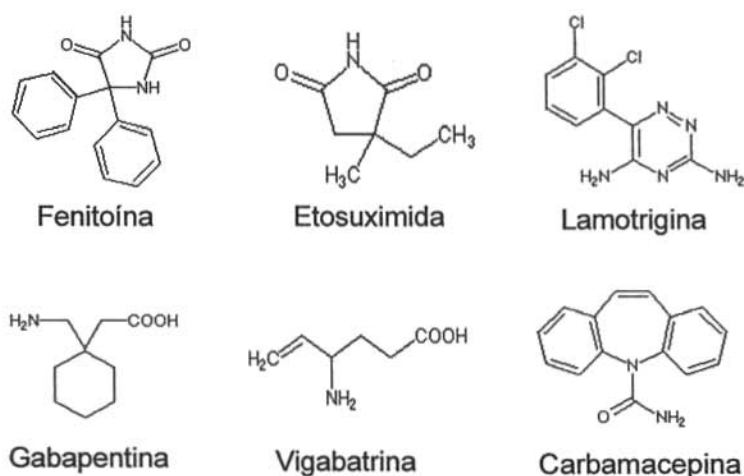


Figura 15. Estructura química de algunos FAE<sup>136</sup>

A pesar de que el mecanismo de acción íntimo de los FAE se desconoce en la mayoría de los casos, los principales mecanismos de acción con los que tienen relación son los conductos dependientes de voltaje y la función sináptica inhibitoria y excitadora<sup>78</sup>, con base en datos clínicos y de experimentación podemos distinguir varios grupos<sup>22,78,111,114,124</sup>:

- Los que tienen la capacidad de bloquear las descargas repetitivas mantenidas de alta frecuencia, mediante la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje, tales como fenitoína y carbamacepina. Estos fármacos son activos en las crisis tónico-clónicas generalizadas y en algunas formas de crisis parciales.
- Aquellos con capacidad de bloquear las descargas repetitivas de alta frecuencia y aumentar la transmisión sináptica gabaérgica, como son las BDZs, fenobarbital y ácido valproico, actuando los dos primeros directamente sobre el receptor de GABA . Estos fármacos son activos sobre las crisis mioclónicas.
- Los que bloquean la corriente de calcio por los canales T, como es el caso de la etosuximida, que es efectiva en el tratamiento de las crisis de ausencia.
- Los que bloquean los mecanismos excitadores (receptores NMDA/AMPA para glutamato y aspartato), como la lamotrigina, o el aumento del tono gabaérgico mediante la inactivación "suicida" e irreversible del enzima que metaboliza el GABA, la GABA-transaminasa, como es el caso de la vigabatrina.

En el tratamiento de la epilepsia debe utilizarse un solo fármaco. La monoterapia obtiene mejores resultados que la combinación de varios fármacos<sup>112</sup>. El uso de un solo medicamento reduce el riesgo de efectos adversos y de interacciones entre fármacos. Otro aspecto importante es la elección del fármaco, éste debe elegirse en función del tipo de crisis epiléptica que sufra el paciente (Tabla 4).



Tabla 4. Fármacos antiepilépticos de elección en cada tipo de crisis<sup>45,124</sup>

Tipo de crisis	1ª elección	2ª elección	Otros
Epilepsias Generalizadas Idiopáticas	Ácido Valproico	Lamotrigina	Carbamacepina Fenobarbital Fenitoína Clonazepan Clobazam Topiramato
Epilepsias Parciales (Incluyendo Secundariamente Generalizadas)	Carbamazepina	Ácido Valproico Topiramato Lamotrigina Vigabatrina Gabapentina Tiagabina	Clobazam Fenitoína Fenobarbital Primidona
Epilepsias Mioclónicas	Ácido Valproico	Clonazepan	Clobazam Primidona Fenobarbital
Ausencias	Etosuximida Ácido Valproico	Clonazepan	Lamotrigina

### 1.3.9 Tratamiento quirúrgico

Otra modalidad terapéutica de la epilepsia es la cirugía. Su principal indicación son las epilepsias focales refractarias, donde puede ser curativa<sup>45</sup>. Básicamente existen tres tipos de técnicas quirúrgicas:

1. *La extirpación del área epileptógena*. Se realizará en aquellos casos en los que se ha identificado un foco único con presencia o no de lesión estructural. Esta técnica es la utilizada con mayor frecuencia; es la indicación típica de los casos de epilepsia temporal con esclerosis mesial del hipocampo. Estas técnicas incluyen: a) resección del lóbulo temporal (lobectomía temporal anteromesial y amigdalohipocampectomía), b) resección neocortical (lesional y no lesional), y c) resección multilobular, hemisferectomía (indicada en niños con un hemisferio lesionado, déficits neurológicos severos secundarios y múltiples focos epileptógenos en ese mismo hemisferio)<sup>45</sup>.

---

2. *La desconexión del área epileptógena:* a) *Callosotomía:* actualmente se realiza de forma parcial limitada a los 2/3 anteriores del cuerpo calloso. Indicada en aquellos casos de focos múltiples con crisis incontrolables. Se intenta evitar la propagación interhemisférica de las descargas epileptogénicas. b) *Hemisferotomía.* c) *Transección subpial múltiple*<sup>45</sup>.

3. Otros procedimientos: Estimulación del nervio Vago y Radiocirugía estereotáxica<sup>45</sup>.

### 1.3.10 Modelos experimentales

Para el desarrollo de modelos experimentales de epilepsia generalmente se eligen mamíferos que presentan manifestaciones eléctricas y conductas similares a la epilepsia humana<sup>46</sup>.

En los modelos experimentales para inducir crisis se pueden considerar 3 aspectos principales: a) el procedimiento de inducción, b) los mecanismos neuronales implicados y c) las manifestaciones conductuales<sup>45,131</sup>.

Existe una gran variedad de modelos experimentales de epilepsia, estos modelos de inducción de crisis epilépticas son usados para la búsqueda de nuevos antiepilépticos o bien para caracterizar los mecanismos de acción de nuevos fármacos (Tabla 5)<sup>90</sup>.

Tabla 5. Clasificación de los modelos experimentales de epilepsia<sup>90</sup>**A. Modelos de actividad epileptógena generalizada**

1. Modelos genéticos: gallina, ratón (cepas DBA/2, tottering, etc.) ciertas ratas Wistar y Fisher, gerbil, perro beagle, mandril senegalés (*Papio papio*)
2. Crisis inducidas por estimulación eléctrica: electrochoque, kindling
3. Modelos farmacológicos:
  - 3.1 Agonistas de la excitación
    - 3.1.1 Efectos directos: glutamato, aspartato, homocisteinato, NMDA, kainato
    - 3.1.2 Efectos combinados: pentilentetrazol, anticolenesterásicos, fluorotil
  - 3.2 Agonistas de la inhibición
    - 3.2.1 Efectos sobre el receptor GABA: THP, muscimol
    - 3.2.2 Efectos combinados: gamma-hidroxi-butarato
  - 3.3 Antagonistas de la inhibición GABAérgica
    - 3.3.1 Bloqueadores de la síntesis: aliglicina, tiosemicarbazida, ácido-3-mercaptopropiónico
    - 3.3.2 Bloqueadores del receptor: bicuculina, picrotoxina, penicilina, beta-carbolinas, barbitúricos, convulsivantes
  - 3.4 Convulsivantes metabólicos: metionina, sulfoximina, ácido monofluoroacético, deoxiglucosa
  - 3.5 Inhalantes: fluorotil, tolueno, benceno
  - 3.6 Crisis inducidas por privación: barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol, bromuros

**B. Modelos de actividad epileptógena localizada**

1. Metales convulsivantes; cobalto, tungsteno, fierro, crema de aluminio
2. Congelación
3. Estimulación eléctrica focal: kindling
4. Fármacos: antagonistas del GABA (bicuculina, picrotoxina, penicilina), baclofén, ouabaina, estriocina, kainato, toxina tetánica, estrógenos conjugados, acetilcarnitina
5. Síndrome de abstinencia al GABA (SAG)

**C. Modelos de *status epilepticus***

1. Electrochoque
2. Administración sistémica de agonistas del glutamato: kainato, NMDA
3. Administración sistémica de antagonistas del GABA y de la glicina: bicuculina, estriocina
4. Colinomiméticos: pilocarpina (+ litio)
5. Síndrome de abstinencia al GABA (SAG)

**D. Modelos *in vitro***

1. Tejido epiléptico

## 1.4 ANSIEDAD

### 1.4.1 Definición

La ansiedad se define como una sensación displacentera de aprehensión o nerviosismo, asociada con frecuencia a signos autonómicos como taquicardia, palpitaciones, diaforesis, palidez o dolor abdominal<sup>31,122</sup>. Representa una respuesta habitual ante circunstancias amenazantes, situaciones de estrés, o también como una reacción ante frustraciones o presiones internas de orden psicológico. Puede considerarse, por tanto, como un mecanismo adaptativo que permite sobreponerse a las dificultades de la vida diaria<sup>65</sup>.

Biológicamente se puede definir como una respuesta adaptativa de un sistema de alarma que prepara a un organismo a contender contra un peligro potencial. No obstante, algunas personas experimentan sensaciones similares con gran frecuencia y sin razón aparente. En tales casos, el fenómeno adquiere un carácter anormal y produce disfunciones evidentes en el campo laboral, familiar y social (Tabla 6). Así la ansiedad es uno de los síntomas principales, de muchos desórdenes psiquiátricos y es un componente casi inevitable de muchas condiciones médicas o quirúrgicas<sup>31</sup>.

Tabla 6. Diferencias entre ansiedad normal y patológica<sup>31</sup>

	<b>Ansiedad normal episodios poco frecuentes</b>	<b>Ansiedad patológica episodios repetidos</b>
Características Generales	intensidad leve o media	intensidad alta
	duración limitada	duración prolongada
Situación o estímulo estresante	reacción esperable y común.	reacción desproporcionada.
Grado de sufrimiento	limitado y transitorio.	alto y duradero.
Grado de interferencia en la vida cotidiana	ausente o ligero.	Profundo.

### 1.4.2 Epidemiología de los trastornos por ansiedad

Resultados de la Encuesta Nacional Epidemiológica Psiquiátrica en México describen que el 14.3 % de la población ha presentado trastornos de ansiedad por lo menos una vez en la vida y se ha documentado una elevada utilización de medicina alternativa<sup>25</sup>. Los trastornos de ansiedad aparte de ser de magnitud importante, tienden a la cronicidad y pueden complicarse por el abuso y dependencia del alcohol y tranquilizantes<sup>6</sup>. En la tabla 7 se muestran las tasas de prevalencia de los diferentes trastornos de ansiedad.

Tabla 7. Tasas de prevalencia<sup>42</sup>

Tipo de trastorno	Porcentaje población
Trastorno de pánico sin agorafobia	0,8 % - 1 %
Trastorno de pánico con agorafobia	1,2 % - 3,8 %
Fobias específicas	4,1 % - 7,7 %
Fobia social	1,7 % - 2 %
Trastorno obsesivo compulsivo (T.O.C.)	1,6 % - 2,5 %
Trastorno de ansiedad generalizada (T.A.G.)	6,4 % - 7,6 %
Trastorno de estrés postraumático	1 %

### 1.4.3 Clasificación

Los problemas de ansiedad configuran un grupo heterogéneo de entidades, que tienen en común sensaciones exageradas e injustificadas de angustia. Según la Asociación Americana de Psiquiatría existen varias condiciones psiquiátricas que pertenecen a este grupo: trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, agorafobia, trastornos fóbicos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo.

Con el fin de facilitar la identificación de pacientes, la misma Asociación elaboró una serie de criterios diagnósticos, publicados en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV, siglas del inglés

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), en este manual se describen 12 categorías diagnósticas de la ansiedad<sup>3,31</sup>.

1. Crisis de angustia con agorafobia.
2. Crisis de angustia sin agorafobia.
3. Agorafobia sin crisis de angustia.
4. Fobia social.
5. Fobia específica.
6. Trastorno obsesivo compulsivo.
7. Trastorno por estrés postraumático.
8. Trastorno por ansiedad generalizada.
9. Trastorno por estrés agudo.
10. Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica.
11. Trastorno de ansiedad inducido por sustancias.
12. Trastorno por ansiedad no especificado anteriormente.

#### 1.4.4 Etiología

Existen diversas hipótesis que pretenden explicar la génesis del trastorno, las cuales varían de acuerdo con la escuela psiquiátrica que las propone, ya sea psicoanalítica, biológica o del comportamiento. Entre ellas, las teorías biológicas se han impuesto sobre las demás, gracias a los descubrimientos en el campo de la biología molecular que han aparecido en las últimas décadas<sup>31,38</sup>.

La ansiedad es un fenómeno complejo en el que participan múltiples factores que se explican a continuación<sup>31</sup>:

Factores predisponentes	Factores psicológicos	Factores biológicos
Genética	T. psicodinámica	H. GABAérgica
Ansiedad de separación	T. conductistas	H. noradrenérgica
Personalidad	T. cognitivista	H: serotoninérgica

T = Teoría

H = Hipótesis

#### 1.4.4.1 Factores predisponentes

*Genética.*- Esto se deduce de los trastornos de pánico ya que la patología se observa con una incidencia aproximada de 30-40% de familiares de primer grado de sujetos afectados frente a un 2-4% de sujetos controles, siendo mayor riesgo si ambos progenitores padecen el trastorno. En algunos tipos de fobias la incidencia familiar es del 65%<sup>31</sup>.

*Ansiedad de separación.*- Esto se presenta en algunos niños por temor a separarse de sus progenitores (más en la madre) y puede acompañarse de preocupaciones exageradas y constantes referentes a la ausencia física, con expectativas catastróficas y trastornos de conducta (negativa a acostarse, ir al colegio, etc.). Se ha comprobado que adultos con pánico y/o agorafobia es por mayor incidencia de ansiedad durante la infancia<sup>31</sup>.

*Personalidad.*-Las personas que se describen como preocupadas y nerviosas y que pierden el sueño ante cualquier contrariedad, aquellas personas con inadecuada capacidad de afrontamiento y baja asertividad, son las más predispuestas a desarrollar algunos trastornos de ansiedad<sup>31</sup>.

#### 1.4.4.2 Factores psicológicos

*Teoría psicodinámica.*- El creador es Freud, dijo que la angustia es más un proceso biológico (fisiológico) insatisfecho (respuesta del organismo ante la sobreexcitación derivada del impulso sexual (libido)) para posteriormente llegar a otra interpretación en donde la angustia sería la señal peligrosa en situaciones de alarma. Según esta teoría la angustia procede de la lucha del individuo entre el rigor del “*super yó*” y de los instintos prohibidos (ello) donde los estímulos instintivos inaceptables para el sujeto desencadenarían un estado de ansiedad<sup>31</sup>.

*Teorías conductistas.*- El conductismo se basa en que todas las conductas son aprendidas y en algún momento de la vida se asocian a estímulos favorables o desfavorables adoptando así una connotación que va a mantenerse posteriormente. Según esta teoría la ansiedad es el resultado de un proceso condicionado de modo

---

que los sujetos que la padecen han aprendido erróneamente a asociar estímulos en un principio neutros, con acontecimientos vividos como traumáticos y por tanto amenazantes, de manera que cada vez que se produce contacto con dichos estímulos se desencadena la angustia asociada a la amenaza. La teoría del aprendizaje social dice que se puede desarrollar ansiedad no solo a través de la experiencia o información directa de acontecimientos traumáticos, sino a través del aprendizaje observacional de las personas significativas al entorno<sup>31</sup>.

*Teorías cognitivistas.*- Considera la ansiedad como resultado de "cogniciones" patológicas. Se puede decir que el individuo "etiqueta" mentalmente la situación y la afronta con un estilo y conducta determinados. Por ejemplo, cualquiera de nosotros podemos tener una sensación física molesta en un momento determinado, si bien la mayoría de nosotros no concedemos ningún significado a esta experiencia. No obstante existen personas que interpretan ello como una señal de alarma y una amenaza para su salud física o psíquica lo cual provoca una respuesta neurofisiológica desencadenando así la ansiedad<sup>31</sup>.

#### 1.4.4.3 Factores biológicos

La respuesta fisiológica asociada a los trastornos de ansiedad, se debe a un estímulo en el SNC responsable de llevar a cabo funciones esenciales tales como aquellas del sistema cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio y muscular; según los datos experimentales obtenidos hasta el momento, tales condiciones son consecuencia de un desorden neuroquímico, en el cual participan factores genéticos y ambientales. Los circuitos sinápticos implicados incluyen los sistemas de neurotransmisores de noradrenalina, serotonina, dopamina y ácido gamma- amino butírico (GABA)<sup>3,122</sup>.

*Hipótesis GABAérgica.* El GABA es un neurotransmisor de carácter inhibitor. Posee un receptor en la membrana neuronal asociado a los canales de cloro, de modo que al unirse el GABA junto al receptor ingresan los iones cloro produciendo así una despolarización de la membrana neuronal y por tanto se inhibe la excitabilidad de la neurona. Esto ha sido demostrado mediante la administración de BDZs, agentes farmacológicos que actúan como agonistas del receptor GABA<sub>A</sub>. Así mismo, la utilización de flumazenil, un antagonista de los mismos receptores es



capaz de provocar frecuentes y graves crisis de angustia en pacientes que sufren algún trastorno de pánico pero no en controles sanos (Figura 16)<sup>XI</sup>.

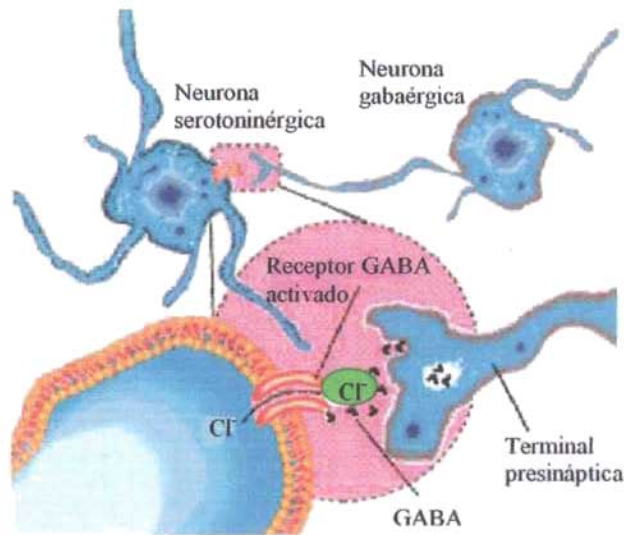


Figura 16. Receptor GABA<sub>A</sub> y ansiedad. Al ser estimulados, los receptores GABA<sub>A</sub> poseen poros a través de los cuales penetran los iones de cloro que hiperpolarizan a la célula. Dicho mecanismo puede inhibir a las neuronas noradrenérgicas y serotonérgicas<sup>XI</sup>.

**Hipótesis noradrenérgica.**- Los científicos han establecido una estrecha relación entre noradrenalina y la etiopatogenia de los trastornos de ansiedad. Por ejemplo, la mayor parte de las manifestaciones somáticas durante los episodios agudos son idénticas a las producidas por una descarga adrenérgica. En modelos animales han sido reproducidas respuestas de miedo, con manifestaciones autonómicas prominentes, al estimular *el locus coeruleus*, núcleo ubicado en el tallo cerebral y que representa la principal fuente de noradrenalina en el SNC. De igual manera, la destrucción de dicha estructura suprime por completo los sistemas de alarma en el animal<sup>31</sup>.

La yohimbina (antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico), actúa bloqueando la inhibición por “*feedback*” de la actividad de las neuronas noradrenérgicas, aumentando, por tanto, la actividad noradrenérgica central. Su administración por vía oral provoca

---

ataques de pánico en aproximadamente el 50% de los pacientes. Esta excesiva reactividad podría estar relacionada con una anormal sensibilidad de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos centrales, cuya disfunción ya no permitiría, como ocurre en individuos sanos, recuperar rápidamente la actividad del sistema noradrenérgico a su estado inicial después de la estimulación. Por otra parte, existen estudios que demuestran que la administración de clonidina (agonista  $\alpha_2$  adrenérgico) provoca respuestas cardiovasculares aplanadas, lo que sugeriría una hiposensibilidad del receptor  $\alpha_2$  adrenérgico. Hoy en día se piensa que el problema puede ser debido a una hiposensibilidad de los receptores (“*down regulation*”) como resultado de un exceso de neurotransmisor que actúa sobre él, en este caso la noradrenalina, o bien una desregulación de dichos receptores que daría lugar a un estado de hipersensibilidad frente a un antagonista y de hiposensibilidad frente a un agonista<sup>XII</sup>.

Otras sustancias como el isoproterenol (agonista  $\beta$ -adrenérgico), administrado por vía intravenosa, provocan la aparición de crisis de ansiedad en los individuos susceptibles. No obstante, la hipótesis de una posible hipersensibilidad  $\beta$ -adrenérgica parece poco probable dada la escasa eficacia demostrada de los bloqueadores beta en el tratamiento del trastorno de pánico<sup>XI</sup>.

El uso de clonidina, un agonista del receptor  $\alpha_2$ , mejora las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por tal motivo algunos autores consideran que en tales sujetos existe una mala regulación del sistema adrenérgico, el cual se torna hiperactivo en forma episódica o permanente. Algunos científicos también han observado que la actividad noradrenérgica está aumentada durante los trastornos de ansiedad en algunas situaciones experimentales y terapéuticas<sup>XI</sup>.

