



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**PSICOLOGÍA**

**CAMBIOS ELECTROGRÁFICOS Y PROPIEDAD ANTICONVULSIVA DEL  
EXTRACTO DE MEDIANA POLARIDAD DE LA *RUTA CHALEPENSIS* EN  
RATONES**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**EDGAR URBINA TREJO**

**JURADO DE EXAMEN**

**DIRECTOR: DR. DAVID MARTÍNEZ VARGAS**

**COMITÉ: DR. JOSÉ GABRIEL SÁNCHEZ RUIZ**

**DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ**

**DR. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL**

**MTRA. EMMA PATRICIA PÉREZ HERNÁNDEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



# SALUD

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Se agradece el apoyo teórico, práctico, el material y espacio brindado por el laboratorio de neurofisiología del control y regulación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Este trabajo ha sido parcialmente apoyado por el proyecto con el número NC123240.1 y por el proyecto Conacyt 226454/256448.

Así mismo se agradece el apoyo brindado por el Laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales del INPRFM, a cargo de la Dra. María Eva González Trujano, por proporcionar los extractos de la *Ruta chalepensis*.

Se agradece la asistencia técnica del señor Alejandro Rubio Luviano por el suministro de material especializado y el mantenimiento de los animales de experimentación.

## **Agradecimientos**

A mis papás, por el gran ejemplo de las excelentes personas que son, ya que ellos han sido parte de mi desarrollo personal y profesional. Han sido pacientes durante las dificultades que he llegado a tener en la escuela y me han dado sus mejores consejos. Han sido mi mejor escuela.

A mi hermana, por compartir conmigo muchos momentos de alegría y crecimiento, ha sido una increíble compañera de juegos y aventuras.

Al Dr. David Martínez Vargas, por todo el apoyo y guía que me proporcionó fuera y dentro del laboratorio.

A los doctores Víctor Manuel Magdaleno Madrigal y Alejandro Valdés Cruz, por su apoyo y enseñanzas en el laboratorio y ser ejemplo de excelencia en la docencia.

A mis amigos que me han dado increíbles momentos de diversión y crecimiento personal.

# Índice

<b>1 Marco teórico</b> .....	1
1.1 Antecedentes históricos de la epilepsia .....	1
1.2 Epilepsia .....	7
1.2.1 Definición .....	7
1.2.2 Clasificación de las crisis epilépticas .....	9
1.2.3 Prevalencia .....	11
1.2.4 Repercusiones emocionales cognoscitivas y sociales .....	12
1.3 Modelos experimentales de epilepsia .....	13
1.3.1 Pentilentetrazol (PTZ) .....	17
1.3.2 Electrochoque máximo .....	19
1.4 Tratamiento de la epilepsia .....	20
1.5 Uso de plantas medicinales con fines terapéuticos .....	22
1.5.2 Plantas medicinales con actividad anticonvulsiva .....	24
1.5.2.1 La <i>Ruta chalepensis</i> .....	25
<b>2. Planteamiento del problema</b> .....	31
<b>3. Método</b> .....	34
3.1 Animales .....	34
3.2 Materiales .....	34
3.3 Procedimiento .....	36
3.3.1 Crisis inducidas con PTZ .....	36
3.3.2 Electrochoque máximo corneal .....	40
3.3.3 Extracto de la <i>R. chalepensis</i> .....	42
3.3.4 Análisis estadístico .....	43
<b>4. Resultados</b> .....	44
4.1 Crisis inducidas con PTZ .....	44
4.2 Electrochoque máximo .....	50
<b>5. Discusión</b> .....	52
<b>6. Conclusiones</b> .....	57
<b>7. Referencias</b> .....	58

## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> <i>Planta prehispánica, Tlatlacotic</i> .....	3
<b>Figura 2</b> <i>La sección sobre la epilepsia del código de la Cruz-Badiano</i> .....	4
<b>Figura 3</b> <i>Portada del Informe médico de Pedro de Horta</i> .....	5
<b>Figura 4</b> <i>Clasificaciones de los tipos de epilepsia</i> .....	9
<b>Figura 5</b> <i>Clasificación de los tipos de crisis por la ILAE en el 2017</i> .....	10
<b>Figura 6</b> <i>Modelo del receptor GABAA y el sitio de unión del PTZ</i> .....	18
<b>Figura 7</b> <i>R. chalepensis</i> .....	26
<b>Figura 8</b> <i>Preparación del implante de electrodos</i> .....	37
<b>Figura 9</b> <i>Procedimiento del experimento de crisis inducidas con PTZ.</i> .....	38
<b>Figura 10</b> <i>Procedimiento del experimento de crisis inducidas con electrochoque máximo corneal</i> .....	42
<b>Figura 11</b> <i>Porcentaje de cambio respecto a la línea base de la potencia de la corteza parietal izquierda</i> .....	45
<b>Figura 12</b> <i>Espectrogramas de potencia representativos</i> .....	46
<b>Figura 13</b> <i>Cambio producido por la dosis de 1000 mg/kg</i> .....	47
<b>Figura 14</b> <i>Cambios en crisis</i> .....	48
<b>Figura 15</b> <i>Densidad de espigas en las crisis clónicas</i> .....	49
<b>Figura 16</b> <i>Porcentaje de supervivencia</i> .....	50

## Tablas

<b>Tabla 1</b> <i>Definición operacional (práctica) de la epilepsia</i> .....	8
<b>Tabla 2</b> <i>Tipos de crisis según el modelo experimental utilizado</i> .....	16
<b>Tabla 3</b> <i>Distintos compuestos reportados de la Ruta Chalepensis L.</i> .....	27
<b>Tabla 4</b> <i>Clasificación conductual en crisis</i> .....	39
<b>Tabla 5</b> <i>Efecto anticonvulsivo del extracto de Ruta chalepensis en el electrochoque máximo corneal</i> .....	51

## Lista de abreviaturas

SNC: sistema nervioso central

Hz: hertz

ILAE: International League Against Epilepsy

EEG: electroencefalograma

GABA: gamma-Aminobutyric acid

PTZ: pentilentetrazol

MES: maximal electroshock

mES: minimal electroshock

FAE: fármaco antiepiléptico

OMS: Organización Mundial de la Salud

AcOEt: acetato de etilo

DL: dosis letal

v.o.: vía oral

i.p.: vía intraperitoneal

INPRFM: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

FFT: Fast Fourier Transform

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

## Resumen

La epilepsia es una enfermedad con gran prevalencia y con una baja brecha de tratamiento en países en vías de desarrollo. Las personas con epilepsia han recibido hasta la actualidad gran estigmatización y segregación de parte de la sociedad, ya que han considerado a la epilepsia como causa de hechos sobrenaturales. La inaccesibilidad del tratamiento y la negación del tratamiento proporcionado por la medicina moderna da gran apertura a la utilización de medicina tradicional, entre la cual se encuentra la medicina herbal. Una especie que ha sido altamente utilizada en distintas civilizaciones a nivel mundial es la *Ruta chalepensis*, la cual es empleada en México para distintas aplicaciones como contra los cólicos menstruales, el mal de ojo, vértigo, lombrices intestinales, intoxicaciones, dolor de cabeza, ansiedad y problemas oculares; también es usada como antiveneno, abortivo, antiinflamatorio, antipirético, analgésico y anticonvulsivo. La efectividad anticonvulsiva de la *R. chalepensis* ha sido reportado en dos investigaciones previas, sin embargo, solo se ha utilizado extractos etanólicos y acuosos; midiendo conductualmente el efecto de los extractos sobre las crisis. Por lo que el objetivo del presente trabajo fue explorar la efectividad que tiene un extracto de mediana polaridad de la *R. chalepensis* sobre dos modelos agudos de crisis generalizadas y sobre la actividad cerebral en ratones.

Se obtuvo el extracto de mediana polaridad de la *R. chalepensis* utilizando acetato de etilo, preparando diferentes disoluciones: 100, 200, 300, 500 y 1,000 mg/kg. Asignando una dosis diferente a cada grupo experimental (6 ratones por grupo). Por otro lado, el grupo control se trató con solución salina y el grupo vehículo se trató con tween 80. Mientras tanto, un grupo se trató con diazepam y otro con pentobarbital, los cuales sirvieron como fármacos de referencia.

Se empleó un modelo agudo de pentilentetrazol (PTZ), midiendo la latencia a la primera crisis clónica, a la primera crisis tónico-clónica, la incidencia de crisis clónicas, de crisis tónico-clónicas, la densidad de espigas, el índice de mortalidad y el porcentaje de cambio de la potencia absoluta. La potencia se midió de los minutos 10 a 15 y de los minutos 20 a 25 después de haber aplicado el tratamiento asignado a cada animal.

Para respaldar los datos obtenidos con el PTZ se utilizó el electrochoque máximo corneal, midiendo la duración y el porcentaje de la extensión tónica, la duración de la crisis generalizada, la latencia a la recuperación de la pérdida del reflejo de enderezamiento y la latencia a la exploración.

En el experimento de crisis agudas con PTZ se obtuvo un descenso en la banda alfa durante los minutos 20 a 25, con la dosis de 100 mg/kg de la *R. chalepensis*, se registró un descenso en la banda alfa y gama del minuto 10 al 15 y en la banda alfa del minuto 15-25 en los animales tratados con 300 mg/kg de la *R. chalepensis*; mientras que se obtuvo un descenso en las banda alfa y gama, en los minutos de 10 a 15 con la dosis de



500 mg/kg de la *R. chalepensis*, también se obtuvo descenso en las bandas alfa, beta y gama en las mediciones de 10 a 15 y de 20 a 25 en los animales tratados con 500 mg/kg de la *R. chalepensis*, se midió un descenso en la banda alfa en los minutos de 20 a 25 en los animales tratados con diazepam, mientras que se registró descenso en las bandas delta, teta, alfa, beta y gama en los tiempos de 10 a 15 y de 20 a 25 en los animales tratados con pentobarbital. Por otro lado, en el efecto sobre las crisis se midió un descenso en la incidencia a las crisis clónicas en los grupos tratados con tween 80, 1,000 mg/kg de la *R. chalepensis* y el grupo tratado con diazepam. Hubo un descenso en la incidencia de crisis tónico-clónicas en los grupos tratados con diazepam y con 300, 500 y 1,000 mg/kg de la *R. chalepensis*. En la latencia a la aparición de la primera crisis tónico-clónica se midió aumento en los grupos tratados con 100, 300, 500 y 1000 mg/kg de la *R. chalepensis* así como en el grupo tratado con diazepam. En los grupos tratados con 500, 1000 mg/kg de la *R. chalepensis*, así como el grupo tratado con diazepam presentaron disminución en la densidad de espigas durante las crisis clónicas. Finalmente, los grupos que presentaron un aumento en el porcentaje de supervivencia fueron los tratados con 300, 500 y 1,000 mg/kg de la *R. chalepensis* así como el tratado con diazepam.

En el experimento con electrochoque máximo se obtuvo que los grupos tratados con diazepam, con las dosis de 100, 300 y 500 mg/kg de la *R. chalepensis* no presentaron extensión tónica, tuvieron una disminución en la latencia a la recuperación de la pérdida del reflejo de enderezamiento, una disminución en la duración de la crisis generalizada y una disminución de la latencia a la exploración.

Se puede concluir que el extracto de acetato de etilo de la *R. chalepensis* es una sustancia anticonvulsiva dosisdependiente que principalmente protege ante la generación de crisis tónico-clónicas, crisis que son de más severidad, mientras que disminuye la severidad de las crisis clónicas. Sin embargo, este extracto de mediana polaridad en dosis altas provoca un efecto adverso, ya que se registró letargo en la actividad motora y depleción de la actividad cerebral, por lo que estudios de las dosis seguras en seres humanos son recomendables.

## Marco Teórico

### 1.1 Antecedentes históricos de la epilepsia

Intentar abordar la historia de la epilepsia es ahondar en la evolución de la cultura, la religión y la propia historia de la medicina. Por mucho tiempo se ha concebido a la epilepsia como un evento sobrenatural, a tal grado que ha sido conocida como la enfermedad sagrada (Rocha, 2005).

Desde sus registros más antiguos, en Babilonia en el siglo XI a. C., se pensaba que esta enfermedad era un castigo de los dioses por haber transgredido sus leyes (Figueroa-Duarte & Campbell-Araujo, 2015). Fue hasta la aparición de la escuela hipocrática en Grecia, donde se criticó la idea de que la epilepsia fuera una enfermedad sagrada, proponiendo una causa no sobrenatural. Hipócrates en su tratado “sobre la enfermedad sagrada”, la definía como una enfermedad hereditaria, la cual era causada por el desequilibrio entre los humores de una persona, que además se podía tratar con dietas y drogas (Figueroa-Duarte & Campbell-Araujo, 2015; García-Albea, 1998; Rocha, 2005). Sin embargo, la idea hipocrática en su tiempo no influyó en la mente de las personas, dominó más la postura religiosa que contemplaba que la epilepsia se trataba de la posesión de algún demonio, para lo cual se realizaban exorcismos a los enfermos (Korczyn, Schachter, Amlerova, Bialer, Emde, Brázdil, et al., 2015).

Alrededor de 550 años después, en Roma, Galeno hipotetizó que esta enfermedad se debía a la interrupción del flujo del “pneuma psíquico” dentro del sistema ventricular.

Proponía como terapia hacer sangrías, ejercicio moderado y dietas (Devilat, 2014; Korczyn et al., 2015; Rocha, 2005).

Durante la Edad Media, el estudio científico de la epilepsia se mantuvo casi estático, se consideraba una enfermedad contagiosa y adquirida por causas sobrenaturales. El ocultismo en este periodo la hizo una enfermedad muy temida, llena de supersticiones y prácticas extremistas, como castrar y expulsar a los hombres, quemar a las mujeres, considerándolas brujas y enterrar vivas a las embarazadas. Posteriormente, durante el Renacimiento, la medicina como ciencia comenzó a retomar importancia y se logró postular que todos los tipos de epilepsia eran desórdenes de origen cerebral, proponiendo como principal causa la irritación. Aunque también se intensificó la postura del pensamiento mágico. Las figuras eclesiásticas tomaron el papel de dotar de una explicación demoniaca a esta enfermedad, basándose en los escritos de la Biblia (Figuroa-Duarte & Campbell-Araujo, 2015). Aunque aún existía la influencia de la concepción divina de la epilepsia, ya estaba en crecimiento el modelo científico.

La epilepsia fue reconocida como enfermedad en la América precolombina. Tanto los mayas, aztecas e incas asociaron este padecimiento con la magia y la religión. Para los mayas, la epilepsia era considerada como el resultado del ataque al nahual del individuo. Si el nahual sobrevivía a la lucha contra las fuerzas del mal, la persona dejaría de tener epilepsia y podría convertirse en brujo (Figuroa-Duarte & Campbell-Araujo, 2015). En la comunidad maya hasta la actualidad se utiliza una mezcla de dos hierbas (kaxlam tunin y cheneh pox slib) para tratar la epilepsia (Carod & Vázquez-Cabrera, 1998). Para los aztecas, la epilepsia podía adquirirse por medio de las diosas Cihuapiltin; y para el

tratamiento, utilizaban limpias, herbolaria, opoterapia (uso de partes de animales) o partes de humano (Aranda, Viesca, Sánchez, Sánchez, Ramos, & Sanfilippo, 2003).

En la época Colonial en México, las culturas europeas se mezclaban con las nativas americanas, cambiando de una ideología politeísta a la religión cristiana, mientras distintos personajes del viejo mundo recolectaban evidencias sobre la vida en el nuevo continente: en el área de la salud fue encargado un registro de los tratamientos utilizados para las enfermedades americanas, para lo cual fue preparado un manuscrito elaborado en náhuatl por el médico indígena Martín de la Cruz en 1552, traducido inmediatamente al latín por Juan Badiano, quien lo tituló *Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis*; que posteriormente sería llamado el Códice de la Cruz-Badiano. Este trabajo fue realizado por encargo de Francisco de Mendoza hijo del virrey de Mendoza, con la finalidad de llevarlo al rey Carlos V y mostrarle la riqueza natural del nuevo continente (Aranda et al.,

**Figura 1**

*Planta prehispánica,  
Tlatlacotic*



Ilustración del códice de la Cruz-Badiano, representando la planta llamada Tlatlacotic.

2003). El códice de la Cruz-Badiano es una obra de gran importancia en la herbolaria medicinal, muestra la gran variedad de plantas utilizadas por la medicina azteca en la primera mitad del siglo XVI. Entre las enfermedades que se describen en el manuscrito, destaca la epilepsia, distinguiéndose dos tipos de crisis epilépticas: Huapahuzliztli (alteraciones caracterizadas por quietud y convulsiones) y Hihixcayotl (alteraciones caracterizadas por temblor) (Aranda et al., 2003).

Las plantas que se mencionan en el código de la Cruz-Badiano para tratar la epilepsia (figuras 1 y 2) eran las llamadas quetzalatzonyatl (posiblemente *Barkleyanthus salicifolius*), tlatlacotic (posiblemente *Baccharis salignus*, o una especie del género *Bidens*), acocohxihuitl (posiblemente *Arracacia atropurpurea*, *Lagenaria siceraria* o la *Bidens pilosa*), tetzitzilin (que posiblemente pertenecía a las Cucurbitáceas) (de la Cruz & Badiano, 1991; Elferink, 1999). A pesar de esa evidencia, dada a la destrucción de registros antiguos con la llegada de los españoles, se desconoce si en los registros

## Figura 2

La sección sobre la epilepsia del código de la Cruz-Badiano



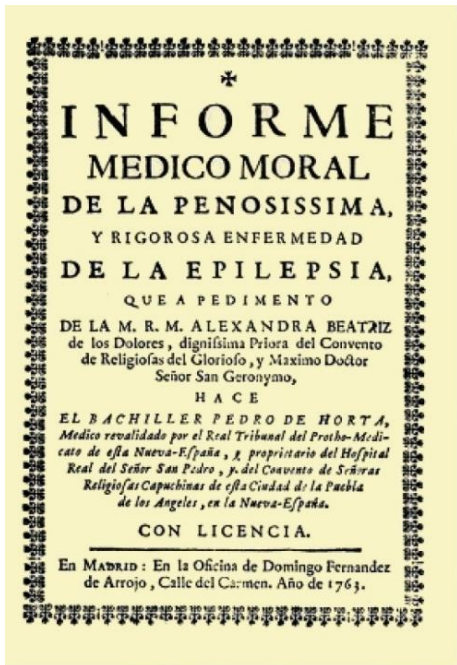
Badiano tradujo la enfermedad como enfermedad comicial (comitialis morbus). En la parte superior se representan las plantas llamadas quetzalatzonyatl, acocohxihuitl y tetzitzilin.

provenientes de cronistas europeos y del código de la Cruz-Badiano, se retrata la concepción y el tratamiento de la epilepsia y de otras enfermedades que se tenían en épocas precolombinas. En el código de la Cruz-Badiano ya se puede observar una pequeña influencia de la cultura europea en la utilización de algunos tratamientos como lo es la ingesta de piedras extraídas del buche del halcón (práctica que se realizaba en Europa como remedio para la melancolía y la epilepsia) (Elferink, 1999), por lo que las prácticas, creencias y tratamientos que se relatan en dicho manuscrito, se deben reducir a las de esa época y no a las prácticas precolombinas.

Otro reconocido texto de un médico mexicano, además del ya mencionado Códice de la Cruz-Badiano, es el libro titulado “Informe médico-moral de la penosísima y rigurosa

### Figura 3

*Portada del Informe médico de Pedro de Horta*



El informe médico-moral de la penosísima y rigurosa enfermedad de la epilepsia, escrito en México por Pedro de Horta e impreso en Madrid en 1763. Es considerado el primer libro de Latino América.

enfermedad de la epilepsia” (figura 3), escrito por Pedro de Horta en 1763, que representa el primer tratado americano sobre la epilepsia (Figueroa-Duarte & Campbell-Araujo, 2015; Rocha, 2007). En su libro, Horta recopiló la información que había hasta su época acerca de la epilepsia, realizó una clasificación de los tipos de epilepsia, las describió conductualmente, mencionó sus causas inmediatas y remotas; así como el tratamiento. De Horta consideró como causa principal, la herencia y recomendó sangrías para el tratamiento, dejando en claro su formación influenciada por la teoría hipocrática (García-Albea, 1998).

Retornando el curso de la epilepsia en Europa, según Figueroa-Duarte & Campbell-Araujo (2015) y Rocha (2005) fue hasta terminar la época del Renacimiento,

cuando los trabajos de clasificación, etiología y tratamiento de la epilepsia se intensificaron. Mientras tanto, más tarde Thomas Willis (1621-1675) ubicó la génesis de esta enfermedad en el cerebro por una explosión química violenta. Fue en la época contemporánea cuando Fritsch, Hitzing y Luciani expusieron que la epileptogénesis se encuentra en la excesiva excitación motora. Posteriormente en 1824, Calmei, quien además de clasificar la epilepsia según la severidad de las crisis o la localización de la lesión, describió las crisis de ausencia. Mientras tanto en 1870, Hughlings Jackson realizó

estudios extensos clínico-patológicos sobre la epilepsia y le atribuyó nuevamente una causa orgánica, situando el origen de las crisis en el cerebro. En 1857, Charles Locock, publicó que el bromuro de potasio fue eficaz como antiepiléptico, marcando el inicio de la farmacología moderna de los antiepilépticos. Yurevich Kaufman en 1912, obtuvo por primera vez de forma experimental registros electroencefalográficos de crisis epilépticas. Una herramienta que ha resultado muy útil para el diagnóstico de la epilepsia es el electroencefalograma. Un registro electroencefalográfico es el registro del voltaje (diferencia de potencial) del sistema nervioso central (SNC), el cual está relacionado a la actividad sináptica sincrónica, sumada de algunas regiones cerebrales (Fisher, 1989). Aparte de su gran uso en medicina clínica, su utilidad en la investigación es de gran importancia dado su bajo grado de invasividad, menores costos y alta resolución temporal a comparación de otras técnicas de imagenología. Anteriormente se ha descrito la actividad electroencefalográfica en humanos y en otros animales no humanos; Hans Berger registró y describió las ondas cerebrales en humanos en distintas condiciones, tales como en una crisis de ausencia, catalogándolas como paroxismos de 3 hertz (Hz); registró una crisis tónico-clónica y la depresión post-ictal (Figueroa-Duarte & Campbell-Araujo, 2015; Rocha, 2005).

El análisis de la cuantificación del EEG puede dar datos sobre los distintos efectos que pueden provocar los fármacos sobre el SNC al ser comparado con el efecto que producen algunos fármacos ya conocidos (Koopman, Wouters, & Krijzerb, 1996; Schulz, Jobert, & Hübner, 1998). Para la cuantificación del EEG es de importancia descomponer el registro, de tal manera se puede medir la amplitud de las ondas o la frecuencia. Siendo la amplitud la distancia vertical que hay entre un valle (punto más bajo de una onda) o una cresta (punto más alto de una onda) de una onda y la línea cero. Mientras que la frecuencia,

que se mide en Hz, es el número de ciclos (una cresta y un valle) por segundo. La frecuencia se puede dividir en distintos ritmos cerebrales, a los cuales se les han atribuido estados fisiológicos (Covey & Carter, 2015):

Delta: De 0.5 a 4 Hz en humanos. Tiene mayor predominancia durante el sueño de ondas lentas.

Teta: De 4 a 9 Hz. Presente en distintas actividades de vigilia, especialmente durante el sueño de movimientos oculares rápidos.

Alfa: De 9 a 15 Hz. Es predominante durante estado de vigilia, mientras los ojos están cerrados o durante un estado de relajación.

Beta: De 15 a 30 Hz. Predomina en estados de mayor alerta y atención.

Gamma: De 30 a más de 200 Hz. Predomina durante la actividad enfocada. Es probable que refleje el estado global de alerta.

## 1.2 Epilepsia

### 1.2.1 Definición

La epilepsia es una de las enfermedades más antiguas y estigmatizadas. Crear su definición no ha sido tan sencillo, en parte por desconocer su etiología o por la variedad de signos y síntomas que se presentan en los diferentes tipos de epilepsia.

La epilepsia ocurre por un desbalance entre los sistemas de neurotransmisores excitadores e inhibidores; da lugar a descargas excesivas o descontroladas de las neuronas. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés International League Against Epilepsy) proporcionó en el 2005 una definición conceptual,



donde se establece que la epilepsia “es un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar ataques epilépticos y por las consecuencias neurobiológicas, cognoscitivas, psicológicas y sociales de esta afección” (Fisher, Boas, Blume, Elger, Genton, Lee & Engel, 2005). Por otra parte, define a una crisis epiléptica como la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal anormal o una actividad sincrónica anormal en el cerebro.

Posteriormente la ILAE tras una revisión de la definición de la epilepsia en 2014 reconoce la necesidad de adaptar una definición operacional actualizada que permita mejor aplicabilidad a la práctica clínica y que brindara mayor margen para la detección oportuna y certera de la epilepsia. La cataloga como una enfermedad del cerebro definida por ciertas condiciones (tabla 1).