*Hipótesis serotoninérgica.*- Los pacientes con ansiedad también exhiben una disfunción en el sistema serotoninérgico. El núcleo del Rafé dorsal representa la principal fuente de serotonina y es una estructura que establece amplias conexiones con la corteza cerebral, sistema límbico, tálamo, hipotálamo y ganglios basales, a través de las cuales ejerce una influencia marcada sobre la conducta y los estados de ánimo. Esto ha sido comprobado mediante el uso de ciertos medicamentos, como

---

bupirona e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los cuales actúan sobre el sistema serotoninérgico y poseen claros efectos ansiolíticos<sup>31</sup>.

Algunos estudios demuestran que la administración experimental en humanos de agonistas serotoninérgicos tanto de tipo directo (m-clorofenilpiperacina) como indirectos (fenfluramina) pueden provocar ansiedad en el 50% de pacientes afectados por trastornos de este tipo, lo que sugiere, para algunos autores, la existencia de una hipersensibilidad del receptor serotoninérgico postsináptico. El interés de esto es que los antidepresivos serotoninérgicos tenían efectos terapéuticos en algunos trastornos de la ansiedad. Varios modelos han sido propuestos para integrar todas las alteraciones descritas. Según proponen los expertos, los pacientes con trastornos de ansiedad permanecen en un estado de hipervigilancia y tensión interna, similar a lo observado en animales sometidos a circunstancias de riesgo. Las estructuras involucradas en este comportamiento incluyen al *locus coeruleus* y núcleo del *Rafé dorsal*<sup>XI,XII</sup>.

#### 1.4.5 Áreas cerebrales implicadas en la ansiedad

Se ha mencionado que la ansiedad es la activación del sistema nervioso, consecuencia de estímulos externos o resultado de un trastorno endógeno de las estructuras o de la función cerebral. La activación se traduce como síntomas periféricos derivados del sistema nervioso vegetativo (aumento del tono simpático) y del sistema endocrino (hormonas suprarrenales), que dan los síntomas de la ansiedad. Por otro lado los síntomas en estimulación del sistema límbico y de la corteza cerebral se traducirán en síntomas psicológicos de ansiedad. En una etapa ulterior, cuando el sujeto ya está en contacto con el estímulo agresor, es activada la amígdala cerebral y el hipotálamo medial. Dicha activación desencadena una serie de procesos neuroquímicos, responsables de los síntomas somáticos y los cambios de comportamiento y en el estado de ánimo que exhiben tales individuos<sup>122</sup>.

*Sistema límbico.*- Diversos estudios realizados con agentes ansiolíticos han demostrado que éstos ejercen sus efectos terapéuticos en las regiones cerebrales del sistema límbico (SL)<sup>53</sup>. El SL comprende al hipotálamo, el área preóptica, el septum,

el área paraolfatoria, el epitálamo, los núcleos anteriores del tálamo, la porción de los ganglios basales, el hipocampo, la amígdala y parte de la corteza cerebral a la que se denomina corteza límbica. Se emplea el término sistema límbico para referirse a todos los circuitos neuronales que controlan la conducta emocional y los impulsos motivacionales. Además de su papel en el control de la conducta, estas áreas controlan muchas condiciones internas del organismo, como la temperatura corporal, la osmolalidad de los líquidos corporales, y el impulso de comer, beber y controlar el peso corporal. Estas funciones internas se denominan en conjunto funciones vegetativas del encéfalo, y su control esta estrechamente relacionado con la conducta (Figura 17)<sup>58</sup>.

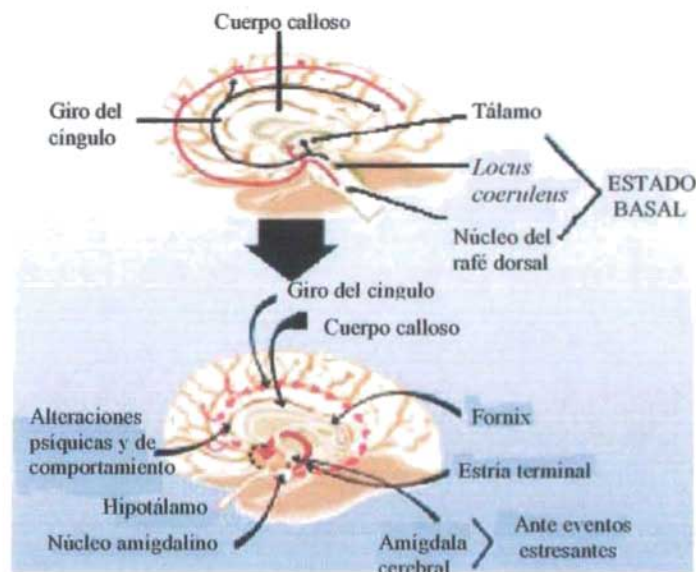


Figura 17. Anatomía de la ansiedad. Los individuos con ansiedad exhiben un patrón de hiperactividad en el locus coeruleus y el núcleo del raquí dorsal, lo cual los mantiene en un estado de alerta y tensión permanentes. Cuando son expuestos a determinados estímulos es activada la amígdala cerebral, que dirige la respuesta autonómica y del comportamiento característica de las reacciones de miedo<sup>XI</sup>.

En particular, la estimulación de la región preóptica produce miedo y ansiedad acompañada por una tendencia de escape, mientras que la aplicación de estímulos eléctricos débiles en el área del hipocampo produce ataques epilépticos<sup>65</sup>.

---

Estudios realizados por varios investigadores indican que la actividad en el SNC se lleva a cabo mediante una interacción dinámica de excitación-inhibición, en donde las neuronas excitadoras son reguladas por la actividad tónica de las neuronas inhibitorias, cuando se termina la inhibición, la actividad tónica de las neuronas excitadoras se libera. La acción de los agentes ansiolíticos sobre el neurotransmisor GABA, principal inhibidor del SNC, afecta de manera directa a los neurotransmisores excitadores noradrenalina, dopamina y serotonina<sup>137</sup>. Se ha reportado que las BDZs ejercen su efecto inhibitorio al actuar en el receptor GABA<sub>A</sub> el cual produce un aumento en el flujo de los iones cloruro (Cl<sup>-</sup>) hacia el interior de la neurona ocasionando así la hiperpolarización de la célula. La activación del receptor benzodiazepina/GABA<sub>A</sub> altera los niveles normales de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina en el espacio sináptico<sup>124</sup>.

#### 1.4.6 Tratamiento

Un sedante (ansiolítico) debe ser capaz de reducir la ansiedad y ejercer un efecto calmante con poco o ningún efecto en las funciones motoras o mentales. El grado de depresión del SNC causado por un sedante debe ser el mínimo consistente con eficacia terapéutica<sup>2,26,78</sup>.

Los fármacos ansiolíticos son empleados con frecuencia en el tratamiento del insomnio, ya que los fármacos que alivian la ansiedad provocan cierto grado de somnolencia y sedación, hechos que suponen algunos de los inconvenientes principales del uso de los fármacos ansiolíticos. Hasta hace poco tiempo, los sedantes que se empleaban en la práctica clínica (principalmente barbitúricos y compuestos relacionados con ellos) no eran, desde el punto de vista farmacológico, distinguibles de los anestésicos generales. Todos estos fármacos con dosis altas, causan inconsciencia y, finalmente la muerte como consecuencia de depresión respiratoria y cardiovascular. El descubrimiento de las BDZs, en 1961, introdujo un nuevo tipo de ansiolíticos, cuya acción difería fundamentalmente de los anestésicos generales. Las BDZs reemplazaron rápidamente a la mayoría de los fármacos ansiolíticos e hipnóticos que se empleaban hasta entonces<sup>78,124</sup>. En la tabla 8 se resumen los tratamientos para los diferentes trastornos de ansiedad.

Tabla 8. Tratamiento de los trastornos de ansiedad<sup>3,38</sup>.

Tipo de trastorno	Tratamiento
Trastorno de adaptación con estado de ánimo ansioso	Breve con benzodiazepinas Un antidepresivo tricíclico en pacientes con síntomas de ansiedad más crónicos o en los que estén contraindicadas las benzodiazepinas
Trastorno de ansiedad general	Una benzodiazepina Un antidepresivo tricíclico Un ansiolítico no benzodiazepínico
Trastorno obsesivo compulsivo	Inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos cuando la depresión es prominente Los agentes neurolépticos raramente son eficaces y deben evitarse El uso de las benzodiazepinas es útil a corto plazo, durante períodos de ansiedad intensa
Trastorno de estrés postraumático	Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO y benzodiazepinas en casos agudos o crónicos Litio, carbamacepina, betabloqueantes y clonidina en casos crónicos
Fobia simple	Es innecesario salvo en el miedo a volar
Fobia social	Betabloqueantes Inhibidores de la MAO Benzodiazepinas

#### 1.4.6.1 Clasificación de los fármacos ansiolíticos

Los principales grupos son<sup>124</sup>:

- Benzodiazepinas (BDZs). Es el grupo más importante en la práctica clínica, se usan para tratar tanto los estados de ansiedad como el insomnio.
- Agonistas de los receptores 5-HT (p. ej., buspirona). Introducidos recientemente en la clínica, son ansiolíticos pero no tienen una actividad sedante apreciable.
- Barbitúricos. Era el grupo más importante hasta hace 20 años, pero actualmente han sido reemplazados por las BDZs. Aunque todavía se prescriben, han quedado totalmente obsoletos como ansiolíticos y sedantes. En la actualidad, el empleo de barbitúricos esta prácticamente confinado a la anestesia y al tratamiento de la epilepsia.

- Agonistas de los adrenoreceptores  $\beta$  (p. ej., propranolol). Se emplean para tratar algunas formas de ansiedad particularmente en aquellas en que los síntomas físicos, tales como sudoración, temblor o taquicardia, resultan muy molestos. La efectividad de estos compuestos depende del bloqueo de las respuesta simpáticas periféricas más que de cualquier efecto central, aunque pueden provocar somnolencia.
- Miscelánea de otros fármacos (p. ej., hidrato de cloral, meprobamato y paraldehído). En la actualidad ya no se recomienda su empleo, sin embargo, el hidrato de cloral y el paraldehído aun se emplean principalmente en hospitales.

#### 1.4.6.1.1 Benzodiazepinas (BDZs)

En 1977, dos grupos de investigación independientes descubrieron sitios ligandos de alta afinidad para el diazepam (una BDZ) en el SNC. La afinidad de las diferentes BDZs por estos sitios ligandos se corresponde con su potencia. Las BDZs se unen a sitios ligandos alostéricos del receptor GABA<sub>A</sub> donde facilitan la transmisión GABAérgica inhibitoria y moduladora. Las BDZs son consideradas sustancias depresoras del SNC, con propiedades ansiolíticas a dosis relativamente bajas y con efectos sedativos-hipnóticos (inductores del sueño) a dosis altas. Aunque se trata de fármacos seguros debido a su escasa toxicidad, su utilización continua puede producir dependencia y conlleva el riesgo de aparición de un fenómeno de rebote (regreso repentino de los síntomas) al suspender el tratamiento<sup>78,124</sup>. La estructura química básica de las BDZs consiste de un anillo bencénico (a) fusionado con un anillo de diazepina de siete miembros (b) (Figura 18).

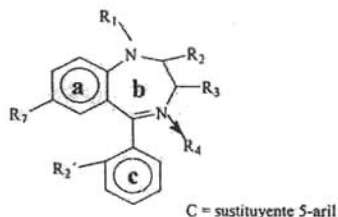


Figura 18. Estructura química base de las benzodiazepinas<sup>63</sup>

Diversos sustituyentes en los anillos han modificado la actividad terapéutica de las BDZs, por lo que existe una gran variedad de ellas, algunas de las cuales presentan mayor o menor efecto ansiolítico y/o relajación muscular o alguna otra combinación de efectos (Figura 19)<sup>63</sup>.

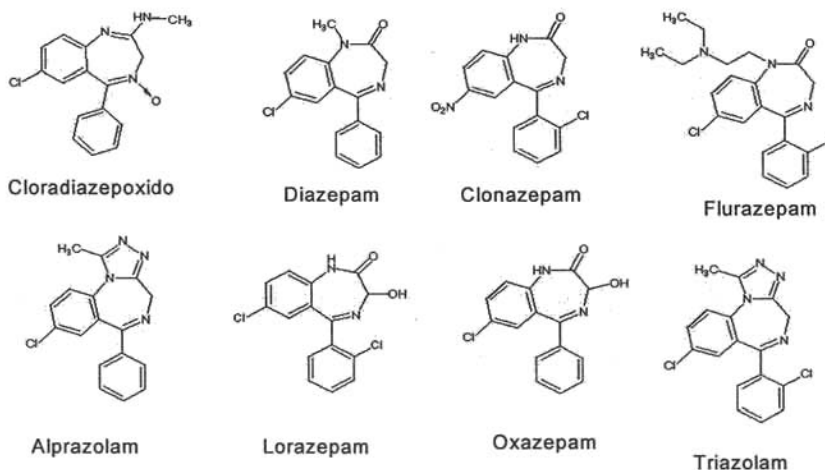


Figura 19. Estructura química de algunas BDZs<sup>136</sup>.

Los efectos más destacados de las BDZs se ejercen sobre el SNC y son<sup>124</sup>:

- Reducción de la ansiedad y de la agresividad
- Sedación e inducción del sueño (hipnosis)
- Reducción del tono muscular y de la coordinación
- Efecto anticonvulsivante

### *Efectos secundarios*

Los principales efectos secundarios son sedación, somnolencia, ataxia, vértigo, confusión y disminución de la capacidad de coordinación motora, particularmente en la habilidades manuales, como puede ser el hecho de conducir<sup>36,120,124</sup>.



Con frecuencia se ha asegurado que estos compuestos interactúan con el alcohol, por lo que a una concentración plasmática baja de una BDZ se puede potenciar el efecto depresor del alcohol. Parece que las BDZs tienen la misma tendencia que otros hipnóticos, como los barbitúricos, a producir dependencia, aunque son fármacos que producen tolerancia con menor probabilidad. La dependencia es importante cuando se usan dosis elevadas durante períodos prolongados. Luego de la suspensión brusca pueden aparecer depresión, insomnio por efecto rebote, nerviosismo, salivación y diarrea. Se ha descrito el síndrome de abstinencia (estados confusionales, manifestaciones psicóticas y convulsiones) luego de la suspensión de dosis elevadas y administradas por largo tiempo<sup>36</sup>.

#### 1.4.6.1.2 Agonistas de la 5-HT como ansiolíticos

Existe un número considerable de pruebas acerca del papel de la 5-HT con relación al control de la ansiedad y la agresividad. La buspirona, una azaspirodecánodiona, es un potente ansiolítico (Figura 20). A diferencia de las BDZs, no tiene propiedades hipnóticas, anticonvulsivantes o relajantes musculares<sup>36</sup>.

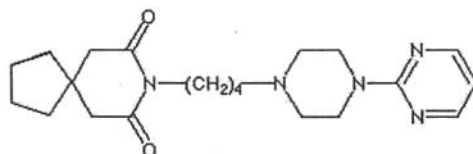


Figura 20. Estructura de la buspirona<sup>136</sup>.

La buspirona tiene una elevada afinidad hacia los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, abundantes en algunas partes del cerebro (p. ej., la región septohipocámpal), y que reciben proyecciones de las neuronas 5-HT del Rafé del cerebro medio. La buspirona también se une a los receptores de dopamina, pero es probable que sus acciones asociadas con la 5-HT sean importantes en relación con la supresión de la ansiedad, dado que compuestos relacionados (p. ej., la ipsapirona, que aún no se ha introducido en la clínica) muestran una afinidad elevada y específica hacia los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. El mecanismo exacto de actuación de estos fármacos ansiolíticos aún no se conoce.

---

Son agonistas en los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y por lo tanto se podría pensar que imitan la hiperactividad de las neuronas 5-HT, mientras que las BDZs conducen a la inhibición de estas neuronas<sup>78,124</sup>.

### *Efectos secundarios*

La buspirona y la ipsapirona producen efectos bastante diferentes a los producidos por las BDZs. No provocan sedación ni incoordinación motora y no se sabe que produzcan la aparición de síntomas cuando finaliza el tratamiento. Los principales efectos secundarios de estos fármacos son náuseas, vértigo, dolor de cabeza y desasosiego. Estos efectos secundarios parecen ser menos problemáticos que los causados por las BDZs<sup>36,124</sup>.

#### **1.4.7 Modelos experimentales**

Para desarrollar fármacos ansiolíticos nuevos, es imprescindible disponer de modelos experimentales con animales que permitan identificar, cuantificar y que proporcionen información sobre la toxicidad que el fármaco pueda provocar en el hombre. Por ejemplo se pueden aprovechar características propias de la especie animal que se está utilizando, como la naturaleza exploratoria de los roedores, o el miedo a las alturas y los espacios abiertos. Algunos de los modelos útiles para evaluar la ansiedad son<sup>34,35,93,122</sup>.

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

---

### 1.5 Medicina herbolaria

El conocimiento y la utilización de las plantas por las sociedades humanas tiene una larga e interesante historia, reconociéndose que desde siempre las plantas satisfacen muy diversas necesidades y una de ellas es la recuperación y el mantenimiento de la salud. El uso de productos naturales con propiedades terapéuticas es tan antiguo como la civilización misma y por mucho tiempo productos de origen mineral, animal y vegetal han sido la mayor fuente de medicamentos<sup>126</sup>, incluso en nuestros días las plantas son una de las más importantes fuentes de medicamentos en todo el mundo<sup>59,123</sup>.

Después de muchos años de uso empírico de preparados vegetales, el aislamiento de alcaloides como la morfina, estricnina y quinina, en los inicios del siglo XIX, marcaron una nueva era en el uso de las plantas medicinales y en el principio de la era moderna de la investigación en Farmacognosia. Posteriormente en la década de los 80s y 90s el interés en la investigación de productos naturales se vio acrecentada, por lo que el consumo de plantas medicinales se duplicó en Europa oriental durante este periodo<sup>59,126</sup>.

Las áreas de mayor investigación que utilizan constituyentes activos de plantas son: tratamiento del cáncer, actividad antimicrobiana, control de enfermedades tropicales, regulación de la fertilidad, inflamación y alergia, inmunomodulación, hepatoprotección y actividad en el SNC<sup>59</sup>.

Actualmente las plantas medicinales son utilizadas básicamente en dos maneras: a) como mezclas complejas de diferentes componentes (infusiones, aceites esenciales, tinturas, y extractos) y b) como principios activos puros y definidos. Los compuestos puros son generalmente utilizados cuando el principio activo exhibe una fuerte actividad específica. Por otro lado, el uso de extractos, tinturas, etc. es apropiado para plantas que presentan actividades farmacológicas más débiles o menos específicas, o si el principio activo de la planta es aún desconocido. Los preparados fitofarmacéuticos son muy populares en países con una fuerte tradición

---

en medicina herbolaria y con disposiciones legales establecidas para el registro de dichas preparaciones como lo son Alemania, Francia y Suiza<sup>59</sup>.

Para la obtención de los principios activos se siguen diferentes estrategias dentro de las cuales la selección adecuada de la planta es fundamental, esta selección puede hacerse tomando en cuenta el uso tradicional de la planta, el contenido químico, su toxicidad, selección aleatoria, o la combinación de varios criterios. De hecho se reconocen al menos tres formas: el randomizado, el quimiotaxonómico y el etnofarmacológico. El método más común es la observación cuidadosa del uso de recursos naturales en la medicina tradicional de varias culturas<sup>126</sup>. Sin embargo el proceso que lleva de la planta al componente activo puro es muy largo y requiere la colaboración multidisciplinaria de: botánicos, farmacólogos, químicos y toxicólogos, y en dicho proceso se involucran los siguientes pasos<sup>59</sup>:

1. Recolección e identificación botánica del material vegetal
2. Preparación de los diferentes extractos y análisis preliminar cromatográfico.
3. Estudios biológicos y farmacológicos de los extractos .
4. Numerosas separaciones cromatográficas consecutivas, donde cada fracción es sometida a bioensayos para determinar la actividad de cada fracción .
5. Verificación de la pureza de cada compuesto aislado
6. Elucidación de la estructura por métodos químicos y fisicoquímicos .
7. Síntesis parcial o total
8. Preparación de análogos para el establecimiento de la relación estructura-actividad.
9. Pruebas farmacológicas y toxicológicas.

### 1.5.1 Bioensayos en la Medicina Herbolaria

Los diferentes modelos utilizados para las pruebas biológicas, ya sean estudios farmacológicos y toxicológicos, pueden clasificarse en pruebas *in vivo*, *in vitro* e *in situ* realizadas a nivel molecular, celular, tisular, de sistemas o modelos de la enfermedad en animales íntegros con métodos invasivos o no invasivos. Las pruebas

---

*in vivo*, son las menos deseables, desde el punto de vista del experimentador, pero a través de los años no se han encontrado sustitutos de dichos modelos en los casos en los que la observación del efecto requiere del animal entero<sup>59</sup>.