#### **Tabla 1**

*Definición operacional (práctica) de la epilepsia. Modificada de Fisher, Acevedo, Arzimanoglou, Bogacz, Cross, Elger, et al., (2014)*

- 
1. Por lo menos dos crisis no provocadas (o reflejas), presentadas con más de 24 horas de diferencia.
  2. Una crisis no provocada (o refleja) y la probabilidad de presentar futuras crisis en los próximos 10 años, similar al riesgo general de recurrencia (por lo menos 60%), después de dos crisis no provocadas.
  3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Se considera que la epilepsia ha sido resuelta en personas que tuvieron un síndrome epiléptico dependiente de la edad, pero que ya ha pasado la edad correspondiente o

---

---

que han permanecido libres de convulsiones durante los últimos 10 años y sin haber estado consumiendo medicamentos durante los últimos 5 años.

---

### 1.2.2 Clasificación de las crisis epilépticas

En 2017 la ILAE propuso una clasificación que se dividen en tres niveles, con tal de que se ajusten a los distintos entornos clínicos, contemplando la diferencia de recursos diagnósticos que hay alrededor del mundo. La ILAE propone la clasificación por tipo de crisis, por tipos de epilepsia, y por la etiología de la epilepsia (figura 4). Esta clasificación puede servir de guía para saber qué tipo de tratamiento antiepiléptico utilizar (Scheffer, Berkovic, Capovilla, Connolly, French, Guilhoto, et al., 2017).

**Figura 4**

*Clasificaciones de los tipos de epilepsia*



Figura modificada de Scheffer et al, 2017. \*se denota el inicio de las crisis.

El tipo de crisis es el punto de partida en el marco de clasificación y se divide por inicio focal, inicio generalizado o inicio desconocido (figura 5). En algunos casos en los que no haya acceso a registros electroencefalográficos o estudios de imagen, este nivel puede ser el máximo posible.

**Figura 5.**

*Clasificación de los tipos de crisis por la ILAE en el 2017*

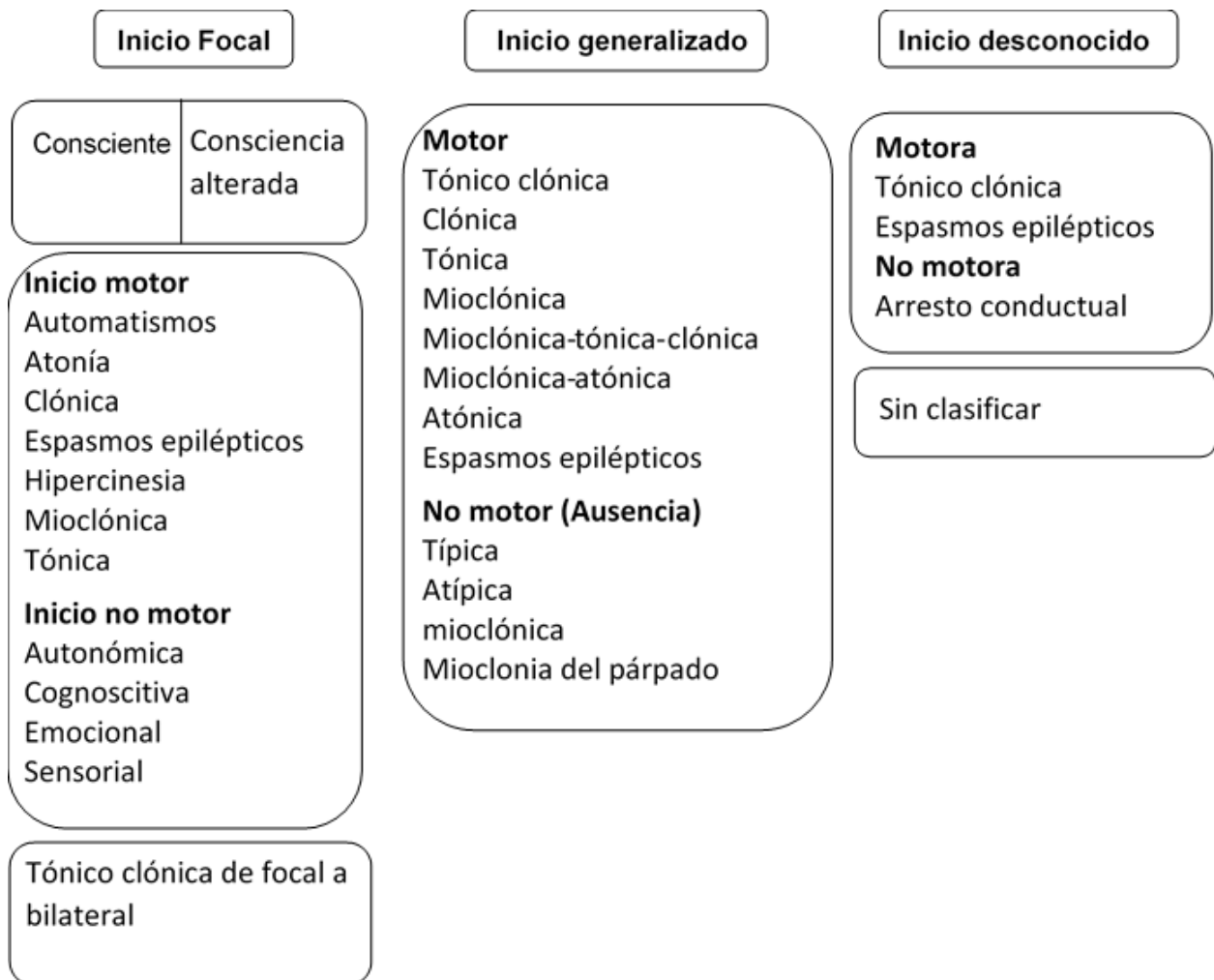


Figura modificada de Fisher, Cross, French, Higurashi, Hirsch, Jansen, et al. (2017).

En la clasificación por el tipo de epilepsia, la ILAE añade el tipo de epilepsia combinada, donde el paciente puede presentar ambos tipos de crisis como por ejemplo en el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. El tipo de epilepsia desconocida

se usa para las personas que se determina que tienen epilepsia, pero el médico no puede determinar si el tipo de crisis que presenta es focal o generalizada.

Un síndrome epiléptico incluye convulsiones, electroencefalograma (EEG) y estudios de imagen característicos que tienden a presentarse juntos. Suelen además presentarse en una edad determinada y tener un pronóstico de tratamiento asegurado.

- Dentro de las epilepsias generalizadas idiopáticas (o epilepsias genéticas generalizadas) se encuentra la epilepsia de ausencia infantil, la juvenil y las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.
- Por otro lado, las epilepsias focales autolimitadas suelen comenzar en la infancia. Algunos síndromes son la epilepsia Rolándica y la epilepsia occipital de la infancia.

La definición brindada por la ILAE en el 2014, así como las clasificaciones anteriormente descritas favorecen no solo a la práctica clínica en la identificación de los tipos de epilepsia del paciente, además se establece una relación recíproca con la investigación clínica y experimental ya que, con estas y otras herramientas, la investigación puede abordar nuevas terapias (Scheffer et al., 2017).

### 1.2.3 Prevalencia

La prevalencia es uno de los índices que le otorgan a la epilepsia la categoría de problema de salud pública, se trata de una cifra que indica el número de personas que presentan el padecimiento dividido entre la población en riesgo de padecerlo en un momento y lugar determinados. La prevalencia de la epilepsia es de 7 personas por cada mil habitantes (50 millones de personas a nivel mundial). Esta enfermedad tiene mayor

prevalencia en edades tempranas de la vida, después de las primeras décadas disminuye para aumentar de nuevo en personas de la tercera edad (Velasco, 2013).

Esta cifra aumenta si se analiza la prevalencia en países en desarrollo, siendo de 14 a 57 epilépticos por cada mil habitantes. Estos pacientes residentes de países en vías de desarrollo, como lo es México, representan el 80 % de la población mundial, por lo que la epilepsia representa un problema importante de salud pública, en especial para estos países. Es posible que esta mayor prevalencia en los países en desarrollo se deba a diferentes hechos, como lo es la insuficiencia de material médico o de personal; que deriva en malas prácticas de parto, de cuidado pre y perinatal; además del escaso control de enfermedades como lo es la neurocisticercosis o la mayor incidencia de traumatismos craneoencefálicos causados por accidentes automovilísticos (Figuroa-Duarte, 2010; Organización Mundial de la Salud, 2018) que son unas de las principales causas de la epilepsia, junto con malformaciones o síndromes congénitos y tumores cerebrales (Organización Mundial de la Salud, 2018; Velasco, 2013).

#### 1.2.4 Repercusiones emocionales cognoscitivas y sociales

El impacto que tienen algunas enfermedades sobre las personas está modificado por el contexto médico, económico, social e histórico. La concepción que se ha tenido de la epilepsia ha sido determinante para marginar a los enfermos a lo largo de la historia; ya sea por creer que hicieron enojar a los dioses, que habían sido poseídos por demonios o hasta creyendo que tal enfermedad era contagiosa, rechazando a los enfermos y a las familias. Por tales razones históricas, la epilepsia ha representado una enfermedad

vergonzosa, causando temor no solo por sus consecuencias médicas, sino también por las represalias sociales que conlleva padecer la enfermedad.

En la actualidad, la epilepsia en las culturas indígenas de México aún es concebida como un hecho espiritual, por tanto, los tratamientos usados son en su mayoría pertenecientes a la medicina tradicional, ya sea por medio del chamanismo o de la medicina herbal. Para algunas de estas poblaciones la epilepsia se contagia por medio de la saliva, para otras significa haber sido víctima de hechicería, por lo que el aislamiento social es común. Esta estigmatización, en algunas de estas poblaciones, conlleva la modificación de las actividades normales del individuo desde el ambiente educativo, la convivencia social, el matrimonio o el empleo (Figuroa-Duarte, 2010; Figuroa-Duarte & Campell Araujo, 2004; Organización Mundial de la Salud, 2018); por ejemplo, en China e India la epilepsia es un motivo para anular el matrimonio, en el Reino Unido se anulaba el matrimonio hasta el año 1971 y en Estados Unidos aún hasta la década de los 80s se les podía negar el acceso a restaurantes, teatros u otros servicios. En general esta enfermedad presenta complicaciones sociales, en parte debido a que algunos tipos de crisis epilépticas son muy llamativas; la vergüenza y temor a sufrir la próxima crisis está presente en la vida cotidiana de los enfermos (Carod & Vázquez-Cabrera, 1998; Figuroa-Duarte, 2010).

### 1.3 Modelos experimentales de epilepsia

Para facilitar el estudio de la epilepsia, desde las causas hasta sus consecuencias, se han desarrollado modelos experimentales basados principalmente en mimetizar las crisis epilépticas observadas en el humano.

Un modelo experimental debe cumplir con ciertas condiciones para que pueda ser reproducible, para que tenga validez y se asemeje al proceso que quiere investigar. Los criterios de validez con los que debe de cumplir un modelo experimental para determinar que dicho modelo mide lo que desea medir son (van der Staay, Arndt, & Nordquist, 2009):

- Validez de constructo: es el grado de similitud entre el mecanismo por el cual se desarrolla el modelo experimental y el mecanismo por el cual se desarrolla el hecho investigado.
- Validez aparente: es el grado de similitud descriptiva entre el modelo experimental y el hecho real al que se desea emular. Una buena forma de identificar nuevos modelos experimentales mediante la validez aparente es comparando los síntomas presentados en el hecho que se desea investigar.
- Validez de predicción: es la medida en la que se puede extrapolar un resultado medido mediante un modelo experimental, en hecho real investigado. En psicofarmacología esta validez se refiere a la capacidad de un modelo experimental para identificar adecuadamente la eficacia terapéutica de ciertos fármacos.

En el caso de modelos experimentales que emulen condiciones de crisis o epilepsia se deben cumplir los siguientes criterios (Sarkisian, 2001):

- 1- El modelo animal debe de mostrar correlaciones o patrones electrofisiológicos similares a los observados en la condición humana.
- 2- Las etiologías deben de ser similares. Es decir, las condiciones humanas derivadas de una predisposición genética subyacente, lesión, trastornos de migración neuronal, etc., deben de presentarse en los modelos experimentales.

- 3- Si la condición humana se caracteriza por la aparición en una cierta edad, el modelo animal debe reflejar una edad similar en humanos.
- 4- Si la condición humana se caracteriza por cambios patológicos específicos, como lesiones focales o displasia cortical, el modelo experimental debe de presentar patologías similares.
- 5- La condición que se está modelando debe de responder a los fármacos antiepilépticos y tratamientos existentes para el correlato en humanos.
- 6- Las características de comportamiento, incluidas las manifestaciones de comportamiento inducidas por las convulsiones, así como los déficits de comportamiento a corto y largo plazo debe de ser similares a las exhibidas por los seres humanos.

Zavala-Tecuapetla & López-Meraz (2011), proponen que los modelos experimentales se pueden clasificar por medio de tres formas. Por la duración del protocolo para producir las crisis (agudos o crónicos), por la causa de la actividad epiléptica (química, estímulos físicos, alteraciones metabólicas o mutaciones genéticas) o por el tipo de actividad epiléptica que se genera (focal o generalizada; cortical o límbica; clónica o tónico-clónica) (tabla 2). La existencia de una gran variedad de modelos experimentales se debe a que ningún modelo imita completamente a la epilepsia y a que muchos de los grandes descubrimientos en la investigación requieren de la validación de varios modelos experimentales (Fisher, 1989).

Las crisis agudas pueden ser inducidas por medio de la aplicación de un químico, o por medios físicos. Estos modelos son de gran importancia para la detección de nuevos compuestos con propiedades anticonvulsivas (Fisher, 1989; Ramos-Morales, Correa-Basurto, Saavedra-Vélez, Acosta-Hernández, Gasca-Pérez, Pérez-Palacios, Trujillo-



Ferrara, 2012), ya que se pueden estudiar los mecanismos de la generación de crisis o los mecanismos de acción de algunos tratamientos anticonvulsivos, así como las alteraciones de la actividad postictal (Zavala-Tecuapetla & López-Meraz, 2011).

**Tabla 2**

*Tipos de crisis según el modelo experimental utilizado (Zavala-Tecuapetla & López-Meraz, 2011)*

Tipo de agente pro-epiléptico	Agente causante	Tipo de actividad epiléptica generada	Tipo de protocolo (duración)	Edad de las ratas	
Químico	Ácido kaínico	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, status epilepticus	Agudo, crónico	Adultas y en desarrollo	
	Pilocarpina	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, status epilepticus	Agudo, crónico	Adultas y en desarrollo	
	<b>Pentilentetrazol</b>		Crisis tónico-clónicas generalizadas	<b>Agudo*</b>	Adultas y en desarrollo
			Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas	Crónico (kindling químico)	Adultas
			Crisis de ausencia	Agudo	Adultas
	Glutamato monosódico	Crisis tónico-clónicas generalizadas	Agudo, crónico	En desarrollo	
	Fluoroetil	Crisis tónico-clónicas generalizadas	Agudo	En desarrollo	
	Toxina tetánica	Crisis secundariamente generalizadas	Crónico	Adultas y en desarrollo	
Físico	Kindling eléctrico	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas	Crónico	Adultas y en desarrollo	

	Generación de postdescargas corticales	Crisis parciales complejas o crisis mioclónicas	Agudo	En desarrollo
	<b>Electrochoques</b>	Crisis mioclónicas, crisis tónico-clónicas	<b>Agudo*</b>	Adultas y en desarrollo
	Hipertermia	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas	Agudo, crónico	En desarrollo
	Hipoxia	Crisis tónico-clónicas	Agudo	En desarrollo
Genético	Ratas genéticamente propensas a crisis de ausencia GAERS	Crisis de ausencia	Descargas electrográficas tipo espiga onda espontaneas	Jóvenes (1 mes de edad) y adultas
	Ratas genéticamente propensas a crisis de ausencia WAG/Rij			
	Ratas genéticamente propensas a la epilepsia GEPR	Crisis convulsivas primaria o secundariamente generalizadas (clónicas/tónico-clónicas)	Sonido	Adultas

GAERS: Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg.

WAG/Rij: Wistar Absence Glaxo rat.

GEPR: Genetically Epilepsy-Prone Rats.

\* Se señalan los modelos utilizados en el presente trabajo.

### 1.3.1 Pentilentetrazol (PTZ)

El pentilentetrazol es un fármaco que hasta la actualidad se utiliza en la investigación experimental de la epilepsia ya que tiene la capacidad de provocar crisis generalizadas,

### Figura 6

Modelo del receptor GABAA y el sitio de unión del PTZ

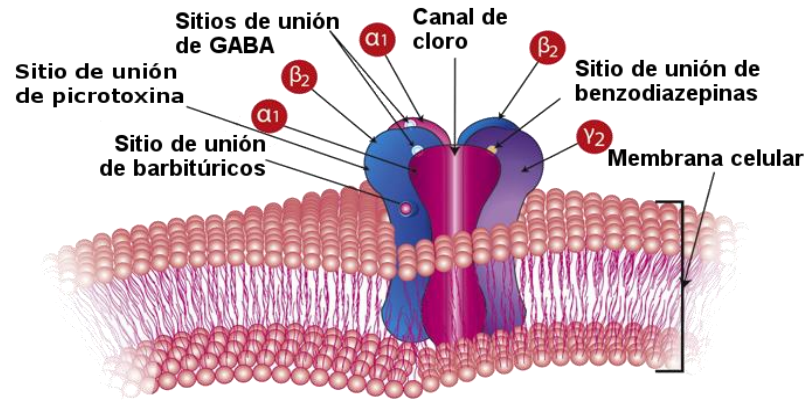


Imagen modificada de Chagraoui, Skiba, Thuillez y Thibaut (2016).

el PTZ o  $\alpha, \beta$ -ciclopentametilentetrazol, es un antagonista no competitivo de los receptores GABA-A, que, al unirse al sitio de unión de la picrotoxina, bloquea el canal de  $\text{Cl}^-$  (figura 6) (Fisher, 1989; Ramos-Morales et al., 2012). Aunque el efecto del

PTZ en el cerebro es inespecífico, se sugiere que la expresión de las crisis inducidas por este fármaco, esté mediada por estructuras cerebrales como la neocorteza, mientras que la extensión tónica se modula en regiones del diencéfalo y el tallo cerebral (Ramos-Morales et al., 2012). El PTZ es probablemente el convulsivo administrado por vía sistémica más utilizado en distintos modelos de ictogénesis gracias a que aplicado en diferentes dosis tiene la capacidad de inducir distintos tipos de crisis. La aplicación de dosis bajas (20-30 mg/kg) produce crisis de ausencia, mientras que las dosis intermedias y altas (>50mg/kg) generan crisis generalizadas tónico-clónicas. Se reporta que la dosis que genera crisis generalizadas tónico-clónicas en el 65% de los casos, es de 70 mg/kg para las ratas y de 85mg/kg para ratones.

La acción del PTZ genera los primeros paroxismos en menos de 1 minuto y preserva su acción convulsivante durante aproximadamente 30 minutos después de su administración (Luna, 2017).

Conductualmente, el patrón generado por este convulsivante es por lo general en orden cronológico: movimientos faciales, piloerección y cola erguida; seguida por espasmos de los músculos del cuello; después el animal presenta una crisis mioclónica, que consiste en pérdida de la postura y mioclonías (movimientos involuntarios musculares) de las extremidades; posteriormente se presenta una crisis tónico-clónica que se caracteriza por la pérdida de la postura y la hiperextensión de las 4 extremidades. Comúnmente con una dosis alta (p.ej. de 85 mg/kg en ratones), después de presentarse la crisis tónico-clónica, el animal fallece (Ramos-Morales et al., 2012).

### 1.3.2 Electrochoque máximo

Además del modelo de PTZ, otros modelos ampliamente utilizados son los electrochoques, los cuales son aplicados mediante un medio físico, estas pruebas son frecuentemente utilizadas para evaluar la eficacia de nuevos fármacos antiepilépticos (Lüttjohann, Fabene, & Luijtelaar, 2009). El electrochoque máximo (MES, por sus siglas en inglés, Maximal Electroshock) y el electrochoque mínimo (mES por sus siglas en inglés, Minimal Electroshock) consisten en aplicar un estímulo eléctrico en las orejas o en las corneas del animal, lo cual desencadena crisis tónico-clónicas y clónicas respectivamente. Las crisis clónicas inducidas por el mES se caracterizan por tener un comienzo súbito y movimientos clónicos de las extremidades anteriores y de la cabeza; estas crisis han mostrado ser generadas en las áreas del prosencéfalo. Por otro lado, el

MES que es aplicado con corriente más alta, desencadena crisis tónico-clónicas, que se caracterizan por generar la extensión tónica de las cuatro extremidades, seguida por mioclonías; este tipo de crisis son iniciadas en el tronco encefálico (Eells, Clough, Browning, & Jobe, 2004; Fisher, 1989).

#### 1.4 Tratamiento de la epilepsia

En la actualidad, el primer tratamiento al que se recurre una vez que la epilepsia es diagnosticada, es el farmacológico. El primer fármaco antiepiléptico (FAE) sintetizado fue el fenobarbital y otros fármacos derivados de los barbitúricos como la fenitoína, un fármaco que se utiliza en la actualidad como fármaco de emergencia para tratar crisis y estado epiléptico. Esta primera generación de FAEs fueron comercializados en un periodo de 1857 a 1958. La segunda generación de FAE comprende, entre otros, a la carbamazepina, al valproato y benzodiazepínicos; estos fueron mayormente distribuidos de 1960 a 1975. La tercera generación de FAE ejercen menos efectos con otros fármacos y ocasionan menos efectos adversos. Algunos de estos FAEs son la progabida, la vigabatrina o la oxcarbazepina. Esta generación fue puesta en venta desde el año 1980 (Sucher & Carles, 2015; Targas, Contreras-Caicedo, & Ríos-Pohl, 2014). Ahora se está aconteciendo el desarrollo de la cuarta generación de FAEs, basándose en los mecanismos involucrados en la epilepsia; a comparación de otras generaciones, esta vez se busca la reducción de mecanismos de hiperexcitabilidad mediada por neurotransmisores excitadores (Targas et al., 2014).

En nuestros días, el diagnóstico y tratamiento farmacológico para la epilepsia es avanzado, sin embargo, aún hay gran cantidad de pacientes que son resistentes al

tratamiento farmacológico, población que representa del 30 al 40% de los epilépticos totales, por lo que es necesario recurrir a otros tratamientos. Tales opciones pueden ser:

- Resección quirúrgica
- Dietas cetogénicas
- Estimulación magnética transcraneal
- Estimulación cerebral profunda
- Estimulación del nervio vago

A pesar de las alternativas de tratamiento, hay aún muchos epilépticos que no pueden ser tratados correctamente (90% de los casos en países en vías de desarrollo). Hay varias causas que afectan la brecha de tratamiento (el porcentaje de personas tratadas con respecto al total de personas con epilepsia) que incluyen factores socioeconómicos y psicosociales como las creencias culturales, el temor a la estigmatización, nivel de educación, la lejanía con los centros de salud, así como la disponibilidad de la instrumentación y fármacos adecuados en estos (Organización Mundial de la Salud, 2004). Ante estas circunstancias, el 80% de la población accede a la medicina tradicional para cubrir sus necesidades médicas, entre ellas el tratamiento de la epilepsia (Pradhan & Panchawat, 2018).

La medicina tradicional está compuesta por una variedad de prácticas, conocimientos, técnicas y procedimientos basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de diferentes culturas, sean o no explicables, utilizadas para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención y el diagnóstico, mejora o el tratamiento de enfermedades físicas y mentales. La medicina tradicional o alternativa, como es llamada indistintamente, incorpora medicamentos de origen vegetal, animal o mineral, terapias espirituales, técnicas y ejercicios manuales aplicados por separado o en forma combinada

(Organización Mundial de la Salud, 2002; Rojas, 2008). La preferencia hacia este tipo de medicina, además de por los factores antes mencionados, también está influida por la satisfacción psicológica y la seguridad que les genera a las personas de comunidades indígenas (Carod & Vázquez-Cabrera, 1998; Figueroa-Duarte, 2010).

## 1.5 Uso de plantas medicinales con fines terapéuticos

El uso de plantas medicinales para curar enfermedades ha existido desde hace más de 5 milenios. Se ha rastreado su uso en documentos escritos pertenecientes a las culturas ancestrales de China, India o de Asia occidental (Cechinel-Filho, 2012; Gurib-Fakim, 2006; Hamburger & Hostettmann, 1991).

A finales del siglo pasado, en México se registraron 3,015 plantas medicinales destinadas para tratar todo tipo de enfermedades. De la mayoría de esas plantas, hasta esa fecha no se habían realizado estudios químicos, toxicológicos, farmacológicos o clínicos y por tal razón se había estado ignorando su uso por el sistema de salud (Déciga-Campos, Rivero-Cruz, Arriaga-Alba, Castañeda-Corral, Angeles-López, Navarrete & Mata, 2007). Sin embargo, posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) reguló su uso y publicó una serie de pautas para la práctica clínica, la investigación y la evaluación de plantas medicinales (Organización Mundial de la Salud, 2002).