### 1.6 La herbolaria en México

La herbolaria, como se conoce a la práctica terapéutica que utiliza plantas medicinales, continúa vigente y tiene gran arraigo en nuestro país. Las plantas medicinales aún constituyen el recurso más conocido y accesible para grandes núcleos de la población mexicana. La Organización Mundial de la Salud reconoce el valor de esta práctica terapéutica y le otorga gran importancia en los esquemas o sistemas públicos para la salud. La extraordinaria riqueza florística (26 500 especies de las cuales aproximadamente 9 500 son endémicas), ubica a México en el cuarto lugar mundial<sup>39</sup>.

La riqueza florística de México, la abundancia y diversidad de su flora medicinal, fueron reconocidas desde la época precortesiana. Durante las jornadas mismas de la conquista, los españoles se percataron de la presencia y eficacia de la medicina nativa, y pronto se inició esa mirada sesgada que ha privilegiado la atención hacia el recurso, colocando en un segundo plano todo el aparato conceptual que articulaba el uso de los remedios, predominantemente vegetales, en las culturas mesoamericanas. Las plantas medicinales de México fueron pronto objeto de comercio hacia Europa, y han motivado desde entonces numerosas investigaciones en varias de sus facetas. Sin embargo su aplicación empírica ya llevaba implícita desde antes de la conquista un profundo saber, resultado de una investigación sistemática desde la perspectiva de las ciencias autóctonas hoy desdibujadas<sup>39</sup>.

La herbolaria indígena mexicana se considera una de las más ricas del mundo. En la época en la que en Europa se conocían solo 200 especies medicinales y 365 en China, en México se tenía ya un acervo de 1 500 plantas conocidas con actividad medicinal, las cuales se encuentran registradas en el Códice de la Cruz-Badiano (*Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis*, de 1552), que fue dictado en náhuatl por el médico indígena Martín de la Cruz, traducido al latín por Juan Badiano e ilustrado

---

con dibujos de las plantas en un estilo típicamente indígena, y en los escritos del protomédico Francisco Hernández, quien fue enviado por el Rey de España para estudiar la eficacia de la herbolaria médica de la Nueva-España<sup>74,103</sup>. Dentro de dichos documentos se encuentran varias plantas que ya cuentan con una clasificación botánica y otras tantas que aún no han sido clasificadas. Estos conocimientos empíricos han sido transmitidos durante siglos por los indígenas, que integran 56 grupos étnicos y que continúan siendo los depositarios de este legado. El rescate y la validación de estos conocimientos y recursos biológicos son recientes, pues datan apenas de hace 25 años, este rescate científico de la flora médica nacional se retoma con vigor en 1889 cuando se crea el Instituto Médico Nacional el cual era una institución multidisciplinaria dedicada al estudio de plantas, medicinales y psicoactivas<sup>39</sup>.

Actualmente se han registrado en México alrededor de 4 000 especies con atributos medicinales (15% de la flora total). Este número coincide con lo informado en varias regiones del mundo por especialistas en la materia, quienes consideran que una de cada siete especies posee alguna propiedad curativa. Sin embargo, se calcula que en México, y en todo el mundo, la validación química farmacológica y biomédica sólo se ha llevado a cabo en 5% de estas especies.

### 1.6.1 Familia Magnoliaceae

Las plantas que corresponden a la familia Magnoliaceae son árboles y arbustos caducifolios o perennifolios (siempre verdes) de 8 a 15 metros de altura, de tallo poco agrietado con vistoso follaje, poseen hojas alternas o a veces agrupadas en falsos verticilos, simples, enteras, con estipulas anchas que al caer dejan una cicatriz que rodea los nudos. Florece de mayo a junio, sus flores, generalmente grandes y vistosas, son solitarias, terminales o axiales, hermafroditas, pedunculadas; su fruto tiene forma de piña<sup>24</sup>.

En esta familia se agrupan 12 géneros y alrededor de 200 especies originarias en su mayoría de las regiones templadas del Hemisferio Norte, extendiéndose hasta las zonas tropicales de Asia y América, alcanzando el este de Brasil<sup>70</sup>. Algunas

---

especies producen maderas valiosas, otras tienen propiedades medicinales y muchas otras se cultivan con fines ornamentales por la belleza de sus flores<sup>7,24,70</sup>. Diferentes géneros de la familia Magnoliaceae han sido ampliamente utilizados en la medicina tradicional para el tratamiento de diferentes padecimientos; específicamente, el género *Magnolia* se ha empleado en el tratamiento de dolores de corazón, como analgésico, antibacteriano y para el tratamiento de los “nervios”. Las partes usadas en la medicina tradicional son las hojas, semillas, flores y corteza<sup>70</sup>. En México, varias especies del género *Magnolia* y *Talauma* son originarias de los estados de Michoacán, Puebla, Tlaxcala y Veracruz; entre estas especies se encuentran *Magnolia dealbata*, *Magnolia grandiflora*, *Magnolia schiedeana* y *Talauma mexicana*<sup>70</sup>.

#### 1.6.1.1 *Magnolia dealbata* Zucc.

Es una especie que estaba considerada en peligro de extinción debido a la alteración de su hábitat por la apertura de caminos para el ganado y la agricultura hasta su redescubrimiento<sup>57</sup>. Es endémica de México y su distribución está limitada a seis poblados boscosos, esencialmente en el centro y sur del país considerando 1400 y 2000 m.s.n.m.<sup>66</sup> Cada poblado consta de seis a diez árboles aislados con excepción de Veracruz el cual posee cerca de 80 árboles adultos individuales<sup>56</sup>. *M. dealbata* Zucc. es apreciada por su uso ornamental pero su corteza y especialmente las flores son usadas en la medicina tradicional .

##### 1.6.1.1.1 Usos medicinales

En la medicina tradicional se ha empleado principalmente el extracto de las flores para el tratamiento de la ansiedad y el nerviosismo, también han sido empleadas para aliviar palpitaciones cardíacas y otras manifestaciones cardiovasculares<sup>57</sup>.

### 1.6.1.1.2 Descripción botánica

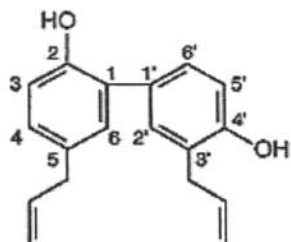
*Magnolia dealbata* Zucc. es un árbol de hojas caducifolias que mide 25 m de alto, con grandes flores blancas con un diámetro de 20 hasta 80 cm largo<sup>56</sup>.



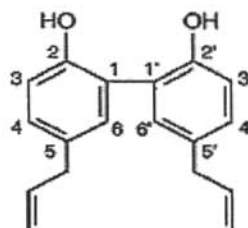
### 1.6.1.1.3 Fitoquímica

La mayoría de los estudios fitoquímicos reportados en torno al género *Magnolia*, han sido realizados en torno a la especie *Magnolia officinalis*. *M. officinalis* es rica en dos compuestos bifenólicos: magnolol y honokiol (isómeros), de los cuales se ha reportado en diferentes estudios que son los compuestos responsables del efecto ansiolítico del extracto de la planta. El contenido de magnolol en *Magnolia officinalis* se encuentra generalmente en un rango de 2-10%, mientras que el honokiol se encuentra en 1-5 %<sup>125,135</sup>.





(3',5'-di-2-propenil-1-1'-bifenil-2,4'-diol)

**Honokiol**

(5,5'-di-2-propenil-1,1'-bifenil-2,2'-diol)

**Magnolol**

*Magnolia officinalis* también contiene en bajo porcentaje (alrededor del 1%) un aceite esencial llamado eudesmol, el cual es clasificado como un triterpeno, el cual proporciona beneficios como antioxidante. Los compuestos bifenólicos y el eudesmol son los principales constituyentes activos, responsables de los efectos farmacológicos del extracto. Las flores contienen principalmente monoterpenos y sesquiterpenos aromáticos a los cuales se atribuyen efectos descongestionantes<sup>125,135</sup>.

*Magnolia officinalis* también contiene pequeñas cantidades de alcaloides, como: magnoflorina, magnocurarina y salicifolina, también contiene bencilisoquinolinas. Los alcaloides pueden conferir algunos efectos antiespasmódicos, ya que las decocciones de esta planta en altas dosis alivian los espasmos bronquiales e intestinales. La magnocurarina es un potente relajante muscular.

***Honokiol***

En diferentes estudios realizados se ha observado que el honokiol produce diferentes efectos biológicos entre los cuales se encuentran<sup>9,61,104,140</sup>:

- Actividad antimicrobiana y antifúngica
- Analgésico
- Ansiolítico

- Antiarrítmico
- Antineoplásico
- Antioxidante
- Inductor de la apoptosis
- Inhibición de la peroxidación de lípidos en la mitocondrias
- Inhibición de la síntesis de leucotrienos
- Protector contra crisis epilépticas

### *Magnolol*

En los estudios realizados se ha observado que el magnolol produce efectos biológicos como<sup>9,61,104,139,140,141</sup>:

- Actividad antifúngica y antiviral
- Antialérgico
- Antiasmático
- Antiespasmódico
- Antiinflamatorio
- Ansiolítico
- Inductor de la apoptosis en células cancerígenas
- Inhibidor de la proliferación de células tumorales
- Neuroprotector

---

---

## 2. Planteamiento del Problema

En los últimos años la investigación de los efectos celulares y bioquímicos producidos por los fármacos que actúan a nivel del SNC ha progresado rápidamente, pero el abismo entre la descripción de la acción farmacológica a nivel funcional y de comportamiento es, para la mayor parte, muy grande. De acuerdo a los datos difundidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las plantas medicinales siguen siendo la principal fuente de medicación para el cuidado general de la salud de la mayoría de la población mundial (el 80%). Este fenómeno se refleja también en la medicina moderna actual, en la que se utilizan cerca de 121 entidades químicas de origen natural, derivadas todas de 95 plantas diferentes y de las cuales, aproximadamente el 60% son de origen tradicional latinoamericano. Del conjunto de plantas que están siendo más utilizadas a nivel mundial, sobresalen aquellas cuyas propiedades curativas se aplican a enfermedades neurológicas, especialmente de tipo degenerativo, reconociéndose a la ansiedad, la depresión, la epilepsia y el dolor como las que más aquejan a la población .

De 1930 a 1970 se produjo una drástica disminución en el uso de sustancias naturales con propiedades medicinales. Esto fue provocado por la producción, a gran escala, de productos sintéticos con características similares o aparentemente de mayor eficacia curativa. Sin embargo, al presentarse un resurgimiento de enfermedades que se creían erradicadas (malaria, parasitosis diversas, tuberculosis, etc.), así como la creciente incidencia de cáncer y la aparición del mortal SIDA, se ha considerado necesario y urgente intensificar la búsqueda de nuevas sustancias particularmente en las plantas de las que se tienen pruebas de sus virtudes medicinales. Los compuestos puros son generalmente utilizados cuando el principio activo exhibe una fuerte actividad farmacológica específica. Sin embargo, el uso de extractos, tinturas, infusiones, decocciones, etc. es considerado apropiado para plantas que presentan actividades farmacológicas, algunas veces menos específicas, pero que manifiestan gran eficacia y poco riesgo de toxicidad y que son altamente aceptadas no solo por la población de bajos recursos económicos y poca posibilidad de acceso a centros de salud, sino por la

población en general. Sin embargo, pocos son los estudios farmacológicos que avalen que efectivamente el uso que se les da a algunas plantas es el adecuado y no representa riesgos para la salud del usuario. De tal manera que resulta imperante el ejercicio de la investigación básica en la búsqueda de comprobar la efectividad del uso de las plantas medicinales, su posible toxicidad y de ser posible el aislamiento de principios activos que refuercen al arsenal farmacológico actual.

En México, existen diferentes especies de la familia *Magnoliaceae*, una de ellas es la especie *Magnolia dealbata* Zucc. La información etnofarmacológica en torno a esta familia de plantas refiere diferentes usos en la medicina tradicional tales como antimicrobiano, antiinflamatorio, analgésico, antioxidante, ansiolítico y anticonvulsivo. Sin embargo, en el caso de la especie *Magnolia dealbata* Zucc. no se han realizado estudios que le comprueben ninguna actividad farmacológica. En la revisión bibliográfica realizada sobre plantas medicinales, se localizaron varios trabajos en los que se describe, que los extractos de *Magnolia officinalis* y *Magnolia grandiflora*, entre otras, presentaron efectos ansiolítico y anticonvulsivo respectivamente.

En el presente trabajo de tesis se propone comprobar que *Magnolia dealbata* Zucc. como miembro de la misma familia botánica, presenta actividad farmacológica sobre el SNC, de manera que se compruebe que el uso que se le da en la medicina tradicional es adecuado, caracterizando sus propiedades neurofarmacológicas y las dosis a las cuales se presenta dicha actividad en modelos experimentales, así como aquéllas, que de existir, produzcan efecto letal ( $DL_{50}$ ) para que de esta manera se establezca el margen de seguridad en su uso.

### **3. HIPÓTESIS**

Si el extracto etanólico de las hojas de *Magnolia dealbata* Zucc. posee propiedades como depresor del Sistema Nervioso Central entonces produce efecto ansiolítico y/o anticonvulsivo

#### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Evidenciar los efectos farmacológicos del extracto etanólico de las hojas de *Magnolia dealbata* Zucc. en el SNC utilizando modelos experimentales de potenciación de la hipnosis inducida con un barbitúrico, ansiedad e inducción de crisis convulsivas con pentilentetrazol.

#### 4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Estudiar el efecto del extracto de *Magnolia dealbata* Zucc. en un modelo de potenciación de la sedación e hipnosis.
- Determinar el efecto del extracto de *Magnolia dealbata* Zucc. en tres modelos experimentales de ansiedad (modelo de exploración en el cilindro, modelo del tablero con orificios y cruz elevada).
- Analizar el efecto del extracto de *Magnolia dealbata* Zucc. en las crisis convulsivas inducidas con pentilentetrazol.
- Evaluación y comparación de los efectos ansiolíticos y anticonvulsivos de los respectivos fármacos de referencia: buspirona, diazepam, carbamacepina, honokiol y magnolol.
- Determinar la dosis letal ( $DL_{50}$ ) producida por la administración vía intraperitoneal y esofágica del extracto de *Magnolia dealbata* Zucc.

---

---

## 5.1 MATERIAL

### 5.1.1 Equipo

- Evaporador rotatorio (Büchi RE 111)
- Balanza analítica (Sartorius BL 2105)
- Balanza para el pesado de animales (Ohaus triple beam 700 / 800 series)
- Cronómetros (Diagger)
- Cajas de acrílico ( 20 x 30 x 15 cm)
- Cajas de acrílico (22 x 40 x 20 cm)
- Cilindros de vidrio ( 20 x 13 x 0.5 cm)
- Cruz elevada (brazos de 30 x 5 x 15 cm, elevados a 50 cm del suelo)
- Tablero con orificios (24.5 x 12 x 30 cm, con 72 orificios de 1.4 cm de diámetro)
- Jeringas y agujas de diferentes calibres (Terumo)
- Sondas metálicas

### 5.1.2 Reactivos

- Extracto etanólico de las hojas de *Magnolia dealbata* Zucc.
- Pentobarbital sódico 42 mg/Kg (Sedal Vet<sup>R</sup>)
- Diazepam (Valium<sup>R</sup> Roche)
- Carbamacepina (Sigma)
- Buspirona (Sigma)
- Pentilentetrazol 80 mg/Kg (Sigma)
- Cloruro de sodio (Merck)
- Polietilenglicol 200 (Merck)
- Honokiol (Nakalai Tesque, Inc. Kyoto, Japón)
- Magnolol (Nakalai Tesque, Inc. Kyoto, Japón)
- Etanol (J.T. Baker)

---

---

### 5.1.3 Material biológico

#### 5.1.3.1 Animales

Ratones machos de la cepa Taconic (SW) (25-30 g de peso corporal) mantenidos a temperatura controlada de  $25^{\circ} \pm 2^{\circ}$  C con ciclo de luz/oscuridad de 12 h con libre acceso a alimento y agua (*ad libitum*). Los experimentos se realizaron siguiendo las especificaciones emitidas por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

#### 5.1.4 Material vegetal

Las hojas de *Magnolia dealbata* Zucc. se colectaron en Jalapa, Veracruz a finales de abril de 2004, debido a que es la época de floración de la planta, requisito necesario para su completa identificación botánica. La identificación de la planta fue realizada por el Dr. Martín Mata y un espécimen fue depositado en el Jardín Botánico Francisco Javier Clavijero en Veracruz con el número de registro 12520 para futuras referencias.

## 5.2 MÉTODOS

### 5.2.1 Obtención del extracto

Las hojas de *Magnolia dealbata* Zucc. fueron desecadas al aire libre y se cortaron en fragmentos pequeños. Para obtener el extracto se colocaron 200 g de las hojas desecadas a reflujo con 500 mL de etanol absoluto durante 6 horas. El extracto fue concentrado en un evaporador rotatorio a presión reducida hasta sequedad obteniendo un rendimiento de 20.8 % (41.6 g).



---

### 5.2.2 Preparación del extracto y los fármacos

El extracto crudo libre del disolvente se resuspendió con propilenglicol al 0.2% en solución salina (s.s. al 0.9 %). Los fármacos de prueba y/o referencia tales como: pentilentetrazol (PTZ, 80 mg/Kg, i.p.); pentobarbital sódico (PS, 42 mg/Kg, i.p.), diazepam, buspirona y carbamacepina se diluyeron con solución salina 0.9% para obtener las concentraciones adecuadas. Los preparados se utilizaron de reciente elaboración. El vehículo consistió de polietilenglicol al 0.2% en solución salina (s.s.) Los tratamientos con extracto se administraron por vía esofágica (p.o.) y los fármacos de referencia por vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen de 0.1 mL/10 g de peso corporal.

### 5.2.3 Grupos experimentales

Los ratones se manipularon por al menos tres días antes de realizar las evaluaciones neurofarmacológicas. Los animales se colocaron en grupos al azar sin reemplazo con una  $n \geq 6$  ratones. Treinta minutos después de la administración del extracto etanólico en dosis de 30, 100 y 300 mg/Kg se evaluó su efecto en las pruebas de actividad exploratoria y actividad ansiolítica, potenciación de la hipnosis producida por PS y en las convulsiones inducidas con PTZ. La administración de los fármacos de referencia diazepam, buspirona y carbamacepina se realizó 30 minutos antes de las pruebas correspondientes<sup>60</sup>. Mientras que en el caso del magnolol y el honokiol la administración se realizó 3 horas antes de realizar las pruebas correspondientes, debido a que es el tiempo en el cual se han observado sus efectos<sup>86</sup>. En el caso del tratamiento subcrónico con el extracto de *M. dealbata* Zucc. los ratones fueron administrados con las mismas dosis durante un periodo de 7 días, de acuerdo a lo reportado en otro estudio<sup>104</sup>.

#### 5.2.4 Actividad ambulatoria

La prueba consistió en colocar individualmente a los ratones en una caja de acrílico con 12 divisiones (cuadros de 10 x 10 cm) y registrar el número de cuadros explorados por cada ratón durante 2 min.

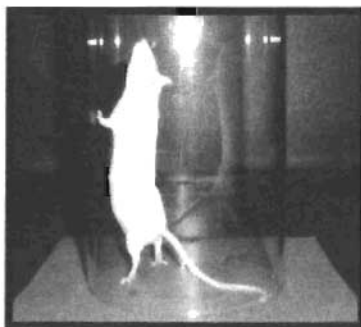
#### 5.2.5 Potenciación de la hipnosis

Los ratones recibieron una dosis de 42 mg/Kg de PS y enseguida se observaron para registrar la latencia a la incoordinación motora (fase de sedación) y a la pérdida del reflejo de enderezamiento (fase de hipnosis), así como el tiempo en que recuperaron el reflejo de enderezamiento para determinar la duración de la hipnosis, de acuerdo a lo descrito por González-Trujano et al., en 1998<sup>52</sup>.

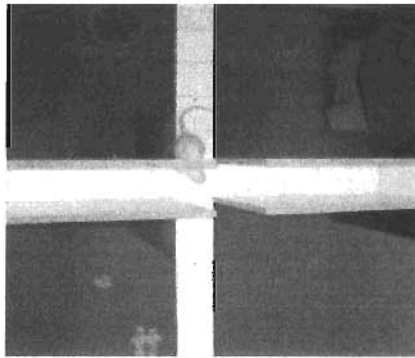
#### 5.2.6 Efecto ansiolítico

Para evaluar el efecto ansiolítico se utilizaron tres modelos experimentales.

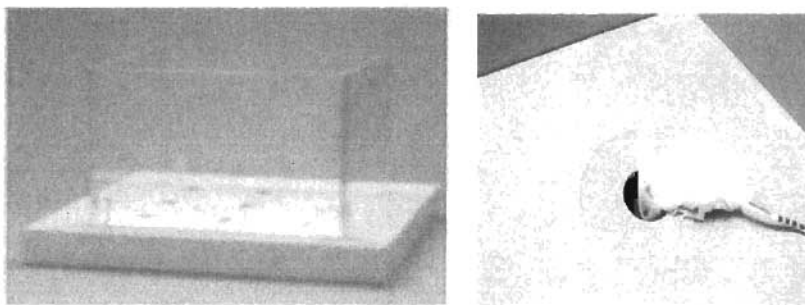
1. *El modelo de exploración en cilindro* descrito por Hiller y Zetler en 1996<sup>67</sup>, consistió en colocar a cada ratón individualmente dentro de un cilindro de vidrio (20 cm de altura x 13 cm de diámetro x 5 mm de grosor) e inmediatamente contar las incorporaciones de los ratones realizadas sobre sus extremidades posteriores apoyando firmemente las extremidades anteriores en la pared del cilindro durante 5 min.