Para el estudio de las plantas medicinales, la OMS clasificó a la medicina herbal en diferentes tipos de productos (Organización Mundial de la Salud, 2002):

- Hierbas. Materiales vegetales brutos (hojas, flores, frutos, semillas, tallos, corteza, etc.).

- Materiales herbarios. Jugos frescos, gomas, aceites esenciales, resinas, esencias estabilizadas y polvos secos. Estos productos se pueden elaborar mediante procedimientos locales, como por tratamiento de vapor, tostado o por medio de bebidas alcohólicas.
- Preparaciones herbarias. Son la base para los productos herbarios acabados. Se componen de materiales herbarios triturados, extractos, tinturas y aceites grasos de materiales herbarios.
- Productos herbarios acabados. Se realizan a partir de una o varias hierbas. Pueden tener excipientes y principios activos.

Existen hierbas con acción suave y otras con efectos fuertes. Los de acción suave no presentan efectos tóxicos visibles, por lo que el consumo se puede hacer de manera más segura y por un periodo más largo, aunque no significa que sean más o menos efectivas. Independientemente si se trate de un ejemplar con efecto suave o fuerte, los consumidores no consideran los posibles daños que pueda provocar el uso de productos herbales en un consumo prolongado o crónico. Sin embargo se ha idealizado a los productos herbales, se los categoriza automáticamente como completamente inocuos e irremediablemente efectivos para lo que se ha dicho que sirven por años (Fritz, 2001; Marinoff, Martínez, & Urbina, 2009). Dadas estas laxas reservas que se tiene en su uso, algunos productos herbales ya manufacturados se ponen en venta en farmacias o tiendas sin alguna regulación y son consumidos por automedicación. Por estas razones varias disciplinas se han interesado en estudiar algunas de las hierbas más usadas en la medicina alternativa. Aunado a que algunas de estas hierbas tradicionales han sido de gran ayuda para el desarrollo de la farmacología y el entendimiento de muchas enfermedades. Por ejemplo, la *Atropa belladonna* L. usada en Roma para dilatar las



pupilas y resaltar su belleza. El principio activo obtenido de la bella donna, la atropina, se sigue usando en nuestros días en oftalmología para dilatar las pupilas. De la *Rauwolfia serpentina*, una planta usada en la medicina tradicional de la India para tratar mordeduras de serpientes, se extrajo un alcaloide llamado reserpina. Este ha sido uno de los primeros fármacos para tratar la esquizofrenia por su capacidad de inhibición de la recaptura de catecolaminas como la serotonina y norepinefrina en el SNC. Otro ejemplo en el campo de la medicina es la planta *Papaver somniferum* L., de la cual se aisló la morfina, un analgésico largamente utilizado en medicina (Cechinel-Filho, 2012). Ciertos principios activos de las plantas medicinales son sustancias psicoactivas, fármacos que, al entrar en el organismo, afectan procesos mentales.

Según el efecto que estas sustancias psicoactivas produzcan a nivel neurológico, se pueden clasificar en 3 tipos (Chalout, 1971, citado en Cechinel-Filho, 2012):

- Estimulantes. Que incrementan la actividad neuronal, se usan normalmente para incrementar el estado de alerta y atención.
- Alucinógenos. Que alteran la actividad mental. Estas alteraciones llevan a la persona a tener distorsiones perceptivas temporales, espaciales y emocionales.
- Actividad depresiva. Estos fármacos se pueden dividir en hipnóticos/sedantes, ansiolíticos, analgésicos, neurolépticos y anticonvulsivos.

### 1.5.2 Plantas medicinales con actividad anticonvulsiva

Alrededor del mundo se han utilizado distintas hierbas para tratar la epilepsia, algunas de ellas son:

La *Valeriana officinalis* L. que se ha usado en Roma y Grecia y posteriormente extendido a Europa y Asia por sus efectos sedantes y anticonvulsivos. Esta planta puede operar por medio de la acción del ácido valérico, que tiene un mecanismo similar al de la benzodiazepina, actuando en el sitio de unión de los receptores GABA-A. Se ha encontrado que otros compuestos de esta planta tiene efectos sobre diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos (Cechinel-Filho, 2012).

La *Moringa oleífera*, originaria de la india, aunque también se encuentra en las islas del caribe. Se utiliza como antibiótico, anti-espasmódicos, anti-úlceras, anti-inflamatorios, para la hipertensión y dentro de algunos desórdenes neuronales como cefalea y epilepsia. Se hipotetiza que esta planta actúa sobre receptores GABA-A (González-Trujano, Martínez-González, Flores-Carrillo, Luna-Nophal, Contreras-murillo & Magdaleno-Madrigal, 2018).

La *Casimiroa edulis*, comúnmente conocida como zapote blanco, es distribuido en México. Se ha probado su efecto antiepiléptico. Estudios experimentales con un extracto acuoso de esta planta mostró efectos antiepilépticos. Se hipotetiza que unos de los compuestos presentes en esta planta sea la fenitoína y el fenobarbital (Pradhan & Panchawat, 2018).

Se ha encontrado que la *Magnolia grandiflora* L., un árbol oriundo de Estados Unidos y del norte de México, tiene efectos medicinales en distintos padecimientos como la presión arterial alta, espasmos musculares y la epilepsia (Pradhan & Panchawat, 2018).

#### 1.5.2.1 La *Ruta chalepensis*

La *R. chalepensis* L. (Rutaceae) también conocida como ruda y tema de investigación del presente trabajo, es un arbusto perene que despide un olor fuerte, que tiene tallos frondosos, hojas bi o tripinnadas, sus foliolos son glaucas y oblongas de 6 mm de ancho. Sus inflorescencias son glabras, con pétalos

**Figura 7**  
*R. chalepensis*



oblongos, ciliados y de color amarillo, su fruto es una cápsula globosa de 6 a 9 mm de diámetro (figura 7) (Lamnauer, 2005). Esta planta es originaria de la región del mediterráneo y el medio oriente y fue distribuida alrededor del mundo hacia las zonas templadas y tropicales. Fue traída a América con la llegada de los españoles (González-Trujano, Carrera, Ventura-Martinez, Cedillo-Portugal, & Navarrete, 2006; Mejri, Abderrabba, & Mejri, 2010; Shehadeh, Afifi, & Abu-Hamdah, 2007).

En reportes etnobotánicos de las plantas mexicanas usadas en la medicina tradicional para tratar desórdenes del SNC, la *R. chalepensis* ha sido una de las especies más mencionadas con efecto anticonvulsivo (Tortoriello & Romero, 1992). Se ha reportado que en Argentina se emplea de infusiones de las hojas para tratar la epilepsia (Arenas & Galafassi, 1994; Saggese, 1959), mientras que en Arabia Saudita, se empleaba una infusión de las hojas en vinagre para tratar a niños que presentaban convulsiones (Al-Said, Tariq, Al-Yahya, Rafatullah, Ginnawi & Ageel, 1990).

Estudios farmacológicos han revelado efectos antimicóticos (Alotaibi, Saleem, & Al-Humaidi, 2018), antiinflamatorios (Kacem, Kacem, Simon, Ben, Chaabouni, Elfeki, & Bouaziz, 2015), hipoglucémicos (Loizzo, Falco, Bonesi, Sicari, Tundis & Bruno, 2018),

abortivo (Zeichen, Rey, Argan, & Bindstein, 2000) y anticonvulsivos (Aguilar-Santamaría & Tortoriello, 1996; González-Trujano et al., 2006).

En México y en muchos otros países, las hojas de la ruda se preparan en una infusión para tratar la menstruación con dolor, edema y cefaleas, toda la planta en infusión para tratar resfriados y parásitos intestinales. Se puede utilizar como repelente de insectos. Si se hierven las hojas y semillas en aceite de oliva se utiliza para dolores reumáticos, inflamaciones, contra mordeduras de serpientes y picaduras de alacrán. También se recurre a esta planta como abortivo, contra la ansiedad, intoxicaciones y para la epilepsia (El Sayed, Al-Said, El-Ferally, & Ross, 2000; González-Trujano et al., 2006; Günaydin & Savci, 2005; Lamnauer, 2005; Mejri et al., 2010; Shehadeh et al., 2007). Además, en medicina sobrenatural se utiliza contra el mal de ojo, el empacho y limpiezas espirituales (Arenas & Galafassi, 1994; González-Trujano et al., 2006).

Estudios fitoquímicos han demostrado que esta especie tiene diferentes aminoácidos, alcaloides, cumarinas, furocumarinas, flavonoides y fenoles. Algunos de los compuestos que se han reportado se pueden observar en la tabla 3.

**Tabla 3**

*Distintos compuestos reportados de la R. Chalepensis L. AcOEt= Acetato de etilo*

<b>Compuesto</b>	<b>Parte</b>	<b>Solvente</b>	<b>Referencia</b>
Kokusagina	Parte aérea	-	(Ulubelen, Terem, Tuzlaci, Cheng, & Kong, 1986)
Skimmianina	Parte aérea	-	(Ulubelen et al., 1986)
Bergapten	Parte aérea, fruta	Etanólico	(Günaydin & Savci, 2005; Ulubelen et al., 1986)

Chalepina	Parte aérea	AcOEt, Cloroformo	(Günaydin & Savci, 2005; Kacem et al., 2015; Ulubelen et al., 1986)
Chalepensina	Parte aérea	Etanólico, AcOEt, Cloroformo	(Günaydin & Savci, 2005; Kacem et al., 2015; Ulubelen et al., 1986)
Rutina	Parte aérea	Etanólico	(Kacem et al., 2015)
Graveolina	Parte aérea	AcOEt	(Kacem et al., 2015)
Maculosina	Parte aérea	AcOEt	(Kacem et al., 2015)
Arborinina	Parte aérea	AcOEt	(Kacem et al., 2015)
Clausindina	Parte aérea	AcOEt	(Kacem et al., 2015)
Kokusaginina	Parte aérea	AcOEt	(Kacem et al., 2015)
Moscachan C	Parte aérea	Diclorometano	(Günaydin & Savci, 2005)
Dehidromoscachan C	Parte aérea	Diclorometano	(Günaydin & Savci, 2005)
Taifina	Parte aérea	Éter de petróleo	(Günaydin & Savci, 2005)
Isotaifina	Parte aérea	Éter de petróleo	(Günaydin & Savci, 2005)
8-metoxitaifina	Parte aérea	Éter de petróleo	(Günaydin & Savci, 2005)

La fracción de acetato de etilo como extracto polar aprótico, ha sido considerado más bioactivo en contraste con extractos no polares y polares, por ejemplo, empleado como antimicótico o antioxidante (Alotaibi et al., 2018). En adición, en un estudio (Kacem et al., 2015) se analizó del poder antioxidante de la *R. chalepensis*, así como la cantidad fenólica, la cantidad de flavonoides, de flavonoles y de taninos que tienen extractos con solventes de distinta polaridad. De los especímenes de la ruda recolectados en Chebba,

Túnez, se obtuvo que los diferentes extractos de la *R. chalepensis* tienen poder antioxidante. El extracto etanólico es el que contiene mayor cantidad fenólica, seguido del extracto metanólico y posteriormente por el extracto de acetato de etilo (AcOEt). El extracto etanólico también mostró más cantidad de flavonoides, seguido por el AcOEt. El extracto AcOEt mostró tener más cantidad de taninos, seguido por el extracto metanólico. La capacidad antioxidante de la *R. chalepensis* es atribuida a la cantidad de todas estas sustancias que, en su capacidad de barrido, podrían disminuir el daño causado por los radicales libres que se forman en gran cantidad en una crisis epiléptica y en otras enfermedades (Lorigados, Morales, Orozco-suárez, Gallardo, Díaz-Hung, González, et al., 2016; Torres, Barbosa, Pontes, Cavalcante, Camelo, Cardoso, et al., 2012).

#### Efecto anticonvulsivo de la *R. chalepensis*

El efecto anticonvulsivo de la *R. chalepensis* ha sido evaluado en dos trabajos experimentales realizados en México. Aguilar-Santamaría & Tortoriello, (1996) utilizaron un extracto metanólico (dividido en dosis de 150, 450 y 850 mg/kg) y un extracto acuoso de la parte aérea de la *R. chalepensis* (850 mg/kg). El efecto antiepiléptico se analizó en un modelo agudo de PTZ (95 mg/kg s.c.). El convulsivante fue aplicado 30 min después los tratamientos en ratas hembras de la cepa Wistar. Se reportó un aumento en la latencia a la aparición de las crisis tónico-clónicas con el extracto metanólico de 450 y 850 mg/kg; mientras que el extracto acuoso no mostró diferencias. Las dosis del extracto metanólico de la *R. chalepensis* también redujo el porcentaje de mortalidad, disminuyendo un 20% con las dosis de 450 y 850 mg/kg, en comparación con el grupo control.