2. *El modelo plus-maze (cruz elevada)* descrito por Lister en 1987<sup>93</sup>, es usado como modelo de ansiedad en ratones y combina la exploración con la aversión a permanecer en espacios abiertos. Consiste en someter al ratón a una cruz elevada con dos brazos abiertos de 30 centímetros de largo x 5 centímetros de ancho y dos brazos cerrados de 30 centímetros de largo x 5 centímetros de ancho x 15 centímetros de altura, elevados a 50 centímetros del suelo, los brazos se extienden a partir de una plataforma central de 5 x 5 centímetros. En estado de ansiedad los ratones prefieren permanecer durante mayor tiempo en lugares ocultos. Se evalúa el tiempo que los ratones permanecen explorando los brazos abiertos durante 5 minutos.



3. *El modelo del tablero con orificios (hole board)*. Se utilizó un modelo modificado de aquel descrito por Clark en 1997<sup>30</sup>, el cual consiste en una caja con un piso en el cual se encuentran orificios distribuidos uniformemente. En este modelo la ansiedad en los ratones se induce al someterlos al aislamiento dentro de dicha caja cuyo piso perforado incita a los ratones a averiguar la posibilidad de entrar por alguno de los orificios introduciendo profundamente su cabeza en el interior de los mismos. Se evalúa el número de veces que los ratones introducen su cabeza en los orificios durante 3 minutos.



### 5.2.7 Efecto anticonvulsivo

Las crisis convulsivas se indujeron con PTZ, un antagonista GABAérgico no específico. La prueba consistió en inyectar el PTZ e inmediatamente registrar la latencia a la primer crisis mioclónica (mioclonus), considerada como el primer movimiento aislado de la cabeza ó extremidades anteriores; la latencia a la primer crisis clónico-tónica (clonus) caracterizada por el primer movimiento de las cuatro extremidades con perdida de la postura, y la latencia a la presencia de crisis tónica evaluada como la contracción sostenida de todo el cuerpo; así como el porcentaje (%) de muerte. Estos parámetros se registraron durante 30 min después de la administración del PTZ.

### 5.2.8 Evaluación de la Toxicidad Aguda ( $DL_{50}$ )

La dosis letal 50 ( $DL_{50}$ ) se determinó utilizando las vías intraperitoneal y esofágica siguiendo el método descrito por Lorke<sup>96</sup>. Este método consistió en administrar dosis crecientes del extracto etanólico de las hojas de *M. dealbata* Zucc. hasta encontrar la dosis a la cual se produce muerte en los ratones (toxicidad aguda). El método consta de dos etapas: en la etapa inicial se administraron dosis de 10, 100 y 1000 mg/Kg para determinar el rango de dosis en el cual se produce toxicidad aguda. La tabla 9 muestra las dosis a utilizar para la determinación de la  $DL_{50}$ . Si en este primer rango de dosis no se observa toxicidad se continúa con la segunda etapa en la que se utilizó un rango de

dosis mayor (1600 a 5000 mg/Kg). En cada nivel de dosis se utilizaron 3 animales y la determinación se realizó durante 14 días en los que se registró el peso de cada ratón y al final se efectuó una revisión macroscópica de los órganos internos previa dislocación cervical. La  $DL_{50}$  se determinó calculando la media aritmética de las dosis en las cuales se produce el 0% y 100% de mortalidad. La  $DL_{50}$  para los resultados que no coincidieron con los señalados en la tabla se calculó utilizando la media geométrica de las dosis de acuerdo a lo sugerido por Lorke<sup>96</sup>.

TABLA 9. Determinación de la dosis letal 50 ( $DL_{50}$ )<sup>96</sup>

Dosis evaluadas en la primera etapa (mg/Kg)			Dosis evaluadas en la segunda etapa (mg/Kg)			
10	100	1000				
0/3*	0/3	0/3		1600	2900	5000
0/3	0/3	1/3	600	1000**	1600	2900
0/3	0/3	2/3	200	400	800	1600
0/3	0/3	3/3	140	225	370	600
0/3	1/3	3/3	50	400**	200	400
0/3	2/3	3/3	20	40	80	160
0/3	3/3	3/3	15	25	40	60
1/3	3/3	3/3	5	10**	20	40
2/3	3/3	3/3	2	4	8	16
3/3	3/3	3/3	1	2	4	8

\* Número de animales que murieron/ Número de animales usados.

\*\* Resultados de la primera etapa tomados sobre estas dosis.

### 5.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante análisis de varianza (ANADEVA) seguido de la prueba t de Dunnett en la comparación contra el control para un nivel de significancia  $P < 0.05$  o Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn para un nivel de significancia  $P < 0.05$ , utilizando el programa de computo Sigma Stat<sup>133</sup>.

---

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Potenciación de la hipnosis inducida por pentobarbital sódico

El extracto de *M. dealbata* Zucc. no indujo por sí mismo hipnosis o sedación, sin embargo sí potenció de manera significativa y dosis dependiente la duración del efecto hipnótico inducido con el sedante-hipnótico pentobarbital sódico (figura 21).

### 6.2 Efecto ansiolítico

En la figura 22 se observa que el tratamiento agudo con el extracto de *M. dealbata* Zucc. redujo de manera dosis-dependiente la ansiedad de los ratones inducida en los tres modelos experimentales utilizados, siendo significativa en las dosis de 100 mg/Kg y 300 mg/Kg. Este efecto se comparó con la actividad ansiolítica de los fármacos de referencia buspirona y diazepam, los cuales redujeron la conducta ansiosa de los ratones en forma dosis-dependiente y significativa, aunque de manera diferencial en los distintos modelos experimentales (figura 23 y 24). Como se observa en las dosis evaluadas, el extracto fue menos potente que los fármacos de referencia para inducir el efecto ansiolítico.

En la evaluación del efecto ansiolítico después del tratamiento subcrónico (figura 25) con el extracto de *M. dealbata* Zucc., se observa una disminución dosis-dependiente de la ansiedad inducida con los tres modelos experimentales descritos. En el modelo del tablero con orificios la disminución en el número de exploraciones del ratón fue significativa a partir de la dosis de 100 mg/Kg (figura 25-B).

En la figura 26 se observa el efecto ansiolítico producido por el tratamiento con magnolol y honokiol, ambos compuestos disminuyen de manera significativa y dosis-dependiente de la ansiedad de los ratones inducida con los tres modelos experimentales descritos.

---

---

### 6.3 Efecto anticonvulsivo

En la figura 27 se muestra el retardo significativo y dosis-dependiente inducido por la dosis aguda de 300 mg/Kg del extracto en la presencia del mioclonus y crisis generalizadas inducidas con PTZ en comparación con el control. Además, el extracto inhibió la manifestación de las crisis tónicas y redujo la mortalidad inducidas por el agente convulsivante en contraste con el grupo control en el que se presentó el 100% de mortalidad.

Para contrastar el efecto anticonvulsivo producido por el extracto de *M. dealbata* Zucc. se emplearon los fármacos de referencia diazepam y carbamacepina. La administración de diazepam retardó e inhibió de manera significativa y dosis-dependiente la manifestación de mioclonus, crisis generalizadas y crisis tónicas de manera total en la dosis de 1 mg/Kg, reduciendo la mortalidad en comparación con el grupo control (figura 28). Por otro lado, la administración de la carbamacepina retardó de manera significativa la manifestación de crisis generalizadas y crisis tónicas (figura 29).

En el tratamiento subcrónico con el extracto de *M. dealbata* Zucc. (figura 30) se observó el retardo significativo inducido por la dosis de 100 mg/Kg del extracto en la presencia del mioclonus inducido con PTZ en comparación con el control. Además, el extracto retardó de manera significativa y dosis dependiente la manifestación de las crisis tónicas y redujo la mortalidad inducida por el agente convulsivante en contraste con el grupo control.

En la figura 31 se muestra el efecto anticonvulsivo inducido por el tratamiento agudo con magnolol y honokiol, se observa que ambos compuestos retardaron significativamente la manifestación de crisis tónicas en comparación con el control.

#### 6.4 Evaluación de la toxicidad aguda (DL<sub>50</sub>)

En el estudio de toxicidad aguda se observó que a dosis mayores a 1000 mg/Kg empleando la vía de administración i.p. se produce un déficit neurológico (por ejemplo reducción de la actividad motora). Adicionalmente, a pesar de ello, no se observó ningún daño macroscópico o pérdida de peso después de 14 días de la administración aguda del extracto de *M. dealbata* Zucc., se observó el 100% de mortalidad a la dosis de 1000 mg/Kg administrada por vía i.p. y por encima de 2900 mg/Kg por vía p.o. La DL<sub>50</sub> estimada por el método de Lorke fueron de 770 mg/Kg i.p. y 2150 mg/Kg p.o. (Tabla 34 y 35)



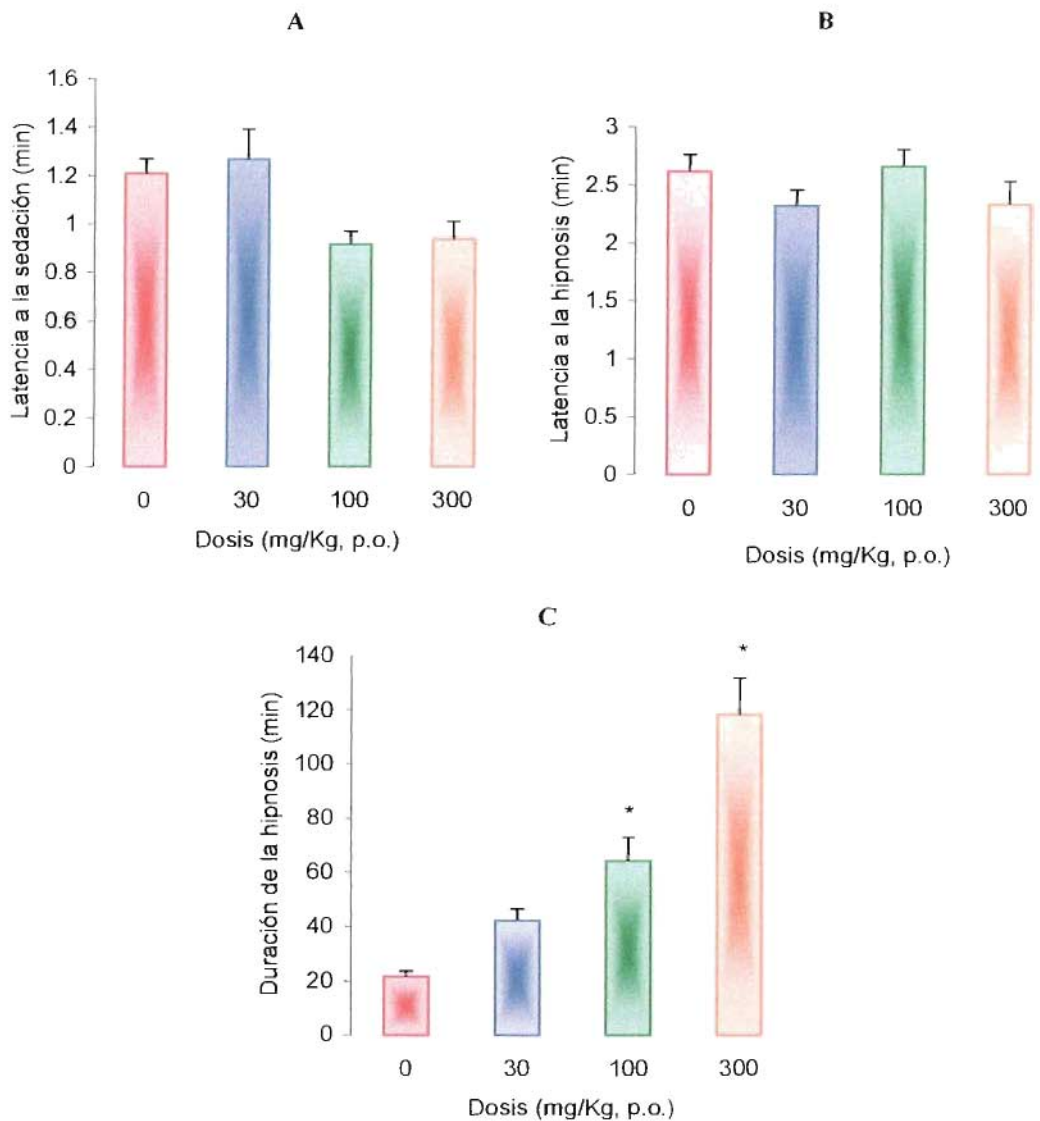


Figura 21. Evaluación del efecto sedante-hipnótico del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración aguda, en la latencia a la sedación (A), a la hipnosis (B) y en la duración de la hipnosis (C) inducidas con pentobarbital sódico (42 mg/Kg, i.p.) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \geq 6$ . \* $p < 0.05$ , ANADEVIA seguida de la prueba t de Dunnett.

Tabla 10. ANADEVAs para el efecto del extracto de *M. dealbata* Zucc. sobre la duración de la hipnosis inducida con PS.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	3	30950.153	10316.718		
Residual	20	8109.198	405.460	25.444	3.10
Total	23	39059.351			

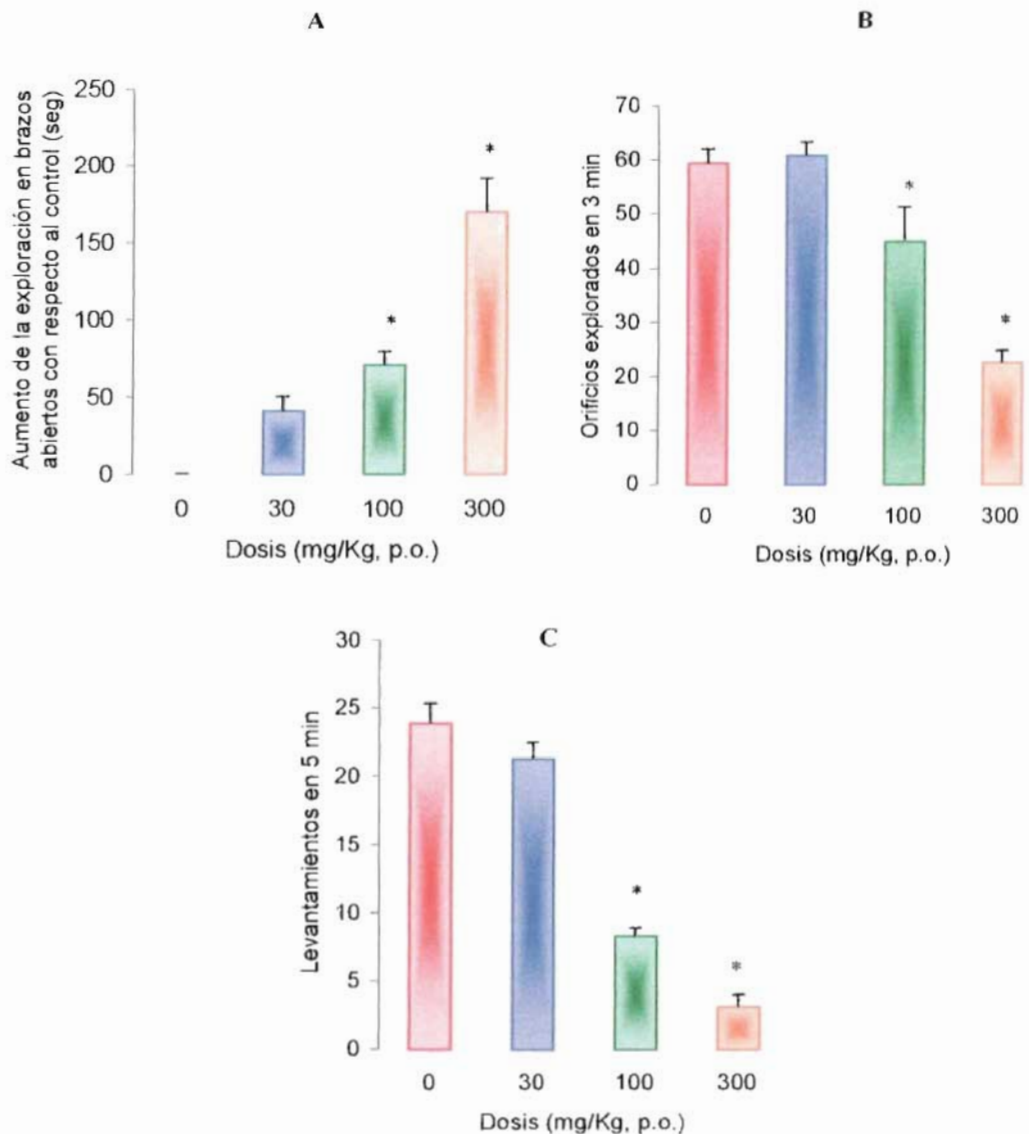


Figura 22. Evaluación del efecto ansiolítico del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración aguda, en el modelo de cruz elevada (A), en el modelo del tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \geq 6$ . \*  $p < 0.05$ , ANADEVa seguida de la prueba t de Dunnett.

Tabla 11. ANADEVAs para el efecto ansiolítico del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración aguda, en el modelo de cruz elevada.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	3	94845.458	31615.153		
Residual	20	18108.167	905.408	34.918	3.10
Total	23	112953.625			

Tabla 12. ANADEVAs para el efecto ansiolítico del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración aguda, en el modelo del tablero con orificios.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	3	5927.804	1975.935		
Residual	22	1804.042	82.002	24.096	3.05
Total	25	7731.846			

Tabla 13. ANADEVAs para el efecto ansiolítico del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración aguda, en el modelo del cilindro

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	3	2285.066	761.689		
Residual	30	379.317	60.242	12.644	2.92
Total	33	2664.382			

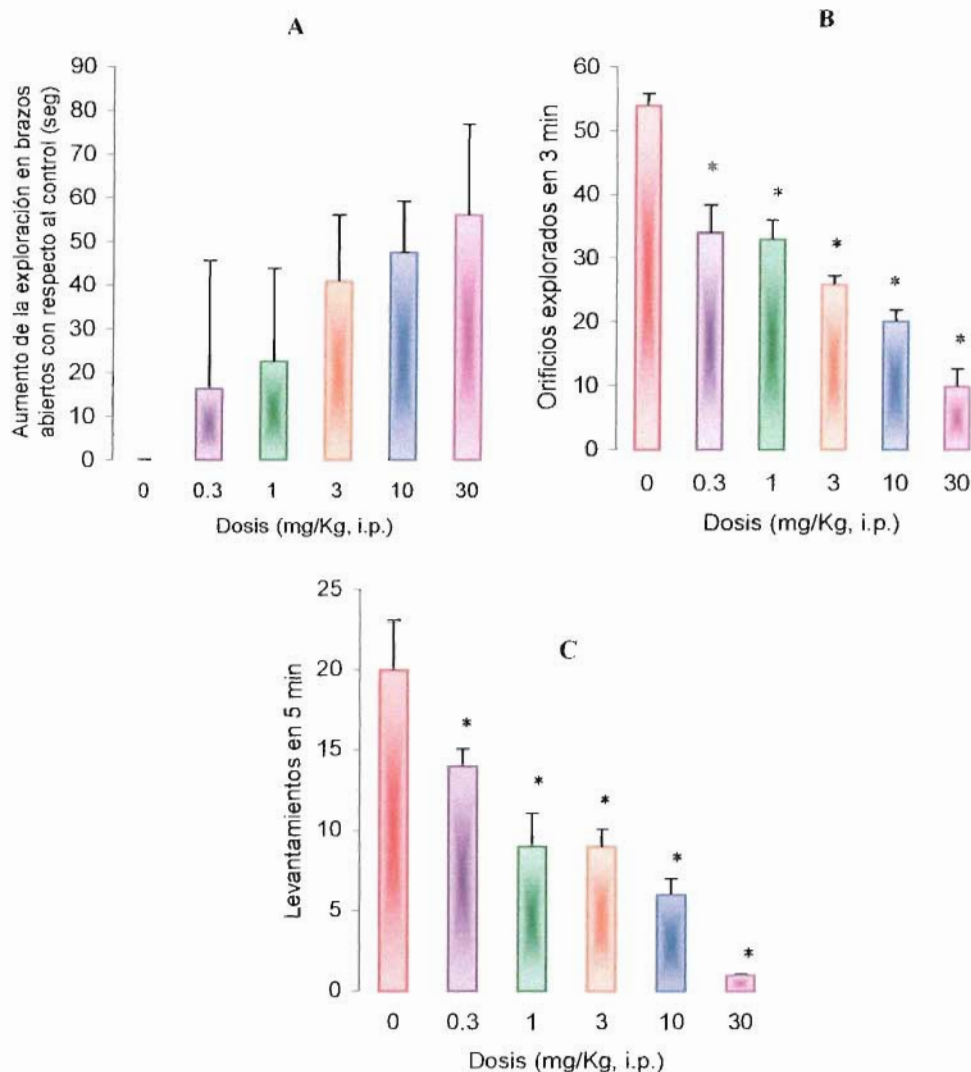


Figura 23. Evaluación del efecto ansiolítico de la buspirona en el modelo de cruz elevada (A), en el modelo del tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \geq 6$ . \*  $p < 0.05$ , ANADEVVA seguida de la prueba t de Dunnett.