Otro trabajo analizó el efecto antiepiléptico de la *R. chalepensis*, (González-Trujano et al., 2006), para lo cual se utilizó un extracto etanólico de la *R. chalepensis* (analizando las dosis de 10, 30, 100, 300 y 1000 mg/kg v.o.), analizando conductualmente su efecto con un modelo de PTZ (85 mg/kg i.p) en ratones Swiss albino macho (aplicado 60 min después de haber aplicado el tratamiento). Las dosis de 300 y 1000 mg/kg del extracto de *R. chalepensis* provocaron aumento en la latencia a la primera crisis clónica; mientras que las dosis de 100 y 1000 mg/kg aumentaron la latencia a la extensión tónica producida por el PTZ.

En ambos experimentos se calculó la dosis letal (DL) del extracto de *R. chalepensis*, siendo la DL mayor a 5000 mg/kg (v.o.) para el extracto etanólico y mayor a 2500 mg/kg (i.p.) para extracto metanólico (las cuales fueron las dosis más altas aplicadas en la prueba de toxicidad en cada experimento).

## 2. Planteamiento del problema

### Justificación

Los datos generales de la epidemiología de la epilepsia dejan ver la problemática de salud pública que representa la epilepsia, pues 7 personas por cada mil habitantes es una cifra por la cual el área profesional de la salud se debe de ocupar.

A pesar de todos los avances que se han hecho sobre la etiología de la epilepsia, así como el grado de tratamiento farmacológico existente, las repercusiones psicosociales siguen siendo bastante significativas para los pacientes. Este efecto sobre la esfera psicológica de la persona, así como su contexto cultural y económico son algunas de las razones por las cuales, en países en desarrollo como lo es México, la brecha de tratamiento sea más baja, recurriendo a alternativas de tratamiento como lo es la medicina herbal. Sin embargo, los posibles efectos tóxicos que puedan causar los medicamentos herbales no son considerados por sus consumidores.

Además es destacable que mediante la fitofarmacología se pueden obtener nuevos fármacos a partir del principio activo de las plantas. Estos nuevos fármacos podrían ser una alternativa para los pacientes epilépticos que han mostrado farmacorresistencia con las opciones farmacológicas existentes hasta la actualidad.

En varios países, así como en México, recurriendo a la medicina herbal, la *R. chalepensis* es usada para tratar las crisis epilépticas, por lo que se ha prestado atención para realizar estudios experimentales. Se ha investigado su capacidad anticonvulsiva en modelos experimentales de crisis agudas inducidas con PTZ, utilizando tres extractos polares



(etanólico, metanólico y acuoso) de la planta y midiendo la severidad de las crisis de manera conductual, sin embargo, no se ha analizado el efecto de la planta utilizando una herramienta que sea capaz de registrar la actividad cerebral, como lo es el EEG y que pueda mostrar cuantitativamente el efecto que provoca el extracto de la *R. chalepensis*. Tampoco se ha analizado la capacidad anticonvulsiva de un extracto de mediana polaridad de la *R. chalepensis*.

### Pregunta de investigación

¿De qué manera el extracto de acetato de etilo de la *R. chalepensis* modifica la actividad electroencefalográfica del sistema nervioso central y cuál es el efecto protector ante las crisis inducidas con pentilentetrazol y electrochoque máximo en ratones?

### Variables independientes

Tratamiento. Ya sea solución salina, vehículo (tween 80 al 5%), extracto de *R. chalepensis* (100, 300, 500 y 1000 mg/kg, i.p. y diazepam (1 mg/kg, i.p. y pentobarbital sódico (84 mg/kg, i.p.).

### Variables dependientes:

Crisis inducidas con pentilentetrazol

Crisis inducidas con electrochoque máximo corneal

## Hipótesis

- El extracto de acetato de etilo de la *Ruta chalepensis* tiene un efecto anticonvulsivo en un modelo agudo de crisis inducidas por pentilentetrazol o electrochoque máximo corneal.
- El extracto de acetato de etilo de la *Ruta chalepensis* afecta la actividad electroencefalográfica bajando la potencia de las bandas altas y aumentando la potencia de las bandas bajas.

## Objetivo general

Analizar los efectos sobre la actividad electroencefalográfica y conductuales del extracto de acetato de etilo de la *Ruta chalepensis* en ratones.

## Objetivos específicos

- Analizar el efecto del extracto de acetato de etilo de la *Ruta chalepensis* sobre la actividad electroencefalográfica.
- Analizar el efecto del extracto de acetato de etilo de la *Ruta chalepensis* sobre un modelo agudo de crisis inducidas con electrochoque máximo corneal.

### 3. Método

#### 3.1 Animales

Se utilizaron ratones Swiss albino macho de entre 27 a 30 g de peso, proporcionados por el bioterio del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). Fueron utilizados 48 ratones para el experimento de crisis inducidas con PTZ y otros 30 animales para el experimento de electrochoque máximo. Se realizaron los esfuerzos necesarios para optimizar el número de animales de laboratorio utilizados, cumpliendo con las disposiciones propuestas por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación en la NOM-062-ZOO-1999 en materia de producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Los animales se mantuvieron a una temperatura de 20° C y un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, dotándolos de comida y agua *ad-libitum*.

#### 3.2 Materiales

- Balanza, OHAUS, serie 700
- Hojas de bisturí desechable N° 15, Hergom, H15
- Material para cirugía
- *Headers* hembra de doble fila recta de 2mm
- *Headers* macho de doble hilera de 2mm
- Alambre de acero inoxidable
- Cable plano flexible

- Alambre de estaño/plomo para soldar, Steren, SOL60-100
- Tornillos de acero inoxidable de 1.2 a 1.6 mm de diámetro y 3.6 a 4.5 mm de largo.
- Alicatas, Steren, Pro's Kit
- Cronómetro/temporizador, *Traceable*, 5004

## Aparatos

- Estación para soldar Weller, EC1002
- Estación para soldar Steren, CAU-250
- Aparato estereotáxico con adaptador para ratón Stoelting
- Micromotor FOREDOM, modelo 21b
- Polígrafo 78E, con amplificadores 7PK511, GRASS Instruments Co.
- Sistema de adquisición ADQCH8: Convertidor de señal analógica-digital y software de registro de señales digitales (desarrollados en el laboratorio)
- Rasuradora eléctrica
- Balanza analítica, Boeco, BAS 32 plus
- Computadoras
- Videocámara digital, Samsung, SC-D383/XAX
- Estimulador S88, GRASS Instrument Co.
- Unidades de aislamiento PSIU6, GRASS Instrument Co.

## Sustancias

- Clorhidrato de Xilacina, PiSA agropecuaria 20 mg/ml (133 mg/kg)
- Ketamina, PiSA agropecuaria 100 mg/ml (100 mg/kg)

- Acrílico dental autocurable, Nic-Tone
- Antiséptico de uso externo Antibenzil, Farmacéuticos Altamirano
- Pentilenotetrazol, Sigma
- Diazepam, 1 mg/kg
- Pentobarbital sódico
- Tween 80 0.2% en solución salina
- Etanol 75% en agua destilada
- Solución salina, Cloruro de sodio al 0.9%, PiSA
- Agua destilada
- Tetracaina (ponti ofteno, 5 mg/ml, Laboratorios Sophia)

### 3.3 Procedimiento

Se realizaron dos experimentos. A continuación, se exponen los grupos y el procedimiento que se siguió en los dos experimentos que se realizaron para cumplir con los objetivos del trabajo: a) PTZ y b) electrochoque máximo.

#### 3.3.1 Crisis inducidas con PTZ

##### Implante

Los ratones (27-30 gramos) fueron anestesiados con una mezcla de Ketamina (100mg/kg i.p.) y Xilacina (6 mg/kg i.p.). La profundidad de anestesia se verificó evaluando cualitativamente diferentes signos como la pérdida del reflejo de enderezamiento, la pérdida del reflejo de parpadeo palpebral, la frecuencia y profundidad de la respiración del animal. Una vez anestesiado el animal, se inmovilizó en el aparato estereotáxico con

adaptador para ratón *Stoelting*, donde se realizó el implante de dos electrodos (cada electrodo constituido por un tornillo de acero inoxidable soldado a un segmento de alambre de acero inoxidable) realizando trépanos en el cráneo de los animales colocando

### Figura 8

*Preparación del implante de electrodos*



El electrodo implantado sobre el cerebelo sirvió como referencia de cada uno de los 2 tornillos parietales.

un electrodo en ambas cortezas parietales (-3 mm anteroposterior y  $\pm 2.5$  mm mediolateral de bregma) y un electrodo sobre el cerebelo (figura 8). Posteriormente los electrodos se soldaron a un *header* y se fijaron al cráneo con acrílico dental.

Posterior al implante, los animales tuvieron un periodo de recuperación de siete días, antes de realizar el experimento.

### Grupos de experimentación del experimento con PTZ

Para el experimento de crisis con PTZ, se formaron 8 grupos (n= 6). 48 animales en total.

- Control: tratados con solución salina.
- Vehículo: tratados con Tween 80 al 0.2 %.
- 100 mg/kg: tratados con extracto de *R. chalepensis* L. (Rutaceae), con una concentración de 100 mg/kg.
- 300 mg/kg: tratados con extracto de *R. chalepensis*, con una concentración de 300 mg/kg.

- 500 mg/kg: tratados con extracto de *R. chalepensis*, con una concentración de 500 mg/kg.
- 1,000 mg/kg: tratados con extracto de *R. chalepensis*, con una concentración de 1,000 mg/kg.
- Control positivo 1: tratados con diazepam, con una concentración de 1 mg/kg.

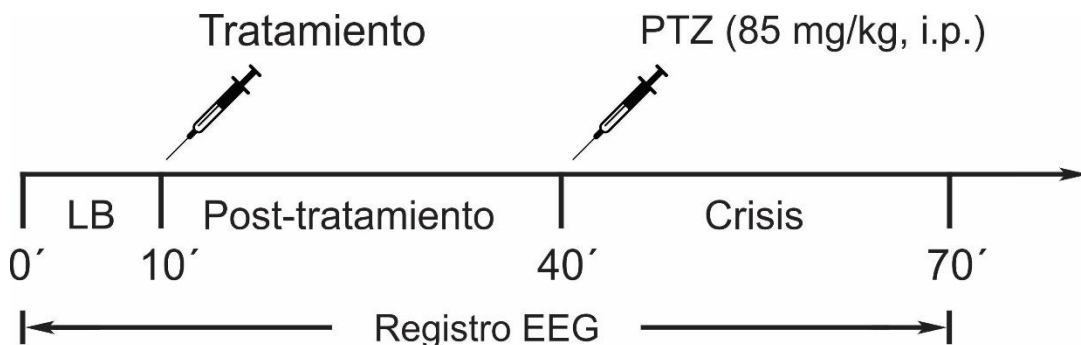
Todos los tratamientos fueron aplicados por vía intraperitoneal (i.p.).

### Procedimiento

Se colocó al animal en una cámara de registro (30 x 25 x 18 cm), dejando que se habituara durante 10 min, posteriormente se conectó al sistema de amplificadores y se empezó a registrar la línea base durante 10 min; se aplicó el tratamiento correspondiente dependiendo del grupo al que había sido asignado tal animal y se registró la actividad EEG durante 30 min; se aplicó el PTZ i.p. y se registró la actividad convulsiva por medio del EEG y de la actividad conductual durante otros 30 minutos (tabla 4) (figura 9). Al final de los experimentos, los animales fueron eutanizados.

### Figura 9

*Procedimiento del experimento de crisis inducidas con PTZ.*



Del registro EEG obtenido después de la aplicación del PTZ se contabilizó el tiempo transcurrido de la aplicación del PTZ (latencia) a la primera crisis fase 4, así como su

duración, se contó la latencia y duración de la primera crisis fase 5; se contó el número total de crisis fase 4 presentadas (incidencia de crisis clónicas) así como la incidencia de crisis fase 5. Se analizó la densidad de espigas, que representa al número de espigas por segundo de las crisis clónicas o de las crisis tónicas. Se tomó en cuenta la muerte del animal para obtener el porcentaje de supervivencia.