Tabla 14. ANADEVa para el efecto ansiolítico de la buspirona en el modelo del tablero con orificios.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	5	13055.881	2611.176		
Residual	45	2471.452	54.921	47.544	2.45
Total	50	15527.333			

Tabla 15. ANADEVa para el efecto ansiolítico de la buspirona en el modelo del cilindro.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	5	1600.868	320.174		
Residual	33	690.722	20.931	15.297	2.53
Total	38	2291.590			

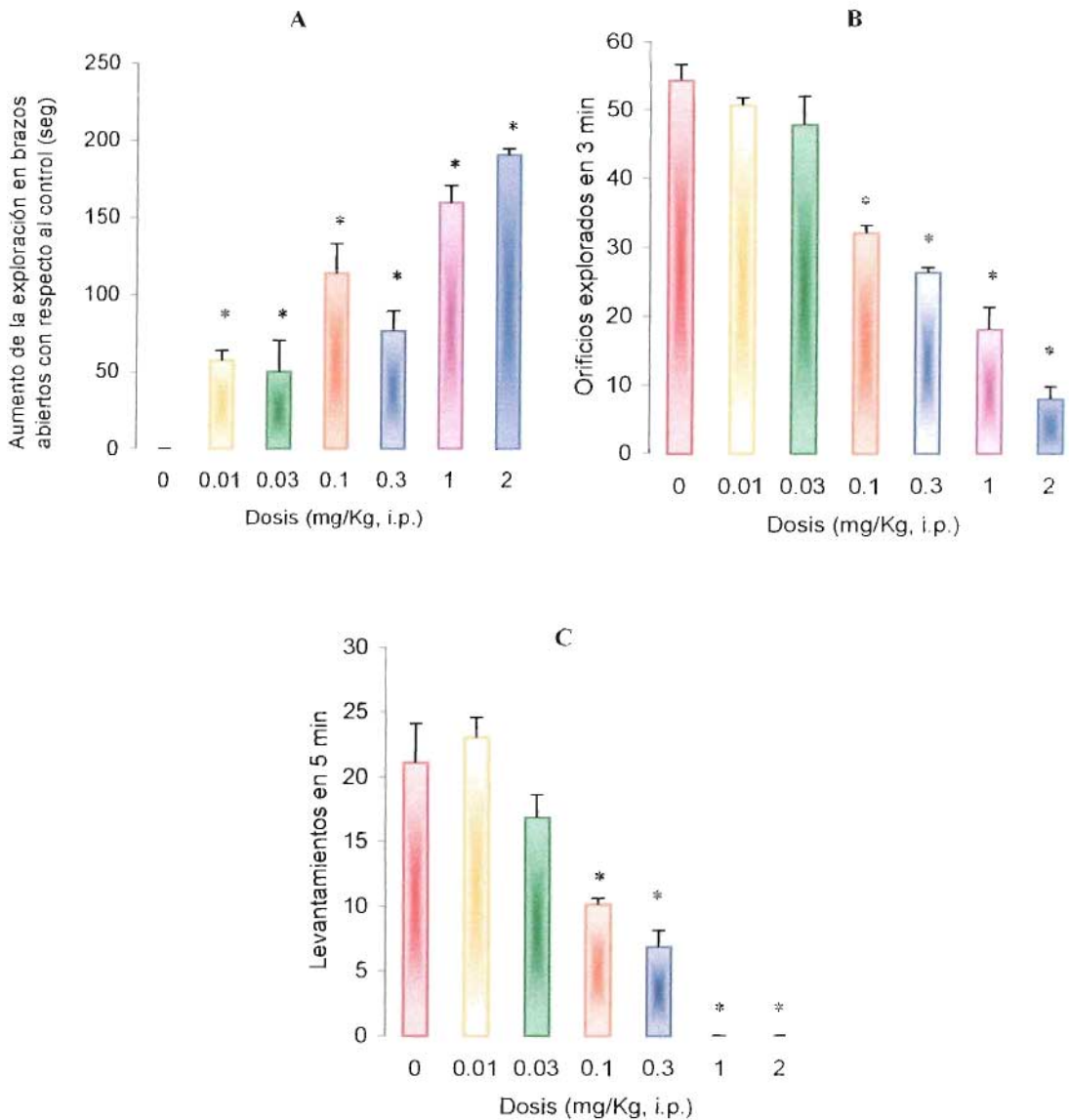


Figura 24. Evaluación del efecto ansiolítico del diazepam en el modelo plus maze (A), en el modelo del tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. M. para una  $n \geq 6$ . \*  $p < 0.05$ , ANADEVIA seguida de la prueba t de Dunnett.

Tabla 16. ANADEVA para el efecto ansiolítico del diazepam en el modelo de cruz elevada.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	6	158521.571	26420.262		
Residual	35	33140.833	946.881	27.902	2.42
Total	41	191662.405			

Tabla 17. ANADEVA para el efecto ansiolítico del diazepam en el modelo del tablero con orificios.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	6	12154.846	2025.808		
Residual	39	1684.567	43.194	46.900	2.34
Total	45	13839.413			

Tabla 18. ANADEVA para el efecto ansiolítico del diazepam en el modelo del cilindro.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	6	3510.475	585.079		
Residual	41	653.442	15.938	36.711	2.34
Total	47	4163.917			

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



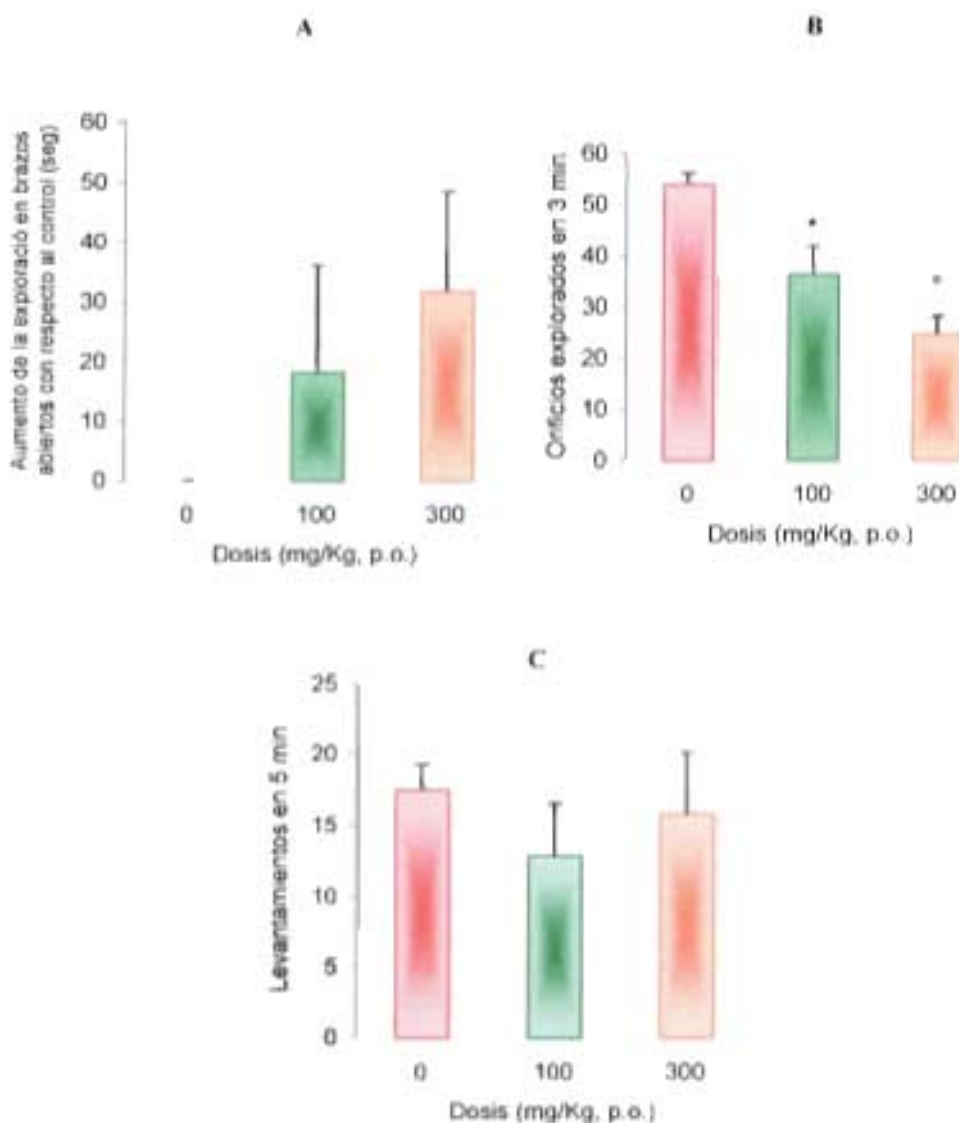


Figura 25. Evaluación del efecto ansiolítico del extracto de hojas de *M. dealbata* Zucc., administración subcrónica, en el modelo de cruz elevada (A), tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \geq 6$ . \*  $p < 0.05$ , ANADEVIA seguida de la prueba t de Dunnett.

Tabla 19. ANADEVAs para el efecto ansiolítico del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración subcrónica, en el modelo del tablero con orificios.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	2	4608.442	2304.221		
Residual	30	2555.619	85.187	27.049	3.32
Total	32	7164.061			

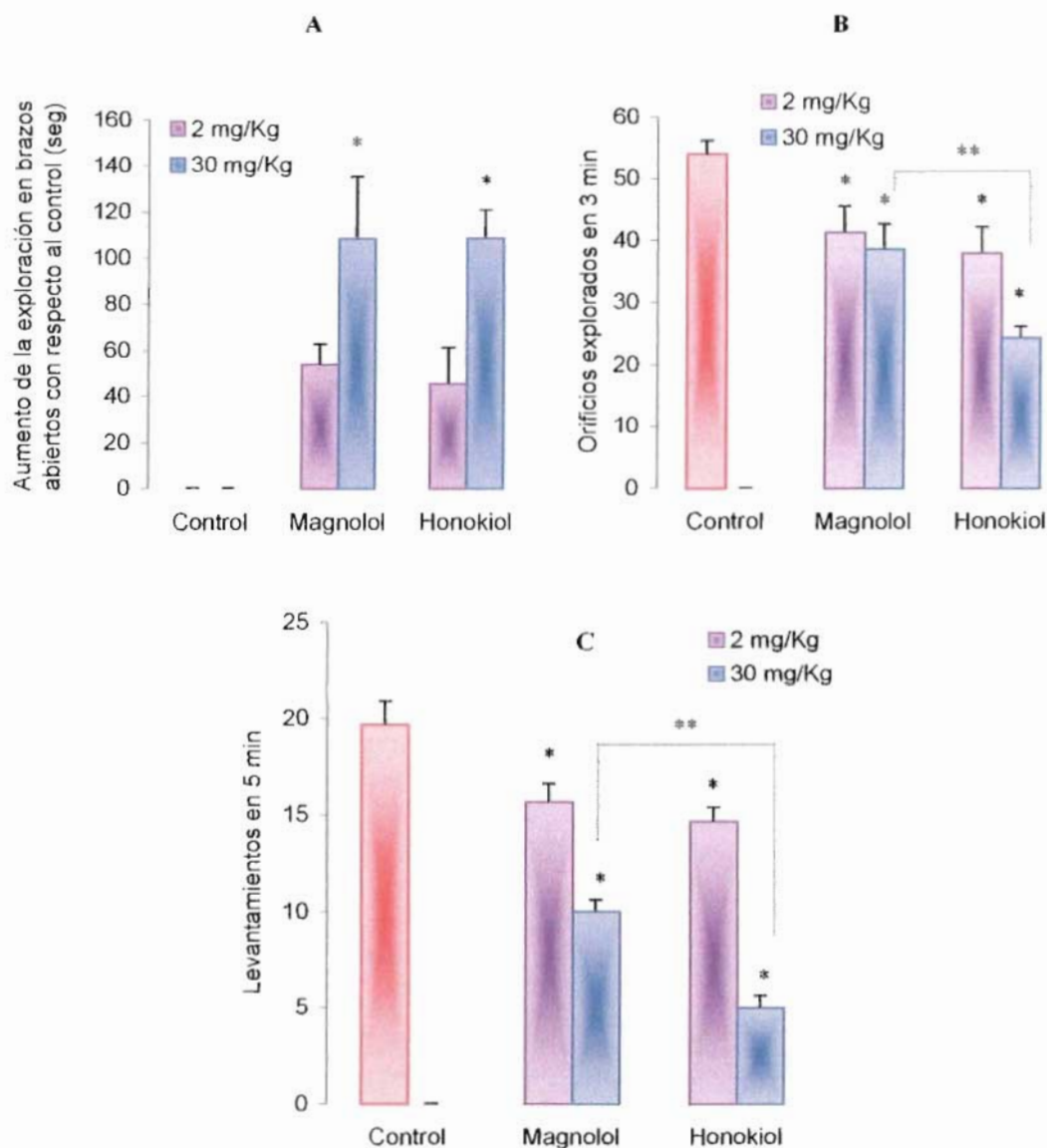


Figura 26. Evaluación del efecto ansiolítico del magnolol y honokiol en el modelo de cruz elevada (A), en el modelo del tablero con orificios (B) y en el modelo del cilindro (C) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \leq 6$ . \*  $p < 0.05$ , ANADEVa seguida de la prueba t de Dunnett. \*\*  $p < 0.05$  para la prueba t de Student.

Tabla 20. ANADEVa para el efecto ansiolítico del magnolol y honokiol en el modelo de cruz elevada.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	$F_{cal}$	$F_{tab}$
Entre grupos	4	25471.333	6367.833	9.004	3.48
Residual	10	7072.000	707.200		
Total	14	32543.333			

Tabla 21. ANADEVa para el efecto ansiolítico del magnolol y honokiol en el modelo del tablero con orificios.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	$F_{cal}$	$F_{tab}$
Entre grupos	4	2934.260	733.565	13.306	2.71
Residual	28	1543.619	55.129		
Total	32	4477.879			

Tabla 22. ANADEVa para el efecto ansiolítico del magnolol y honokiol en el modelo del cilindro.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	$F_{cal}$	$F_{tab}$
Entre grupos	4	382.000	95.500	47.750	3.48
Residual	10	20.000	2.000		
Total	14	402.000			

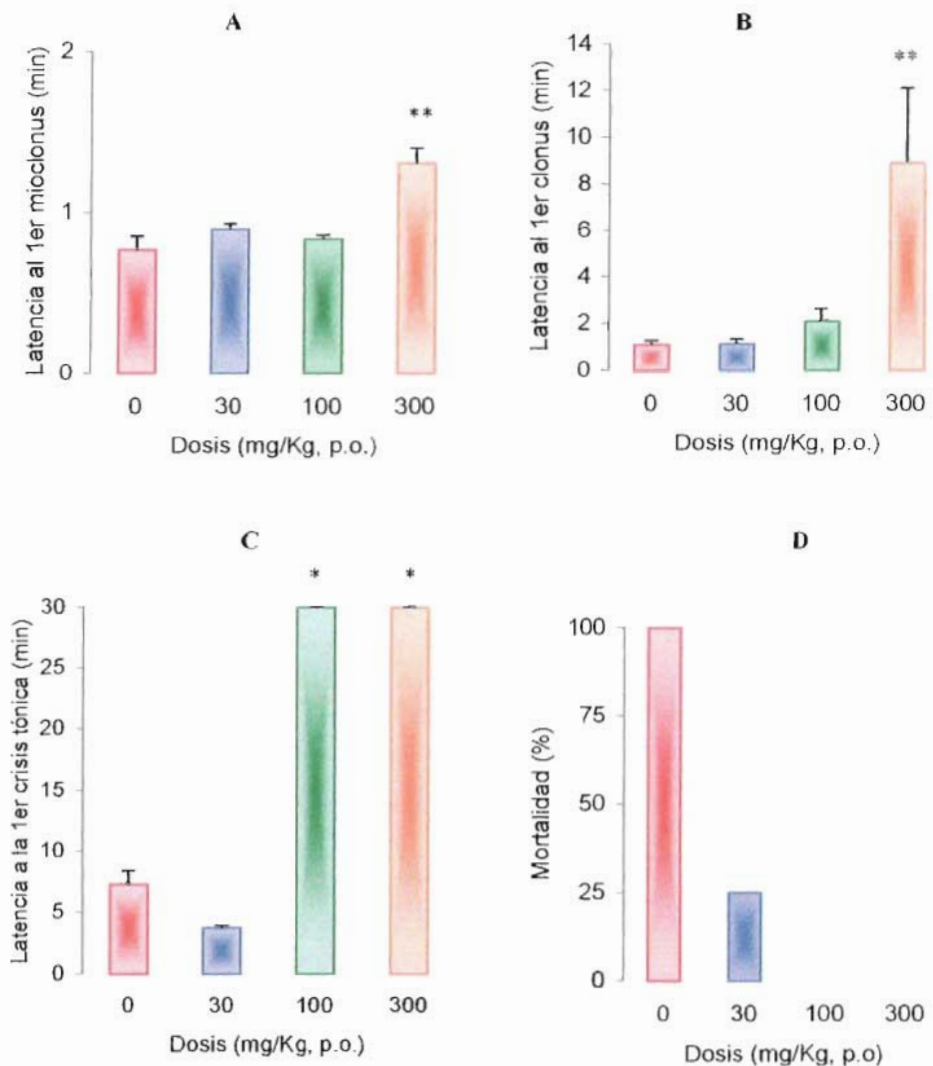


Figura 27. Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración aguda, en la latencia al 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B), a la presencia de crisis tónica (C) y en la mortalidad (D), inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \geq 6$ . \*  $p < 0.05$ , ANADEVIA seguida de la prueba t de Dunnett y \*\*  $p < 0.05$ , Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn.

Tabla 23. Kruskal-Wallis para el efecto anticonvulsivo del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración aguda, en la latencia al 1er mioclonus.

Grupo	N	Mediana	25%	75%
Control	6	0.825	0.700	0.830
30 mg/Kg	6	0.870	0.720	1.250
100 mg/Kg	6	1.030	1.000	1.120
300 mg/Kg	6	1.795	1.260	3.230

H = 10.996 con tres grados de libertad (P = 0.012)

Tabla 24. Kruskal-Wallis para el efecto anticonvulsivo del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración aguda, en la latencia al 1er clonus.

Grupo	N	Mediana	25%	75%
Control	6	0.915	0.780	1.020
30 mg/Kg	6	1.105	0.830	1.580
100 mg/Kg	6	1.030	1.000	1.120
300 mg/kg	6	9.320	2.900	14.560

H = 13.134 con 3 grados de libertad (P = 0.004)

Tabla 25. ANADEVIA para el efecto anticonvulsivo del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración aguda, en la latencia a la presencia de crisis tónica.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	3	1156.172	385.391		
Residual	20	441.556	22.078	17.456	3.10
Total	23	1597.729			

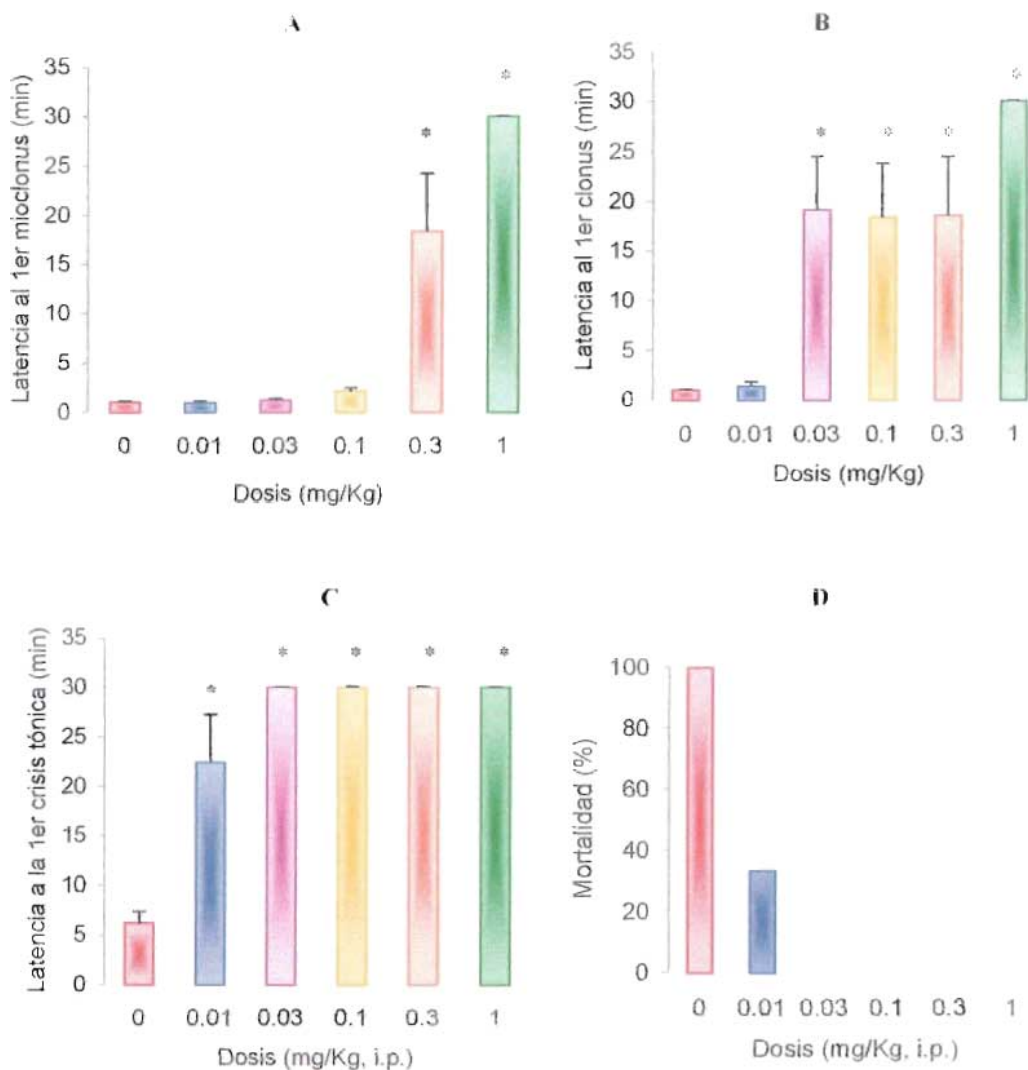


Figura 28. Evaluación del efecto anticonvulsivo del diazepam en la latencia al 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B), a la presencia de crisis tónica (C) y en la mortalidad (D), inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \geq 6$ . \*  $p < 0.05$ , ANADEVa seguida de la prueba t de Dunnett.