**Tabla 4**

*Clasificación conductual en crisis. Tomada de Chen, Tan, Qu, Wu, Wang, Urade y Hang (2011)*

Fase	Nombre	Descripción
0	Sin respuesta conductual	El PTZ no genera modificaciones conductuales
1	Espasmos faciales y de la oreja	Movimientos anormales de las vibrisas y de las orejas.
2	Tirón mioclónico	Espasmos musculares abruptos del torso y de las extremidades del animal.
3	Convulsiones clónicas del miembro anterior	Espasmos musculares abruptos de ambas extremidades anteriores.
4	Crisis generalizada clónica, con pérdida de la postura	Mioclonias de las extremidades anteriores mientras el animal está en posición de lado.
5	Crisis generalizada tónico-clónica o muerte dentro de 30 min.	Extensión tónica de las extremidades anteriores y posteriores, con pérdida de la postura.  Estas crisis pueden ser acompañadas de brincos salvajes y suelen estar seguidas de la muerte del animal con una dosis de PTZ de 85 mg/kg

Registro EEG



El animal se conectó al polígrafo con amplificadores 7P511K (*GRASS Instrument Co.*) con las siguientes configuraciones: filtro pasa banda 3-300 Hz, sensibilidad 50  $\mu$ V y filtro de 60 Hz activado. Esta señal analógica fue digitalizada y registrada en la computadora por medio del sistema de adquisición ADQCH8 (desarrollado en el Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación del INPRFM), muestreando a una frecuencia de 1,000 Hz.

#### Análisis del poder espectral

Se recurrió a un programa diseñado en el software MATLAB para calcular la potencia espectral utilizando la Transformada Rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en inglés Fast Fourier Transform). Se analizó la corteza parietal izquierda de cada animal, considerando un ancho de banda de 1 a 60 Hz, en tres lapsos diferentes:

- Un periodo de 5 minutos de la línea base, en estado de vigilia.
- Del minuto 10 al minuto 15 después de haber aplicado el tratamiento.
- Del minuto 20 al minuto 25 después de haber aplicado el tratamiento.

Se obtuvo el porcentaje de cambio de los 2 lapsos posteriores a la aplicación del tratamiento, con respecto a la línea base.

#### 3.3.2 Electrochoque máximo corneal

Para este experimento, los animales se dividieron los siguientes grupos:

- Vehículo: tratados con Tween 80 al 0.2 %.

- 100 mg/kg: tratados con extracto de *R. chalepensis* L. (Rutaceae), con una concentración de 100 mg/kg.
- 300 mg/kg: tratados con extracto de *R. chalepensis*, con una concentración de 300 mg/kg.
- 500 mg/kg: tratados con extracto de *R. chalepensis*, con una concentración de 500 mg/kg.
- Control positivo 1: tratados con diazepam, con una concentración de 1 mg/kg.

Todos los tratamientos fueron aplicados por vía intraperitoneal (i.p.). El número de animales es de 6 para cada grupo.

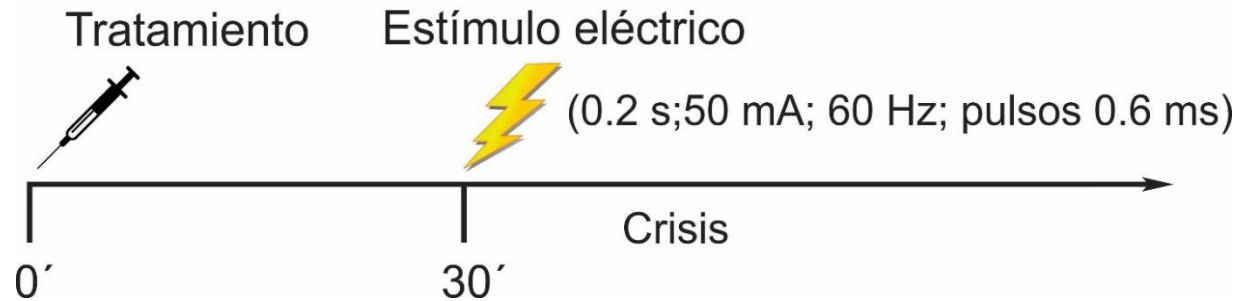
Para este experimento no se requirió el registro EEG, por lo que fue prescindible el implante de electrodos. Se realizó el método de doble ciego para reducir los errores que puedan deberse al observador. Esto se logró gracias a que un experimentador no encargado de la observación y análisis de la prueba clasificó a los animales en los distintos grupos y aplicó el tratamiento correspondiente a cada animal, de manera que los observadores no sabían a qué grupo pertenecía cada ratón.

Se aplicó una gota de tetracaína en cada ojo para reducir la sensación aversiva provocado por el electrochoque, 5 minutos después se aplicó el electrochoque haciendo contacto de dos conectores tipo banana macho con ambas corneas del animal, aplicando un tren de estimulación de 200 ms de duración, 50 mA, a 60 Hz, con pulsos de 0.6 ms. Se utilizó un estimulador S88 (*GRASS Instrument Co.*) conectado con 4 unidades de aislamiento PSIU6 conectadas en paralelo. Este estímulo eléctrico fue aplicado 30

minutos después de haber aplicado el tratamiento correspondiente a cada animal (figura 10).

**Figura 10**

*Procedimiento del experimento de crisis inducidas con electrochoque máximo corneal.*



La conducta desencadenada después del estímulo fue registrada y medida en duración.

Se midió la duración de la crisis tónica y la duración del componente clónico de la crisis.

La crisis tónica fue definida como la pérdida del reflejo de enderezamiento y la extensión tónica de las cuatro extremidades. Esta fase termina con la recuperación del reflejo de enderezamiento. Mientras que la crisis clónica se caracterizó por la presencia de mioclonías de las extremidades o de la cola sin pérdida de la postura y que termina cuando el animal comienza a explorar.

### 3.3.3 Extracto de la *R. chalepensis*

El extracto fue proporcionado por el Laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales del INPRFM, a cargo de la Dra. Eva González Trujano. Se realizó por maceración de la parte aérea (tallos y hojas) de la planta, utilizando acetato de etilo (AcOEt) para extraer compuestos de mediana polaridad. Los extractos a todas las concentraciones se diluyeron con Tween 80 al 0.2% y agua destilada.

### 3.3.4 Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos fueron recolectados y ordenados en una base de datos utilizando el software Microsoft Excel. Los resultados obtenidos en ambos experimentos fueron analizados usando el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) IBM (V20.0, *IBM Corporation*, New York, USA).

Los datos que tuvieron distribución normal fueron analizados mediante pruebas paramétricas, de lo contrario, se realizaron pruebas no paramétricas. Para el análisis del poder espectral se realizó una ANADEVVA de medidas repetidas. La latencia a la primera crisis clónica y tónico-clónica fue analizada con ANADEVVA de una vía, con post Hoc de Dunnett. La incidencia de las crisis clónicas y tónico-clónicas; así como el porcentaje de supervivencia fueron analizados con chi cuadrada de Pearson. Para las pruebas del experimento del electrochoque máximo se utilizó ANADEVVA con post Hoc de Kruskal-Wallis. Los valores estadísticamente significativos fueron determinados con valores  $P < 0.05$ .

## 4. Resultados

### 4.1 Crisis inducidas con PTZ

#### Análisis espectral

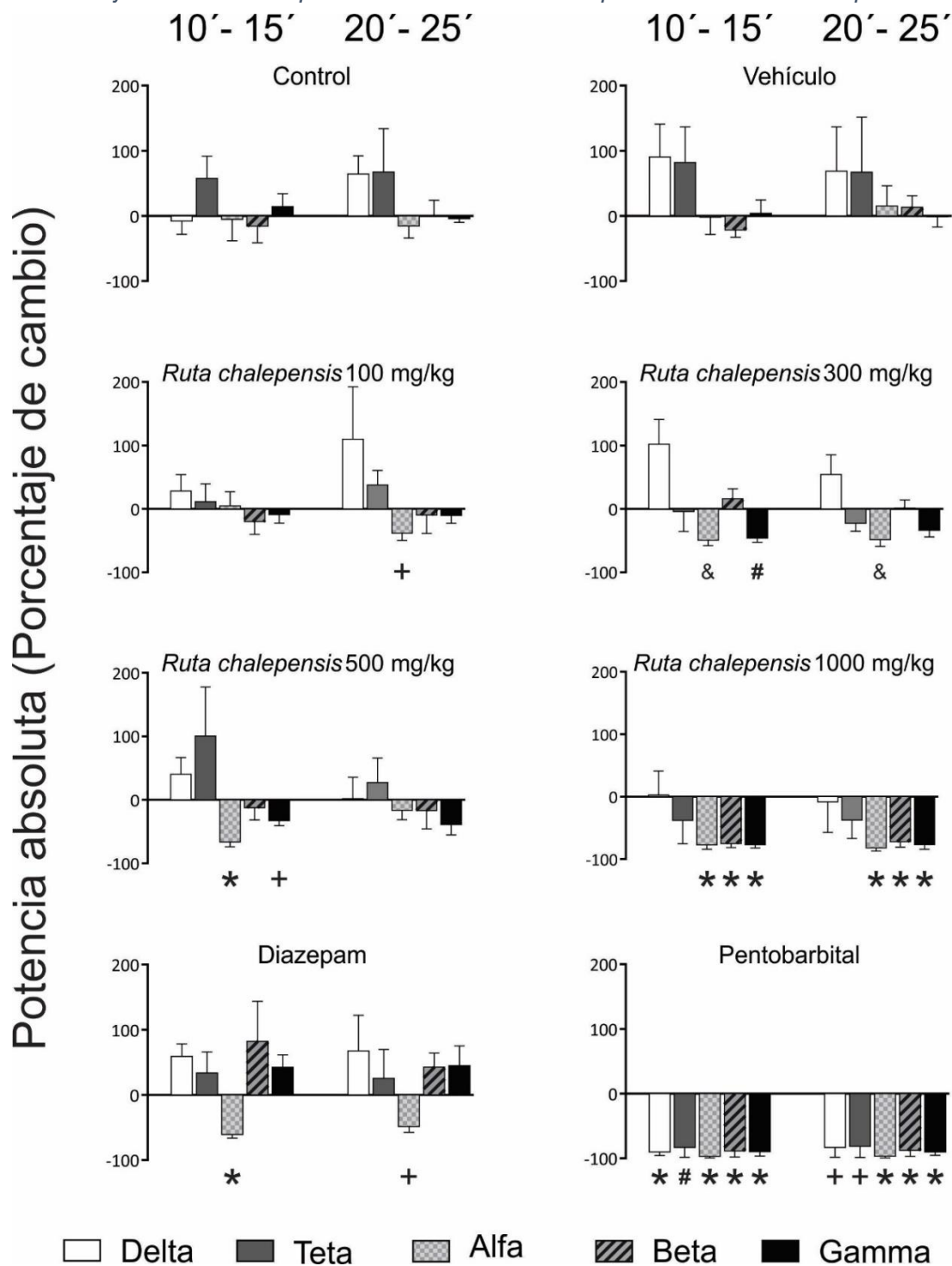
Analizando el efecto que provocó cada tratamiento en la actividad basal EEG, se observaron cambios significativos en el grupo del extracto de *R. chalepensis* con las dosis de 300mg/kg, 500 mg/kg, 1,000 mg/kg, así como en el grupo tratado con diazepam y en el grupo con pentobarbital sódico (figura 11).

En el grupo tratado con extracto de *R. chalepensis* 300 mg/kg se produjo una disminución de la potencia en la banda alfa desde el intervalo de 10 a 15 min y hasta el intervalo de 20 a 25 min, así como en la banda teta en el intervalo de 20 a 25 min. La dosis de 500 mg/kg de la *R. chalepensis* provocó una disminución de la potencia en las bandas teta y gamma en el intervalo de 10 a 15 min. Mientras tanto, el diazepam indujo una disminución de la potencia de la banda alfa en ambos intervalos.

Se observó un efecto adverso producido por la dosis más alta del extracto de la *R. chalepensis*, ya que la potencia bajó significativamente en las bandas alfa, beta y gamma, en ambos intervalos analizados. Este descenso en la potencia fue mucho mayor que el descendido con las otras dosis del extracto, por lo que se está indicando un efecto dependiente de la dosis. Un efecto similar (figura 11 y 12) fue provocado por el barbitúrico usado (pentobarbital sódico), ya que decrecieron las bandas delta, teta, alfa, beta y gamma, en ambos intervalos analizados.