Tabla 26. ANADEVa para el efecto anticonvulsivo del diazepam en la latencia al 1er. mioclonus.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	5	4577.693	915.539		
Residual	30	1018.686	33.956	26.962	2.53
Total	35	5596.379			

Tabla 27. ANADEVa para el efecto anticonvulsivo del diazepam en la latencia al 1er. clonus.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	5	3868.679	773.736		
Residual	30	2714.733	90.491	8.550	2.53
Total	35	6583.412			

Tabla 28. ANADEVa para el efecto anticonvulsivo del diazepam en la latencia a la presencia de crisis tónica.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	5	2763.177	552.635		
Residual	30	731.499	24.383	22.664	2.53
Total	35	3494.676			



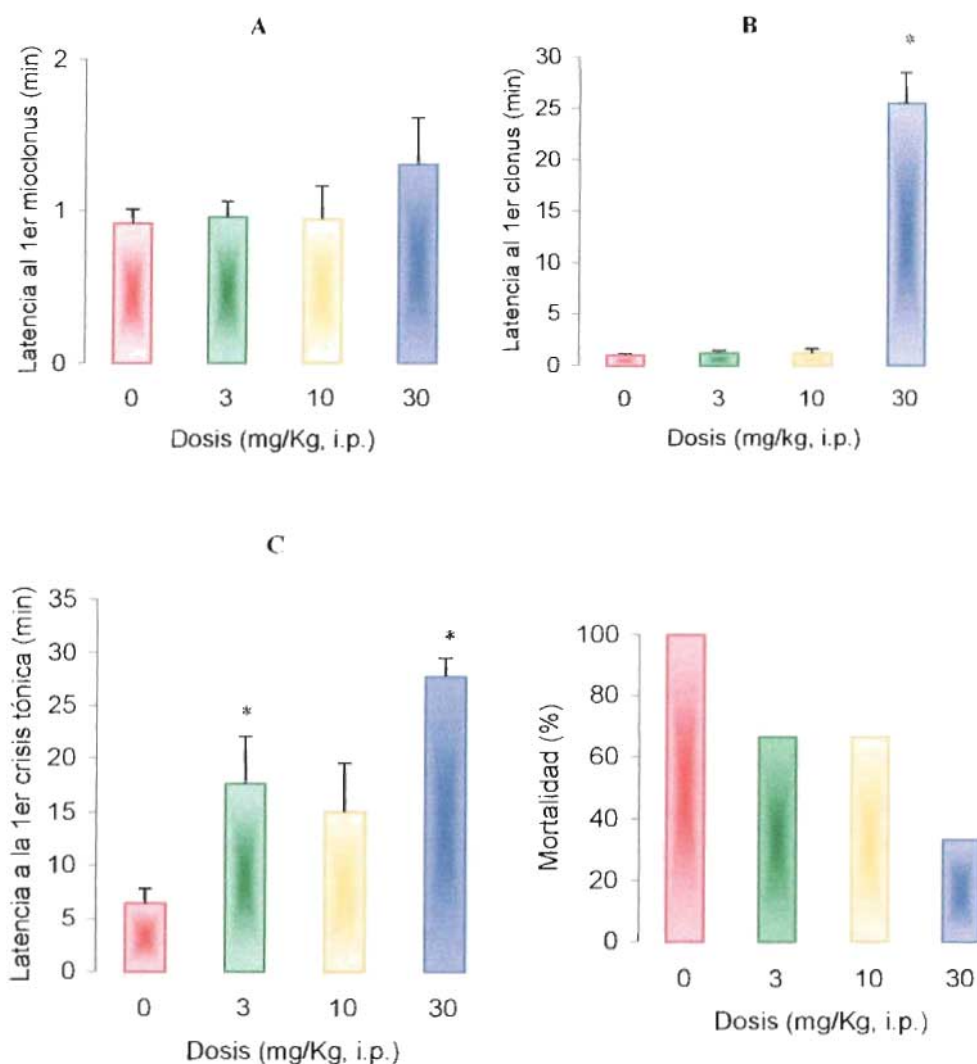


Figura 29. Evaluación del efecto anticonvulsivo de la carbamazepina en la latencia al 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B), a la presencia de crisis tónica (C) y en la mortalidad (D), inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \geq 6$ . \*  $p < 0.05$  para ANADEVVA seguida de la prueba t de Dunnett.

Tabla 29. ANADEVa para el efecto anticonvulsivo de la carbamacepina en la latencia al 1er. clonus.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	$F_{cal}$	$F_{tab}$
Entre grupos	3	2780.271	926.757		
Residual	24	261.268	10.886	85.132	3.01
Total	27	3041.539			

Tabla 30. ANADEVa para el efecto anticonvulsivo de la carbamacepina en la latencia a la presencia de crisis tónica.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	$F_{cal}$	$F_{tab}$
Entre grupos	3	1664.980	554.993		
Residual	24	1504.534	62.689	8.853	3.01
Total	27	3169.514			

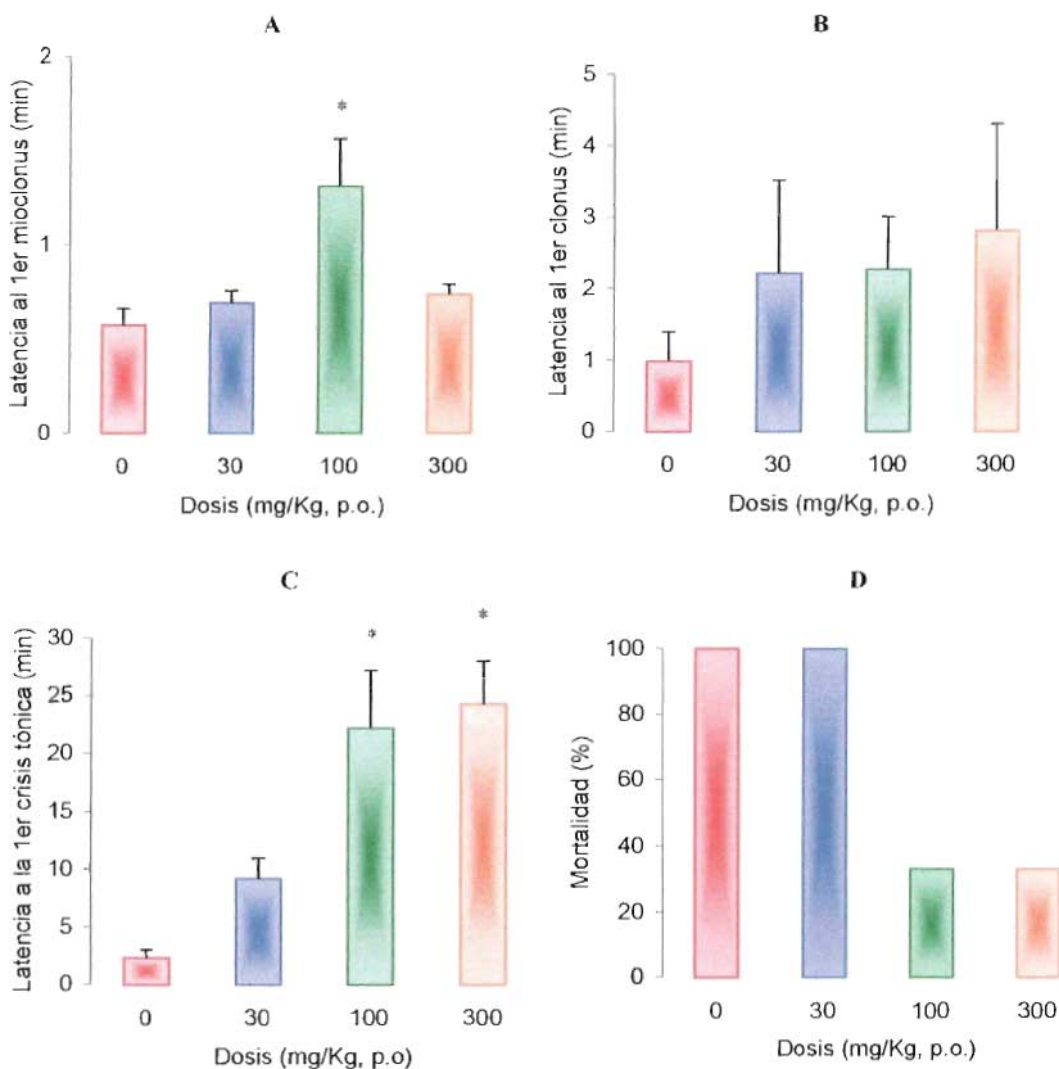


Figura 30. Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto de hojas de *M. dealhata* Zucc., administración subcrónica, en la latencia al 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B) y a la presencia de crisis tónica (C) y en la mortalidad (D) inducidas con pentilentetrazol (80 mg/Kg) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \geq 6$ . \*  $p < 0.05$ , ANADEVa seguida de la prueba t de Dunnett.

Tabla 31. ANADEVAs para el efecto anticonvulsivo del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración subcrónica, en la latencia al 1er mioclonus.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	3	2.032	0.677		
Residual	21	2.350	0.112	6.055	3.07
Total	24	4.382			

Tabla 32. ANADEVAs para el efecto anticonvulsivo del extracto de *M. dealbata* Zucc., administración subcrónica, en la latencia a la presencia de crisis tónica.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	3	2137.699	712.566		
Residual	21	1252.446	59.640	11.948	3.07
Total	24	3390.145			

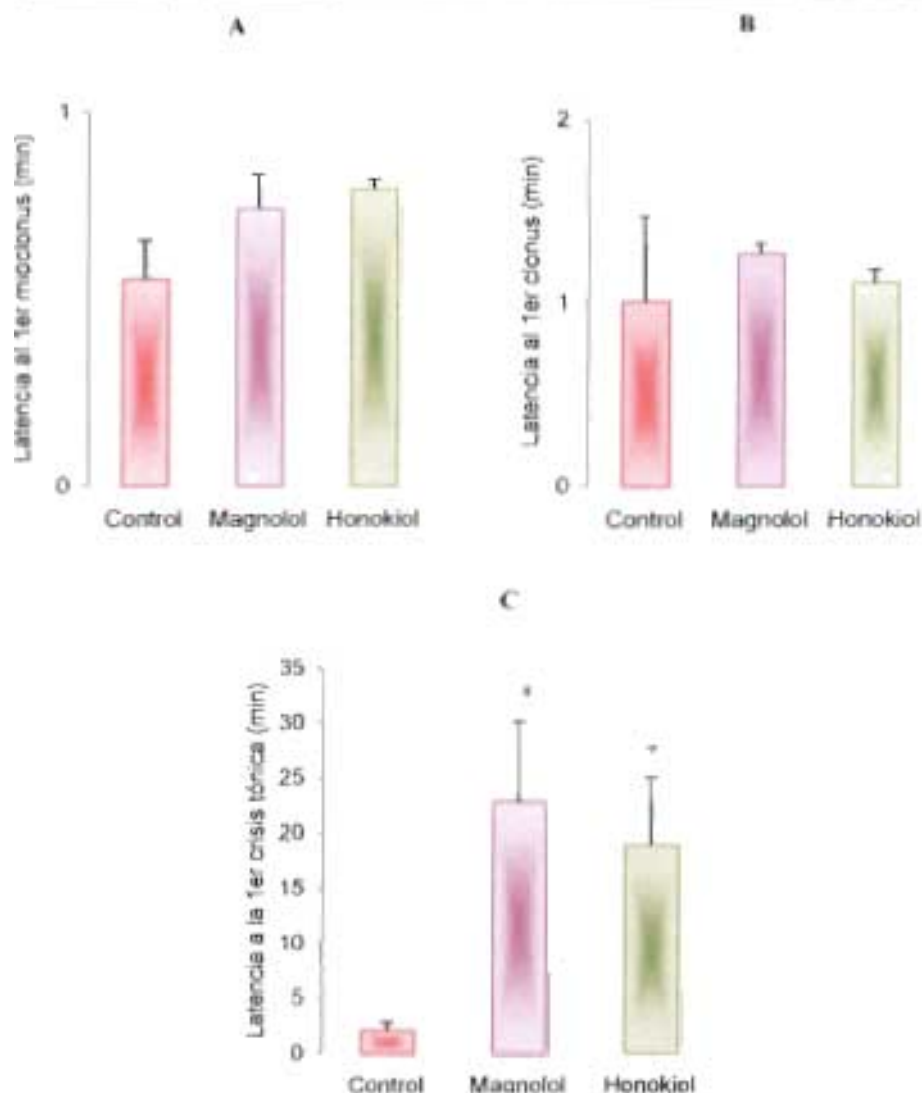


Figura 31. Evaluación del efecto anticonvulsivo del magnolol y honokiol (2 mg/Kg) en la latencia al 1er mioclonus (A), al 1er clonus (B) y a la presencia de crisis tónica (C) inducidas con pentilentezazol (80 mg/Kg) en ratones. Las barras representan el promedio  $\pm$  E. E. M. para una  $n \leq 6$ . \*  $p < 0.05$ , ANADEVa seguida de la prueba t de Dunnett.

Tabla 33. ANADEVIA para el efecto anticonvulsivo del magnolol y honokiol en la latencia a la presencia de crisis tónica.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F <sub>cal</sub>	F <sub>tab</sub>
Entre grupos	2	1077.832	538.916		
Residual	9	547.774	60.864	8.854	4.26
Total	11	1625.605			

Determinación de la Dosis Letal cincuenta (DL<sub>50</sub>)Tabla 34. Evaluación de la Dosis Letal Cincuenta (DL<sub>50</sub>), vía intraperitoneal.

Dosis (mg/Kg)	1a. Etapa Número de animales que murieron/ Número de animales usados	DL <sub>50</sub> (mg/Kg)
100	0/3	
600	0/6	770
1000	3/3	

Tabla 35. Evaluación de la Dosis Letal Cincuenta (DL<sub>50</sub>), vía esofágica.

Dosis (mg/Kg)	1a. Etapa Número de animales que murieron/ Número de animales usados	Dosis (mg/Kg)	2a. Etapa Número de animales que murieron/ Número de animales usados	DL <sub>50</sub> (mg/Kg)
100	0/3	1600	0/3	
1000	0/3	2900	3/3	2150
		5000	3/3	

Dosis efectiva cincuenta ( $DE_{50}$ ), para el efecto ansiolítico.

Tabla 36. Evaluación de la Dosis Efectiva Cincuenta ( $DE_{50}$ ), para el efecto ansiolítico.

Tratamiento	Modelo experimental	$DE_{50}$ (mg/Kg)
<i>M. dealbata</i> Zucc.	Cruz elevada	65.80
	Tablero con orificios	190.43
	Cilindro	94.86
Buspirona	Cruz elevada	1.32
	Tablero con orificios	12.18
	Cilindro	6.74
Diazepam	Cruz elevada	0.05
	Tablero con orificios	0.22
	Cilindro	0.09



Dosis efectiva cincuenta ( $DE_{50}$ ), para el efecto anticonvulsivo.

Tabla 37. Evaluación de la Dosis Efectiva Cincuenta ( $DE_{50}$ ), para el efecto anticonvulsivo.

Tratamiento	Tipo de Crisis	$DE_{50}$ (mg/Kg)
<i>M. dealbata</i> Zucc.	Mioclonus	ND
	Clonus	146.09
	Tónica	50.29
Diazepam	Mioclonus	8.27
	Clonus	2.31
	Tónica	0.09
Carbamacepina	Mioclonus	ND
	Clonus	1.68
	Tónica	ND

ND = No Determinado debido a que el comportamiento de los datos no fue dosis-dependiente.

---

## 7. DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la actividad del extracto de *Magnolia dealbata* Zucc en la potenciación de la hipnosis inducida con PS, en los efectos ansiolítico y anticonvulsivo, y en la toxicidad aguda (DL<sub>50</sub>) producida por la administración vía i.p. y p.o.. Los resultados de esta investigación demuestran que el extracto de *M. dealbata* Zucc. produce efectos depresores sobre el SNC.

*M. dealbata* Zucc. es una especie endémica de México utilizada en la medicina tradicional, sin embargo hasta ahora no se había realizado algún estudio científico que corroborara sus efectos farmacológicos. En todas las dosis probadas en este estudio, el extracto de *M. dealbata* Zucc. modificó la latencia de sedación e hipnosis inducidas con PS. Sin embargo, la duración de la hipnosis se prolongó significativamente a partir de la dosis de 100 mg/Kg. Estos resultados concuerdan con los descritos para la especie *M. grandiflora* L. en ratas<sup>10</sup>, reforzando así lo descrito sobre la actividad depresora del género *Magnolia*.

En este estudio preliminar, la administración de 100 y 300 mg/Kg del extracto de *M. dealbata* Zucc. vía p.o. produce una reducción significativa y dosis-dependiente de la ansiedad en los ratones, en tres modelos experimentales de exploración. Utilizando un análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) fue posible identificar y determinar la cantidad de honokiol (0.06%) presente en el extracto de hojas de *M. dealbata* Zucc., el cual se detectó como el principal componente del extracto (datos no mostrados). Cabe señalar que este efecto ansiolítico ya se había descrito por primera vez para el extracto de la corteza en otra especie de *Magnolia* (*M. officinalis*) utilizando la prueba de la cruz elevada (plus-maze)<sup>86</sup>. Por otro lado, mediante estudios fitoquímicos se ha descrito la presencia de dos neolignanones llamados honokiol y magnolol que al parecer son los responsables de la actividad farmacológica del género *Magnolia*<sup>49</sup>, siendo el honokiol substancialmente más efectivo que el magnolol<sup>104</sup>. El grupo de Kuribara reportó que el honokiol es responsable de la acción depresora del extracto de *M. officinalis* sobre



---

el SNC, el cual en una dosis de 20 mg/Kg vía p.o., en administración aguda produce efectos ansiolíticos sin causar disfunción motora y sedación en comparación con el diazepam<sup>83,86,87</sup>. Sin embargo, el honokiol en dosis mayores produce relajación muscular, sedación, inducción del sueño y anestesia en ratones<sup>140,141</sup>. En muestras de la corteza de *M. officinalis* en diversas áreas de China, el contenido de honokiol se encontró en un rango de 0.3-4.6%<sup>135,146</sup>. Nuestros resultados concuerdan con estos reportes y sugieren que el honokiol es el principal responsable de la actividad farmacológica del extracto de *M. dealbata* Zucc. Además, el efecto ansiolítico de la *M. dealbata* Zucc. se comparó con el producido por diazepam, un conocido ansiolítico de la familia de las benzodiazepinas; así como con el propio honokiol y la buspirona, fármacos considerados como ansiolíticos no sedantes, con los cuales demostró una eficacia similar pero en diferente potencia.

El mecanismo por el cual el extracto de *M. dealbata* Zucc. produce su efecto ansiolítico no se ha dilucidado, sin embargo se ha reportado que el efecto ansiolítico de uno de los metabolitos del extracto de corteza de *M. officinalis* es revertido por el flumazenil (antagonista específico del receptor a BDZ en el complejo GABA<sub>A</sub>), pero no por la bicuculina (antagonista específico del sitio a GABA en el complejo GABA<sub>A</sub>)<sup>85</sup>. En un futuro, sería interesante explorar el efecto del extracto de las hojas de *M. dealbata* Zucc. y sus metabolitos en los sitios de unión a BDZ y GABA del complejo GABA<sub>A</sub>.

Adicionalmente, el extracto de *M. dealbata* Zucc. aumentó la latencia del mioclonus y clonus al probarse una dosis de 300 mg/Kg. Además, *M. dealbata* Zucc. a partir de una dosis de 30 mg/Kg evitó la presencia de crisis tónica y redujo la mortalidad inducida por PTZ, demostrando actividad anticonvulsiva incluso en dosis más bajas que las requeridas para los efectos ansiolíticos (100 mg/Kg) y de potenciación de la hipnosis, sugiriendo la presencia de otras sustancias en su efecto depresor. La actividad anticonvulsiva fue previamente reportada para la especie *M. grandiflora* L.<sup>10</sup>, otra planta mexicana usada en la medicina tradicional<sup>103</sup>, de la cual los extractos hidroalcohólico y de éter etílico de las semillas, retrasaron el inicio de la convulsión y redujeron levemente su duración a través de la prueba de electrochoque máximo en ratas<sup>10</sup>. Al igual que *M.*

---

---

*officinalis*, estudios químicos realizados a *M. grandiflora* L. demostraron la presencia de honokiol<sup>144,125</sup>. Sin embargo, debido a la presencia de cumarinas y sesquiterpen-lactonas en *M. grandiflora* L.<sup>145</sup>, se ha sugerido que estos compuestos desempeñan un papel importante en la actividad anticonvulsiva, ya que esta actividad en otras plantas se ha asociado a la presencia de compuestos de naturaleza terpenoide<sup>27,28,77</sup>. Consecuentemente, la actividad anticonvulsiva de *M. dealbata* Zucc. podría estar asociada a otros componentes químicos que co-actúen con el efecto del honokiol en el SNC. Además, el efecto anticonvulsivo del extracto se comparó con el efecto producido por diazepam y carbamacepina, fármacos empleados en la clínica como antiepilépticos; con cual se demostró que *M. dealbata* Zucc. tiene una eficacia similar pero en menor potencia.

El estudio de toxicidad aguda es el primer paso en la investigación de una sustancia desconocida dentro de un enfoque farmacológico. El método usado en este estudio se basa en la suposición de que la toxicidad del extracto investigado es completamente desconocida y en el propósito de determinar el índice de toxicidad aguda (DL<sub>50</sub>) empleando un número mínimo de animales experimentales como sea posible<sup>96</sup>. Como se muestra en los resultados, el extracto produjo mortalidad a altas dosis, empleando la vía de administración p.o., mientras que en la vía i.p. la mortalidad se indujo a dosis más bajas. Además, empleando la vía de administración p.o. se mejoró el efecto ansiolítico y anticonvulsivo. Estos resultados sugieren que esta ruta de administración oral es adecuada y segura para producir los efectos neurofarmacológicos del extracto de *M. dealbata* Zucc. En estudios realizados al honokiol y magnolol se ha reportado la necesidad de un tratamiento subcrónico vía p.o. durante 7 días para observar el efecto ansiolítico a dosis pequeñas (0.2 mg/Kg-2 mg/Kg)<sup>85</sup>, en otros estudios se ha sugerido que el efecto ansiolítico se debe al metabolito parcialmente reducido del honokiol (dihidrohonokiol)<sup>85</sup>. Recientemente se ha confirmado que el dihidrohonokiol, es el metabolito responsable del efecto ansiolítico del honokiol<sup>105</sup>. En consecuencia, se sugiere que la administración del extracto de *M. dealbata* Zucc. por vía p.o. es necesaria para observar sus efectos neurofarmacológicos.

## 8. CONCLUSIONES

- Los resultados experimentales obtenidos indican que el extracto de *Magnolia dealbata* Zucc. produce efectos depresores en el SNC señalando esencialmente su actividad como ansiolítico y anticonvulsivo.
- Los efectos producidos por el extracto crudo de *M. dealbata* Zucc. son comparables a los producidos por los correspondientes fármacos ansiolíticos y anticonvulsivos: buspirona, diazepam y carbamacepina, aunque con una menor potencia.
- De acuerdo al efecto ansiolítico producido por el extracto de *Magnolia dealbata* Zucc. y por la relación filogenética que existe con otras especies del género *Magnolia* investigadas; se sugiere que este efecto es atribuido al honokiol presente en dicho extracto.
- Los resultados farmacológicos encontrados concuerdan con el uso popular que se da a esta especie de *Magnolia* en la medicina tradicional reforzando que su uso es propio para tratar alteraciones del SNC como la ansiedad y la epilepsia, asimismo la determinación de la  $DL_{50}$  permite sugerir que su administración es más segura por vía p.o.

## 9. PERSPECTIVAS

El presente estudio farmacológico muestra los efectos del extracto de *M. dealbata* Zucc. sobre el SNC; esto permite considerarlo candidato para estudios que conlleven a aislar fracciones y/o compuestos puros de utilidad terapéutica en las afecciones de este sistema. Los estudios a proponer son:

1. Fraccionamiento biodirigido del extracto etanólico de las hojas de *M. dealbata* Zucc.
2. Estudio fitoquímico del extracto de las hojas de *M. dealbata* Zucc.
3. Caracterización e identificación de los compuestos activos contenidos en el extracto de las hojas de *M. dealbata* Zucc.
4. Búsqueda de los mecanismos de acción de los compuestos activos

---

---

**10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Adams, R.D., Victor, M. y Ropper, A.H. Epilepsia y otros trastornos convulsivos. Manual de principios de neurología. 6ª ed. México, Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1999, pp. 275-302.
2. Albaladejo, M.F. y Sánchez-Turet, M. Sedantes, Hipnóticos y Ansiolíticos. Les Heures Universitat de Barcelona, 2001.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV). Washington, 1994, pp. 393-444.
4. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. American Journal of Psychiatry, 1998, 155 (Suppl): 1-34.
5. Anderson W.R., Simpkins, J.W., Woodard, P.A., Winwood, D., Stern, W.C. and Bodor, N. Anxiolytic activity of a brain delivery system for GABA. Psychopharmacology (Berl), 1987, 92:157-163.
6. Angst, J. and Vollrath M. The natural history of anxiety disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1991, 84: 446-452.
7. Azuma, H., García-Franco, J. G., Rico-Gray, V., and Thien, L. B. Molecular phylogeny of the Magnoliaceae: the biogeography of tropical and temperate disjunctions. American Journal of Botany, 2001, 88:2275-2285.
8. Ballenger, J.C., Wheadon, D.E., Steiner, M., Bushnell, W. and Gergel, I.P. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. American Journal of Psychiatry, 1998, 155: 36-42.
9. Bang, K.H., Kim, Y.K., Min, B.S., Na, M.K., Rhee, Y.H., Lee, J.P. and Bae, K.H. Antifungal activity of magnolol and honokiol. Archives of Pharmacal Research, 2000, 23:46-49.
10. Bastidas, R., Navarro, R., Quezada, A., Ruiz M., Villanueva, M. and Garzon, P. Anticonvulsivant effects of *Magnolia grandiflora* L in the rat. Journal of Ethnopharmacology, 1998, 61:143-152.

11. Becken, A. and Grecksch, G. Flunarizine-its effect on pentilenetetrazol kindled seizures and on related cognitive disturbances. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1995, 52:765-769.
12. Beniloch, O.L. y Álvarez, L. Antidepresivos, Buenos Aires, Ed. Latin Comm. Doyma, 2003, pp. 30-42.
13. Berger, H. "Über das Electrenkephalogramm des Meschem", *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1933, 100:301-320.
14. Bernard, P.S. and Bennett, D.A. CGS 9896: Agonist-antagonist benzodiazepine receptor activity revealed by anxiolytic, anticonvulsant and muscle relaxation assessment in rodents. *Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1985, 235:98-103.
15. Bloom, F.E. Neurotransmitters: Past, present, and future directions. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 1988, 2:381.
16. Borszez, G.S., Johnson, C.P. and Fahey, K.A. "Comparison of motor reflex and vocalization thresholds following systemically administered morphine, phentanyl and diazepam in the rat: Assessment of sensory and performance variables. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1994, 49:827-834.
17. Bourne, H.R. and Nicoll R. Molecular machines integrate coincident synaptic signals. *Cell*, 1993, 72 (Suppl):65.
18. Bowery, N.G. GABA<sub>B</sub> receptor pharmacology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1993, 33:109.
19. Bradford, H. F. *Fundamentos de Neuroquímica*. Barcelona, Ed. Labor. 1988. pp. 113-145.
20. Bradley, P.B., Engel, G., Feniuk, W, Fozard, J.R., Humphrey, P.P.A., Middlemis, D.N., Mylecharane, E.J., Richardson, B.P. and Saxena P.R. Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*, 1986, 25:563-576.
21. Brailowsky, S. *Epilepsia: enfermedad sagrada del cerebro. La ciencia para todos/170*, Fondo de Cultura Económica, México, 1999, pp. 170.



22. Brodie, M.J. and Schafer, S.C., "Epilepsy" Fast Facts Health Press. Oxford, 2001.
23. Broocks, A., Bandelow, B., Pekrun, G., George, A., Meyer, T., Bartmann, U., Hillmer-Vogel, U. and Ruther E. Comparison of aerobic exercise, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1998, 155:603-609.
24. Canright, J.E. The comparative morphology and relationships of the Magnoliaceae. III. Carpels. *American Journal of Botany*, 1960, 47:145-155.
25. Caraveo-Anduaga, J., Medina-Mora, M.E., Rascón, M.L., Villatoro, J., Martínez-Vélez, A. y Gómez, M. La prevalencia de los trastornos psiquiátricos en la población urbana adulta en México. *Salud Mental*, 1996, 19:14-21.
26. Cardoner A.N. y Segalás C.J. Fármacos ansiolíticos, Buenos Aires, Ed. Latin Comm. Doyma, 2003, pp. 380-388.
27. Chaturvedi, A.K., Parmar, S.S., Bhatnagar, S.C., Misra, G. and Nigam, S.K. Anti-inflammatory and anticonvulsant properties of some natural plant triterpenoids. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1974, 9:11-22.
28. Chauhan, A.K., Dobhal, M.P. and Joshi, B.C. A review of medicinal plants showing anticonvulsant activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 1988, 22:11-23.
29. Cingolani, H.E. y Houssay, A.B. *Fisiología Humana de Houssay*. 7ª ed., Buenos Aires, Ed. El Ateneo, 2000, pp. 753-772, 1089-1095.
30. Clark, G., Koster, A.G., Person, D.W. Exploratory behaviour in chronic disulfotol poisoning in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997, 20:169-171.
31. Colegio Mexicano de Neuropsicofarmacología A.C. *Ansiedad*. México, Pharmacia & Upjohn, 1999, pp. 7-45.
32. Cooper J.R. *Las bases bioquímicas de la neurofarmacología*. 4ª ed. México, Ed. El Manual Moderno, 1984, pp. 37-48.
33. Cooper, J.R., Bloom, F.E. and Roth R.H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 6<sup>th</sup> ed. Oxford Univ Press, 1991.

- 
34. Crawley, J.N. Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1985, 9:37-44.
  35. Dallas, T. Animal Models for the Study of Anti-Anxiety Agents: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1985, 9:203-222.
  36. Dalre, M. de los A., Hurtado M.A., Información de Medicamentos. USP DI. Ministerio de Sanidad y Consumo de España, Publicación Científica Organización Panamericana de la Salud. Madrid, Ed. Einsa, 1989, Tomo I y II.
  37. Demuth, P. and F. S. Santamour Jr. Carotenoid flower pigments in *Liriodendron* and *Magnolia*. *Bulletin of the Torrey Botanical Club*, 1978, 105:65-66.
  38. Diagnostico y Tratamiento de los Trastornos de la Ansiedad. Asociación Mundial de Psiquiatría, 1999, *Medicine*, Vol. 7, No. 106.
  39. Díaz J.L. Plantas mágicas y sagradas de la medicina indígena de México, Farmacología y Psiquiatría experimental. En *Historia general de la medicina en México*. México, 1984, Tomo I, UNAM.
  40. Duorkin, M.A. y Cardinali, D.P. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica "Best & Taylor". 13ª edición. Argentina, Editorial Medica Panamericana, 2003, pp. 818-839.
  41. Eccles, J.C., In: *The Physiology of Synapsis*. Springer, 1964.
  42. Echeburúa, E. Evaluación y tratamiento de la fobia social. Editorial Martínez Roca, 1995.
  43. Faingold, C.L., Hoffmann, W.E. and Caspary, D.M. Effects of iontophoretic application of convulsants on the sensory responses of neurons in the brain-stem reticular formation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1984, 58:55-64.
  44. Feraly, E.I., Farouk, S. and Wen-Shyong, L. Phenolic constituents of *Magnolia grandiflora* L. seeds. *Lloydia*, 1978, 41:442-449.
  45. Fera-Velasco, A., Martínez de Muñoz, D. y Rubio, D.F. *Epilepsia*. México, INNN MVZ, 1997.
  46. Fernández-Guardiola, A. Modelos experimentales de epilepsia. *Gaceta Médica de México*, 1992, 128:343-347.

47. File, S.E. The contribution of Behavioral Studies to the Neuropharmacology of Anxiety. *Neuropharmacology*, 1987, 26:877-886.
48. Frenk, J., Lozano, R., González, M.A. Economía y salud: Propuesta para el avance del sistema de salud en México. Fundación Mexicana para la Salud, 1999.
49. Fujita, M., Itokawa, H. and Sashida Y. Studies on the components of *Magnolia obovata* THUNB. II. One the components of the methanol extract of the bark. *Yakugaku Zasshi*, 1973, 93:422-428.
50. Fye, A., Mannuzza, S. and Coplan, J. Panic disorders and Agoraphobia. En: Kaplan, H., Sadock, B. (Eds). *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6<sup>th</sup> edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp. 1191-1204.
51. Gestaut, H. *Diccionario de Epilepsia*. Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, 1973.
52. González-Trujano, M.E., Navarrete, A., Reyes, B. and Hong, E. Some pharmacological effects of the ethanol extract of leaves of *Annona diversifolia* on the central nervous system in mice. *Phytotherapy Research*, 1998, 12:600-602.
53. Gray, J.A. A theory of anxiety: the role limbic system. *Encephale* 9. 4 (Suppl. 2) 161B-166B.
54. Gross, C.G. *Encyclopedia of Neuroscience*, G. Adelman (Ed.), Boston, 1987, pp. 843.
55. Guberman, A. and Bruni, J. *Essentials of clinical epilepsy*. Butterworth, Heinemann, 1999, pp. 1, 99,102.
56. Gutiérrez, L. Estudio biológico de una especie forestal endémica (*Magnolia dealbata* Zucc.) MSc. Thesis, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L. México, 1993.
57. Gutiérrez, L. and Vovides, A. An *in situ* study of *Magnolia dealbata* Zucc. in Veracruz State: an endangered endemic tree of Mexico. *Biodiversity and Conservation*, 1997, 6:89-97.
58. Guyton, A.C. y Hall, J.E., *Tratado de Fisiología Médica*, México, Mc Graw-Hill Interamericana, 2001, pp. 61-77, 621-653.

- 
59. Hamburger, M. y Hostettman, K. Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine. *Phytochemistry*, 1991, 30:3864-3874.
  60. Hansen S.L., Sperling B.B. and Sánchez C. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABA<sub>A</sub> receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. *Progress In Neuro-Psycopharmacology & Biological Psychiatry*, 2004, 28:105-113.
  61. Haraguchi, H., Ishikawa, H., Shirataki, N., Fukuda, A. Antiperoxidative activity of neolignans from *Magnolia obovata*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1996, 49:209-212.
  62. Hardin, J. W. and K. A. Jones., Atlas of foliar surface features in woody plants, X. Magnoliaceae of the United States. *Bulletin Torrey Botanical Club*, 1989, 116:164-173.
  63. Hardman, J.G., Goodman, A., Limbird, L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9<sup>th</sup> ed. New York, Mc Graw-Hill International, 1996.
  64. Harold, I.K. y Benjamín, J.S. Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias de la Conducta. Psiquiatría Clínica. Ed. Médica Panamericana, 2001, pp. 120-123.
  65. Heinze, G. La ansiedad: como se la concibe actualmente. *Ciencia*, 2003, 54:8-15.
  66. Hernández-Cerda, M. *Magnoliaceae* Flora de Veracruz. Fasc. 14 México: INIREB, 1980, pp. 14.
  67. Hiller, K., Zetler, G. Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valeriana officinalis*: behavioral and anticonvulsant properties. *Phytotherapy Research*, 1996, 10:145-151.
  68. Hipócrates. Medical Works of Hipocratic. Traduction of J. Chadwick y W.N. Mann. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1950, pp. 301.
  69. Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Harting, P.R., Martin, G.R., Mylecharane, E.J., Saxena, P.R. and Humphrey P.P.A. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacological Reviews*, 1994, 46:157-203.
  70. Hunt, D. (ed). *Magnolias and their allies*. International Dendrology Society & Magnolia Society, 1998.

- 
71. ILAE Commission on classification, and terminology of the international league against Epylepsy: proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989, 30:389-399.
  72. ILAE, The Commission on classification and Terminology of the International League Against Epylepsy: proposal for revised of clinical and encefalographic classification, of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, 22:489-501.
  73. Jackson, J.H. Epilepsy and epileptiform convulsions. James Taylor (Eds.) Hooker and Stroughton, London, Vol. I, pp. 500.
  74. Jiménez-Olivares, E. Psicofarmacología indígena precolombina. *Psiquiatría Neurología Neurocirugía*, 1978, 19:40-52.
  75. Johnston, G.A. Neuropharmacology of amino and inhibitory transmitter. *Annual Review of Pharmacology*, 1978, 18:269-290.
  76. Kaplan, H.I., Sadock, B.J. and Grebb, J.A. Sinopsis de Psiquiatría: Ciencias de la Conducta Psiquiátrica. Panamericana William & Wilkins, 1996.
  77. Kasture, V.S., Deshmukh, V.K., Chopde, C.T. Anticonvulsant and behavioral actions of triterpene isolated from *Rubia cordifolia* Linn. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2000, 38:675-680.
  78. Katzung, B. Farmacología Básica y Clínica. 8ª ed. México, El Manual Moderno, 2002, pp. 405-435, 453-478.
  79. Klein, R., Mascia, P., Harkness, P.C., Hadingham, K.L., Whiting, P.J., Harris, R.A. Regulation of allosteric coupling and function of atably expressed gamma-aminobutyric acid (GABA)<sub>A</sub> receptors by chronic treatment with GABA<sub>A</sub> and benzodiazepine agonist. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1995, 274:1484-1491.
  80. Kravitz, E.A., Kuffler, S.W. and Potter, D.D. Gamma-aminobutyric acid and ther blocking compounds in Crustacea. Their relative concentrations in separated motor and inhibitory axons. *Journal of Neurophysiology*, 1963, 26:739-751.
  81. Kroenke, K., Jackson, J.L. and Chamberlin, J. Depressive and anxiety disorders in patients presenting with physical complains: clinical predictors and outcome. *American Journal of Medicine*, 1997, 103:339-347.

- 
82. Kuribara, H. and Maruyama, Y. The anxiolytic effect of oriental herbal medicines by an improved plus-maze test in mice: involvement of benzodiazepine receptors. *Japanese Journal of Pharmacology*, 1996, 18:179-190.
  83. Kuribara, H., Kishi, E., Hattori, N., Okada, M., and Maruyama, Y. The Anxiolytic Effect of Two Oriental Herbal Drugs in Japan Attributed to Honokiol from Magnolia Bark. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2000, 52:1425-1429.
  84. Kuribara, H., Kishi, E., Hattori, N., Yuzurihara, M. and Maruyama, Y. Application of the Elevated Plus-maze Test in Mice for Evaluation of the Content of Honokiol in Water Extracts of Magnolia. *Phytotherapy Research*, 1999, 13:593-596.
  85. Kuribara, H., Kishi, E., Kimura, M., Weintraub S.T. and Maruyama, Y. Comparative assessment of the anxiolytic-like activities of honokiol and derivatives. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2000, 67:597-601.
  86. Kuribara, H., Morita, M., Ishige, A., Hayashi, K. and Murayama, Y. Investigation of the anxiolytic effect of the extracts derived from Saiboku-to, an oriental herbal medicine, by an improved plus-maze test in mice. *Japanese Journal of Neuropsychopharmacology*, 1996, 18:643-653.
  87. Kuribara, H., Stavinoha W.B. and Maruyama, Y. Honokiol a putative Anxiolytic Agent Extracted from Magnolia Bark, has no Diazepam-like Side-effects in Mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1999, 51:97-103.
  88. Kuribara, H., Stavinoha, W.B. and Maruyama, Y. Behavioural pharmacological characteristics of honokiol, an anxiolytic agent present in extracts of magnolia bark, evaluated by an elevated plus-maze test in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1998, 50:819-826.
  89. Kurt, M., Bilge, S.S., Kukula, O., Celik, S. and Kesim, Y. Anxiolytic-like profile of propofol, a general anesthetic, in the plus-maze test in mice. *Polish Journal of Pharmacology*, 2003, 55:973-977.
  90. Laidlaw, J., Richens, A. and Oxley, J. *Text book of epilepsy*. Livingstone Edinburg, 1988.

91. Lal, H. GABA Neurotransmission: Current Development Physiological Neurochemistry Brain Research, 1980, Bulletin:2-5.
92. Lepick, I.E. Contemporary Diagnosis and Management of the Patient with Epilepsy. 5ª edición, Pensilvania, Handbooks in Health Care, Newton, 2001.
93. Lister, R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. Psychopharmacology, 1987, 92:180-185.
94. Little, J.M. and Conrad, E.A. Pentilenetetrazol seizure activity in mice as influenced by route of administration acute adrenalectomy and reserpine. Journal of Pharmacology Experimental and Therapeutics, 1960, pp. 454-461.
95. López J.L. Diccionario de especialidades: Sistema Nervioso Central. México, Editores PLM, 2000, pp. 113-129.
96. Lorke, D. A new approach to practical acute toxicology testing. Archives of Toxicology, 1983, 54:275-287.
97. Löscher, W. Genetic animal models of epilepsy as a unique resource for the evaluation of anticonvulsants drugs a review. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 1984, 6:531-547.
98. Löscher, W., Honack D., Fassbender C.P. and Nolting B. The role of technical biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation anticonvulsant drugs III. Pentylene-tetrazole seizures models. Epilepsy Research, 1991, 8:171-189.
99. Macdonald, R.L. and Kelly, M. Antiepileptic drug mechanism of action. Epilepsia, 1995, 34 (Suppl.5) pp. S1-S8.
100. Macdonald, R.L. and Kelly, M., Antiepileptic drug mechanism of action. Epilepsia, 1995, 36 (Suppl.2) pp. S2-S12.
101. Martín de la Cruz, *Libellus de medicinalibus indorum herbis*. Manuscrito Azteca de 1552, según traducción latina de Juan Badiano.
102. Martin, G.R. and Humphery, P.P. Receptors for 5-hydroxytryptamine: Current perspectives on classification and nomenclature. Neuropharmacology, 1994, 33:261

103. Martínez, M. Las plantas medicinales de México. Botas (Ed), 1959. 4th ed., pp. 343-347.
104. Maruyama, Y., Kuribara, H., Morita, M., Yuzurihara, M., and Weintraub S.T. Identification of Magnolol and Honokiol as Anxilitic Agents in Extracts of Saiboku-to, an Oriental Herbal Medicine. *Journal of Natural Products*, 1998, 61:135-138.
105. Maruyama, Y., Kuribara, Kishi, E., Weintraub S.T., and Ito, Y. Confirmation of the anxiolytic-like effect of dihidrohonokiol followings behavioural and biochemical assessments. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2001, 53:721-725.
106. Mcdonald, R.L. and Mclean, M.J. Cellular bases of barbiturate and phenytoin anticonvulsant drug action. *Epilepsy*, 1982, 23:S7-S18.
107. McNamara, J.O. Drugs effective in the therapy of epilepsies In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R. and Goodman Gilman A. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp. 461-486.
108. Medina-Mora, M.E., Borges, G., Lara, C., Benjet, C., Blanco, J., Fleiz, C., Villator, J., Rojas, E., Zambrano, J., Casanova, L. y Aguilar-Gaxiola, S. Prevalencia de los trastornos mentales y uso de servicios: Resultados dela encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. *Salud Mental*, 2003, 26:1-16.
109. Meldrum, B.S. and Baestroup, C. GABA anticonvulsante action of benzodiazepines drugs in action and interactions of benzodiazepines. New York, Ed. Bowery N. Raven Press, 1984.
110. Meldrum, B.S. and Chapman, A.G. Benzodiazepine receptors and their relationship to the tratament of epilepsy. *Epilepsia*, 1986, 27:S2-S13.
111. Meldrum, B.S. and Porter, R.J (eds). *New anticonvulsant drugs. Currents problems in epilepsy*. London, Jonh Libby, 1986, Vol. 4.
112. Meldrum, B.S. GABAergic mechanism in the pathogenesis and tratament of epilepsy. *The British Journal of Clinical Pharmacology*, 1989, 27:S3-S11.



- 
113. Meldrum, B.S. Neurotransmission in Epilepsy. *Epilepsia*, 1995, 36 (Suppl. 1) pp. S30-S35.
  114. Meldrum, B.S. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1996, (Suppl. 6) pp. S1-S11.
  115. Mellado, V., Chavez, S.M.A. and Lozoya, X. Pharmacological screening of the aqueous extracts of *Magnolia grandiflora* L. *Archives of Medical Research*, 1980, 11:335-346 .
  116. Nootboom, J. P. Notes on Magnoliaceae. *Blumea*, 1985, 31:65-121.
  117. Norhito, Y., Kryoshi M., Kenro, O., Shinkein N. and Yakurigahr J. Recent progress in development of psychotropic drugs. Anticonvulsant an overview on the mechanism of action. *Zasshi*, 1996, 16:151-159.
  118. Oliva, I., González-Trujano, M.E., Arrieta, J., Enciso-Rodriguez, R., Navarrete, A. Neuropharmacological profile of hydroalcoholic extract of *Valeriana edulis* procera roots in mice. *Phytotherapy Research*, 2004, 18:290-296.
  119. Otsuka M. Gamma-aminobutyric acid and some other transmitter candidates in the nervous system. In, *Pharmacology and the future of man. Proceedings of the fifth International Congress of Pharmacology*, 1973, 4:186-201.
  120. P .R . *Vademécum* 2000. Argentina.
  121. Papp, L., Gorman, J. Generalized anxiety disorder. En: Kaplan H, Sadock B (Eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp. 1236-1249.
  122. Pérez de la Mora, M. Donde y como se produce la ansiedad: sus bases biológicas. *Ciencia*, 2003, 54:16-28.
  123. Principe, P. Economic and medicinal plant research. Vol. 3 Wagner H., Hinko, H. and Farnsworth N.R. (Eds). *Academic Press London*, 1989, pp. 1-17.
  124. Rang, H.P., Ritter, J.M. and Dale, M.M. *Farmacología*. 4<sup>a</sup> ed. Madrid, Harcourt, 1999, pp. 621-655, 678-695, 741-755.
  125. Rao, K.V. and Davis, T.L. Constituents of *Magnolia grandiflora* L: Mono-*o*-methylhonkiol. *Planta Medica*, 1982, 45:57-59.
  126. Rates, S.M.K. Plants as a source of drugs. *Toxicon*, 2001, 39:603-613.

- 
- 
127. Reinhard, J.F. and Reinhard, J.F. Jr. Experimental evaluation of anticonvulsants. In vida J. A. (Ed). Anticonvulsants. New York, Academic Press, 1997, pp. 57-111.
  128. Reynolds, E.F. Martindale. The Extra pharmacopoeia. 29<sup>th</sup> ed. London, Ed. The Pharmaceutical Press, 1989.
  129. Roberts, E.T. ChaseTM. GABA in nervous system function. Raven Press. Ed. Tower.
  130. Salín, P.R. y Ortega S.H. Manual de Psicoquímica. Bases Neuroquímicas y Psicofarmacológicas de la Psiquiatría y la Psicología. México, Ed. Cedis, 1989, pp. 65-72.
  131. Sandoval, M.L. y Aguilar, C.T. Neurotransmisión y epilepsia. En: Feria-Velasco, A., Martínez de Muñoz, D. y Rubio, F. (Eds). Epilepsia. México, Ed. Trillas, 1989, pp. 106-116.
  132. Schallek, W., Dale, Horst W. and Schlosser W. Mechanism of action benzodiazepines In: Advances in Pharmacology an Chemotherapy. New Jersey. Hoffman-La Roche Inc. Nutley; 1979, Vol. 6, pp. 45-85.
  133. Sigma Stat 2.0<sup>®</sup> Statistical Software, 1997, SPSS Inc. Chicago, IL.
  134. Swinyard, E.A., Kupferberg, H.J. Antiepileptic drugs: detection, quantification and evaluation. Federation Proceedings, 1985, 44:2629-2633.
  135. Tang, W. and Eisenbrand, G. Chinese Drugs of Plant Origin. Berlin, Springer-Verlag, 1992.
  136. The Index Merck. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals; 9<sup>a</sup> ed., O'Neil J. Smith A., Heckelman P., Obenchain J. Jr (Eds.) Merck & Co Inc. Whitehouse Station N. J. USA, 1996.
  137. Tortora, G.J. y Garbowski, S. Principios de Anatomía y Fisiología. 9<sup>a</sup> ed. México, Oxford University Press, 2002.
  138. Ugalde, M., Reza, V., Gonzalez-Trujano, M.E., Bharathi, A., Khan, I.A. and Navarrete, A. Isobolographic analysis of the sedative interaction between six central nervous system depressant drugs and *Valeriana edulis* hydroalcoholic extract in mice. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2005, 57:1-9.

- 
- 
139. Wang, J.P., Ho, T.F., Chang, L.C. and Chen, C.C. Antiinflammatory effect of magnolol, isolated from *Magnolia officinalis*, on A23187-induced pleurisy in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1995, 74:857-860.
  140. Watanabe, K., Watanabe, H., Goto, Y., Yamaguchi, M., Yamamoto, N. and Hagino, K. Pharmacological properties of magnolol and honokiol extracted from *Magnolia officinalis*: central depressant effects. *Planta Medica*, 1983, 49:103-108.
  141. Watanabe, K., Watanabe, H., Goto, Y., Yamamoto, N. and Yoshizaki, M. Studies on the active principles of magnolia bark. Centrally acting muscle relaxant activity of magnolol and honokiol. *Japanese Journal of Pharmacology*, 1975, 25:605-607.
  142. Watkins, J.C. and Evans, R.H. Excitatory amino acid transmitters. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1981, 21:165-204.
  143. Yonekawa, W.D., Kupferberg, H.J. and Woodbury, M.D. Relationship between pentylenetetrazol-induced seizures and brain pentylenetetrazol levels in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1980, 214:89-593.
  144. Wisden, W. and Seeburg, P.H. GABA<sub>A</sub> receptor channels: from subunits to functional entities. *Current Opinion in Neurobiology*, 1992, 2:263.
  145. Yang, M.H., Blunden, G., Patel, A.V., O'Neill, M.J. and Lewis, J.A. Coumarins and sesquiterpene-lactones from *Magnolia grandiflora* leaves. *Planta Medica*, 1994, 60:390-393.
  146. Zhu, Y.P. *Chinese Materia Medica: Chemistry, Pharmacology and Applications*, Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 1998.

---

---

## 11. CIBERGRAFÍA

- I. [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/8679.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/8679.htm)
- II. <http://iibce.edu.uy/uas/neuronas/abc.htm#y>
- III. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000800.htm>
- IV. <http://www.sirinet.net/~jgjohnso/nervous.html>
- V. [www.educarchile.cl/ntg/mediateca/1605/article-92967.html](http://www.educarchile.cl/ntg/mediateca/1605/article-92967.html) - 35k
- VI. [http://psychcentral.com/psypsych/Nervous\\_system](http://psychcentral.com/psypsych/Nervous_system)
- VII. [http://www.biopsicologia.net/fichas/page\\_39.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/page_39.html)
- VIII. <http://www.uprm.edu/biology/profs/velez/neurotrans.htm>
- IX. [http://www.parcial/brain-images/seizure\\_partial.jpg](http://www.parcial/brain-images/seizure_partial.jpg)
- X. [http://www.general/brain-images/seizure\\_general.jpg](http://www.general/brain-images/seizure_general.jpg)
- XI. <http://www.iladiba.com.co/upr/1998/No31998/HTM/ANSIE1.asp>
- XII. <http://www.nimh.nih.gov/anxiety>

FRONTIERS IN BIOORGANIC AND  
NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY



American Society of Pharmacognosy  
46<sup>th</sup> Annual Meeting  
Oregon State University

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DEPRESSANT EFFECTS OF A CRUDE EXTRACT OF THE  
MAGNOLIA DEALBATA LEAVES IN MICE**

Eva Gonzalez-Trujano<sup>1,2</sup>, Laura Martinez<sup>1,2</sup>, Sandra Orozco<sup>3</sup>, Marco Chavez<sup>3</sup> and Fabiola Dominguez<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Instituto Nacional de Psiquiatria "Ramon de la Fuente", D.F. <sup>2</sup>Facultad de Quimica-UNAM, D.F. <sup>3,4</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla and D.F. Mexico.

Chemical studies on *Magnolia grandiflora* and *Magnolia officinalis* have reported the presence of magnolol and honokiol, which exhibit central nervous system (CNS) effect. *Magnolia dealbata* is a native plant in the natural environment and probably originated from Southern Mexico and it is considered to have sedative properties in Mexican traditional medicine. In the present study we report the effects of a crude extract of *Magnolia dealbata* on the CNS in mice. Male Swiss albino mice (25-30 g) were grouped in 6 animals. Esophageal way was used to administer 30, 100 and 300 mg/kg of the extract and pharmacological effects were tested on exploratory activity, anti-anxiety response, sodium pentobarbital-induced hypnosis and pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizures in comparison to honokiol, magnolol, buspirone and diazepam as reference drugs. The results from the experimental models tested were as follows: 1) No alteration on the exploratory activity at any doses tested; 2) a significant diminution in the head-dipping and exploratory rearing tests at 300 mg/kg; 3) a significant dose-dependent prolongation in the time of sodium pentobarbital-induced hypnosis from 100 to 300 mg/kg and, 4) a delayed in the latency to the onset of PTZ-induced mioclonus and clonus at 300 mg/kg, but also, the presence of tonic seizures was avoided from 30 to 300 mg/kg doses. The sedative-hypnotic, anxiolytic and anticonvulsant effects obtained in these experiments support that *Magnolia dealbata* possesses CNS activity and reinforce the popular use in Mexican traditional medicine. This study was supported by Miguel Aleman Foundation and IMSS grant.



# LA SOCIEDAD MEXICANA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS A. C.

Extiende el presente reconocimiento a:

**MARTÍNEZ MARTÍNEZ AL**

Por su participación con la ponencia:

**“ ESTUDIO DEL EFECTO ANSIOLÍTICO Y ANTICONVULSIVO DEL  
EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE MAGNOLIA DEALBATA  
(MAGNOLIACEAE) EN RATÓN “**

Durante el XLVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas celebrado del 4 al 8 de Septiembre de 2005 en la ciudad de Guadalajara, Jalisco.

**Dra. Luisa L. Rocha**  
Presidenta

**Dra. Carolina Escobar**  
Secretaria



EL INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE

**XX** Reunión Anual  
de Investigación

Otorga el presente

# DIPLOMA

A: Laura Martínez Martínez

Por haber obtenido el 1er lugar de  
la categoría Estudiante en el 4to. Concurso de Cartel

Celebrado en el marco de la  
XX Reunión de Investigación  
de este Instituto.

Dr. Gerhard Heinz Martin  
Director General





# Estudio del efecto ansiolítico y anticonvulsivo de *Magnolia dealbata* (Magnoliaceae) en ratón.



Ana Laura Martínez<sup>a,b</sup>, Fabiola Domínguez<sup>c</sup>, Sandra Orozco<sup>d</sup>, Marco Chávez<sup>e</sup> y Ma. Eva González-Trujano<sup>a\*</sup>,

<sup>a</sup>Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz, <sup>b</sup>Facultad de Química-UNAM, <sup>c</sup>Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, <sup>d</sup>Centro de Investigación Biomédica de Oriente-IMSS, México D.F.

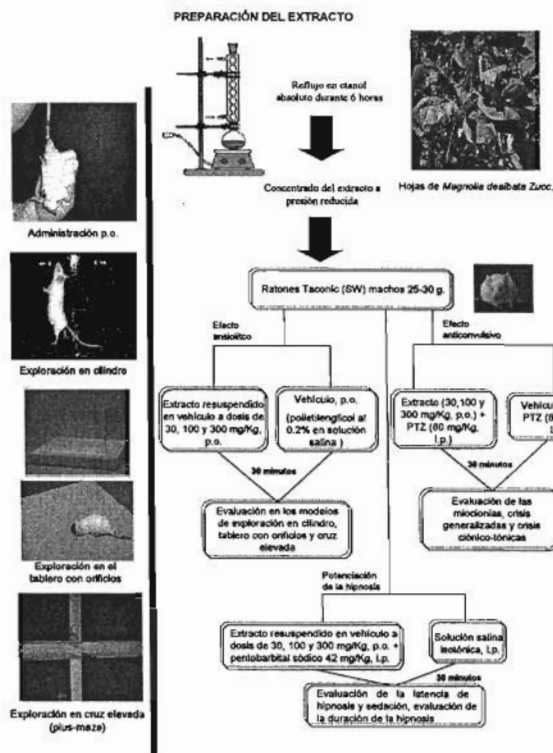
## 1. Introducción

De las plantas medicinales más utilizadas a nivel mundial destacan precisamente aquellas con potencial terapéutico para las enfermedades del sistema nervioso central (SNC). La ansiedad, la epilepsia y las alteraciones del sueño ocupan los primeros lugares en incidencia como padecimientos del SNC en México. Algunos tratamientos, a pesar de ser efectivos, producen efectos colaterales tales como la tolerancia y la dependencia. Por ello, surge la necesidad del uso de otras alternativas terapéuticas. Recientemente, se demostró que *Magnolia officinalis* contiene un importante principio activo llamado honokiol, responsable de sus propiedades ansiolíticas<sup>2,3,4,5</sup>, efecto que se ha comprobado en estudios clínicos. En otros estudios se ha reportado el efecto anticonvulsivo de *M. grandiflora* en ratas<sup>1</sup>. En México se cuenta con especies de *Magnolia* como por ejemplo la *M. dealbata* Zucc., de la que se presume produce efectos en el SNC, sin embargo no se habían realizado estudios que lo comprobaran. Por lo tanto en el presente estudio se realizó el perfil neurofarmacológico de un extracto crudo de *M. dealbata* Zucc. utilizando diferentes modos experimentales en ratón.

## 2. Objetivos

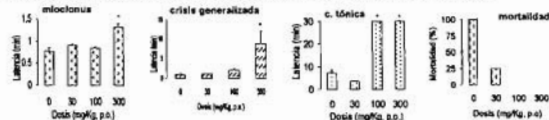
- Analizar el efecto del extracto de *Magnolia dealbata* Zucc. en las crisis convulsivas inducidas con pentilentetrazol (PTZ)
- Determinar el efecto del extracto de *Magnolia dealbata* Zucc. en tres modelos experimentales de ansiedad (modelo de exploración en cilindro, tablero con orificios y cruz elevada).
- Estudiar el efecto del extracto de *Magnolia dealbata* Zucc. en un modelo de potenciación de la sedación e hipnosis
- Comparar los efectos de *M. dealbata* Zucc. con fármacos de referencia que son utilizados en la clínica para las diferentes alteraciones del SNC

## 3. Protocolo experimental

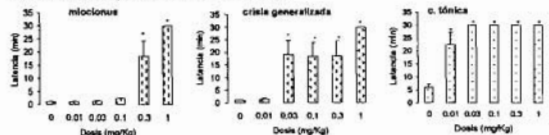


## 4. Resultados

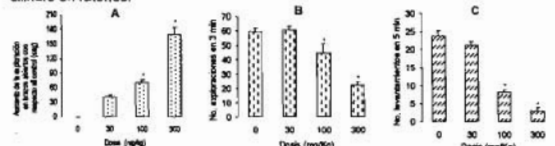
El extracto de *M. dealbata* Zucc., retardó significativamente y dosis-dependiente presencia de mioclonus, crisis generalizada e inhibió la manifestación de la crisis tónica reduciendo la mortalidad inducidas por el agente convulsivo PTZ en ratones.



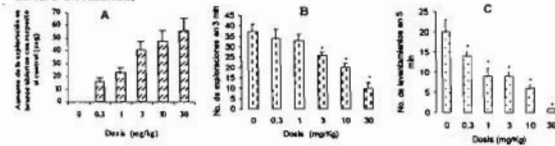
El diazepam retardó e inhibió significativamente y dosis dependiente la presencia de mioclonus, crisis generalizada y fase tónica.



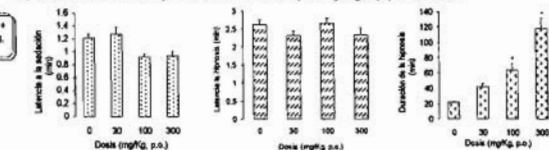
El extracto de *M. dealbata* Zucc. redujo de manera dosis-dependiente la ansiedad inducida en los modelos experimentales de A) plus-maze, B) tablero con orificios y C) cilindro en ratones.



El tratamiento con buspirona redujo de manera dosis-dependiente la ansiedad inducida en los modelos experimentales A) plus-maze, B) tablero con orificios y C) cilindro en ratones.



El extracto de *M. dealbata* potenció significativamente y dosis dependiente el efecto hipnótico inducido con pentobarbital sódico (42 mg/Kg, i.p.) en ratones.



## 5. Discusión y conclusión

Estos resultados demuestran que el extracto de *Magnolia dealbata* Zucc produce efectos depresores en el SNC, siendo significativos los efectos ansiolítico y anticonvulsivo observados a las dosis de 100 y 300 mg/Kg. Dichos efectos fueron comparables a los producidos por fármacos de referencia. En este estudio se confirma el uso que se le da en la medicina tradicional a esta especie, ya que diversas preparaciones de las plantas del género *Magnolia* : han empleado históricamente para el tratamiento de los desórdenes de ansiedad e epilepsia.

### Referencias

1. Biedler, 1986. Journal of Ethnopharmacology 81, 143-152.
2. Kuribay, 1986. Japanese Journal of Pharmacology, 18:379-382.
3. Kuribay, 1986. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 50:819-826.
4. Kuribay, 2000. J. Pharm. Pharmacol. 52, 1425-1429
5. Moryones, 1999. J. Nat. Prod. 80, 130-136.