**Figura 11**

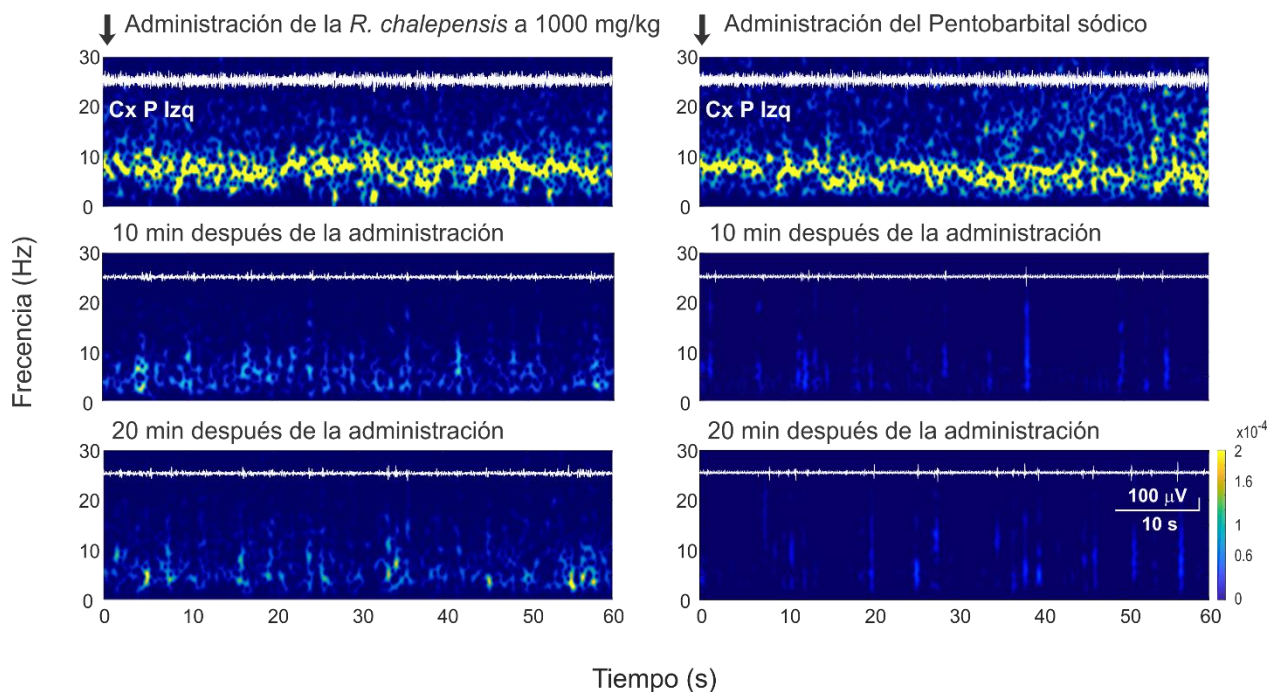
Porcentaje de cambio respecto a la línea base de la potencia de la corteza parietal izquierda



Porcentaje de cambio respecto a la línea base de la potencia de la corteza parietal izquierda, 10 a 15 y 20 a 25 minutos después de haber aplicado el tratamiento. Bandas de frecuencia delta (0.5 a 4.5 Hz), teta (4.5 a 8 Hz), alfa (8 a 13 Hz), beta (13 a 30 Hz) y gamma (30 a 60 Hz). ANADEVIA de una vía de medias repetidas +P < 0.05; #P < 0.01; &P < 0.005; \*P < 0.001.

**Figura 12**

*Espectrogramas de potencia representativos*

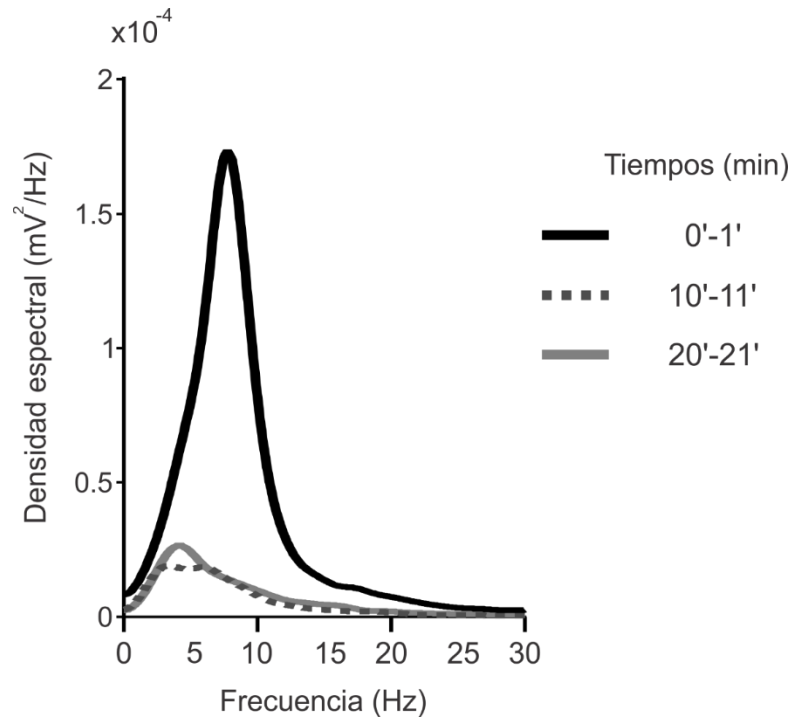


Espectrogramas de potencia representativos de un animal tratado con la dosis de 1000 mg/ kg de la *R. chalepensis* (páneos izquierdos) y de un animal tratado con pentobarbital sódico (páneos derechos). En los paneles superiores se muestra el primer minuto después de haber aplicado el tratamiento, en los paneles de en medio se muestra un registro de un minuto de duración, obtenido tras 10 minutos de haberlo aplicado, mientras que en los paneles inferiores se muestra un registro de un minuto de duración, obtenido tras 20 min después de haber aplicado el tratamiento. Los colores cálidos representan mayor potencia, mientras que los colores fríos representan menor potencia. Nótese que la actividad del animal con la dosis de la *R. chalepensis* se comporta de manera similar al tratado con pentobarbital sódico.

El efecto más pronunciado, provocado por la dosis más alta de la *R. chalepensis*, es más bien un efecto adverso producido en la actividad electroencefalográfica y motora, tal resultado se puede notar en la figura 13. Esta dosis provoca un descenso abrupto de la potencia en todo el ancho de frecuencia, desde el minuto 10 y perdurando más del minuto 20 de registro después de la aplicación del extracto.

**Figura 13**

Cambio producido por la dosis de 1000 mg/kg

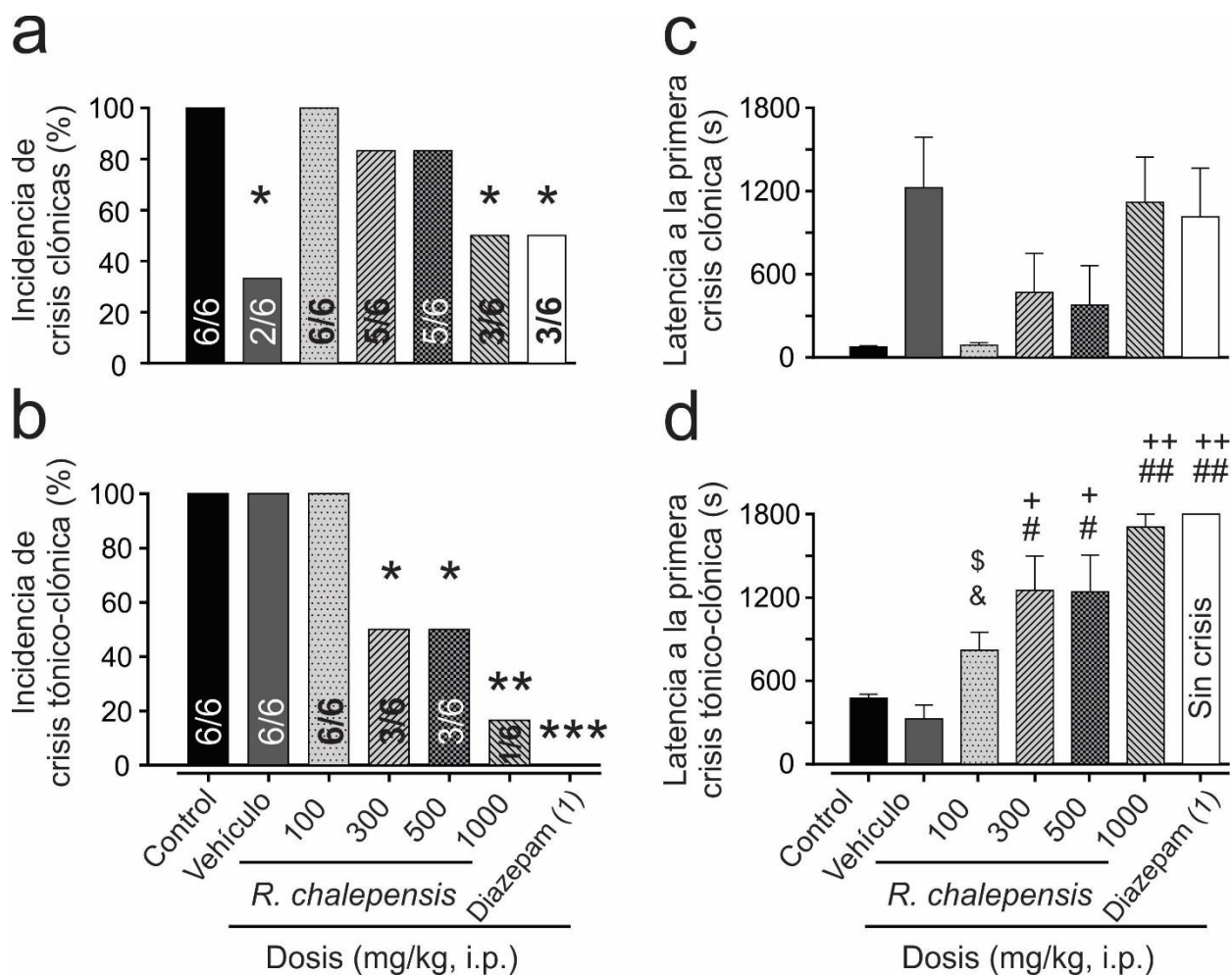


Cambio producido por la dosis de 1000 mg/kg de la *R. chalepensis* sobre la actividad EEG basal de los animales. Se muestra la densidad espectral correspondiente del minuto 0 al minuto 1, del minuto 10 al 11 y del minuto 20 al 21 después de la aplicación del tratamiento.

### Efecto sobre las crisis

La incidencia de crisis clónicas bajó con los grupos tratados con Tween 80, con la dosis de 1000 mg/kg de la *R. chalepensis* y con diazepam. Mientras que la incidencia de crisis tónicas logró decrecer con los grupos tratados con las dosis de 300, 500, 1,000 mg/kg de *R. chalepensis*; y el grupo con diazepam (figura 14 a y b).





**Figura 14 a**

*Incidencia de crisis clónicas*

( $X^2(1)=12$ ), \* $P<0.05$ , ( $X^2(1)=8,571$ ), \*\* $P<0.005$ , ( $X^2(1)=8,571$ ) \*\*\* $P<0.001$ .

**Figura 14 b**

*Incidencia de crisis tónico-clónicas*

( $X^2(1)=12$ ), \* $P<0.05$ , ( $X^2(1)=8,571$ ), \*\* $P<0.005$ , ( $X^2(1)=8,571$ ) \*\*\* $P<0.001$ .

**Figura 14 c**

*Latencia a la primera crisis clónica*

Sin cambios significativos.

**Figura 14 d**

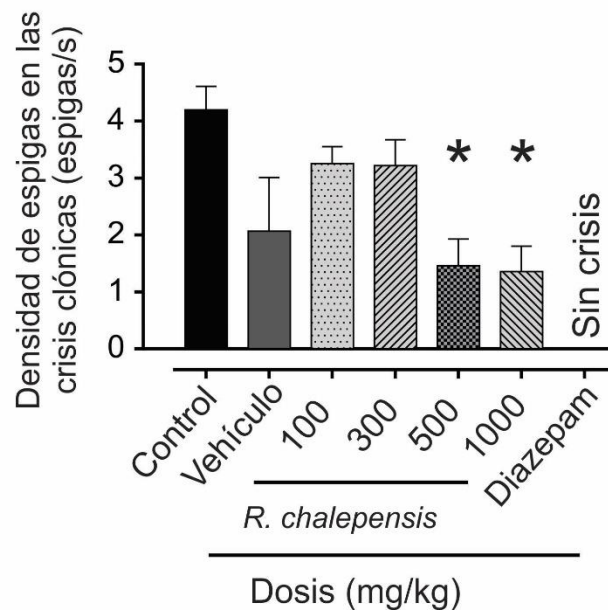
*Latencia a la primera crisis tónico-clónica*

( $F_{6,35}=13.706$ ,  $P<0.001$ ) post hoc Bonferroni + $P<0.05$ , # $P<0.001$ .

La latencia a la primera crisis no presentó cambios significativos, mientras que la latencia a la primera crisis tónico-clónica aumentó en el grupo tratado con la dosis de 300, el grupo con la dosis de 500, el grupo con la dosis de 1,000 mg/kg de la *R. chalepensis*, y el grupo con diazepam (figura 14 c y d).

**Figura 15**

*Densidad de espigas en las crisis clónicas*

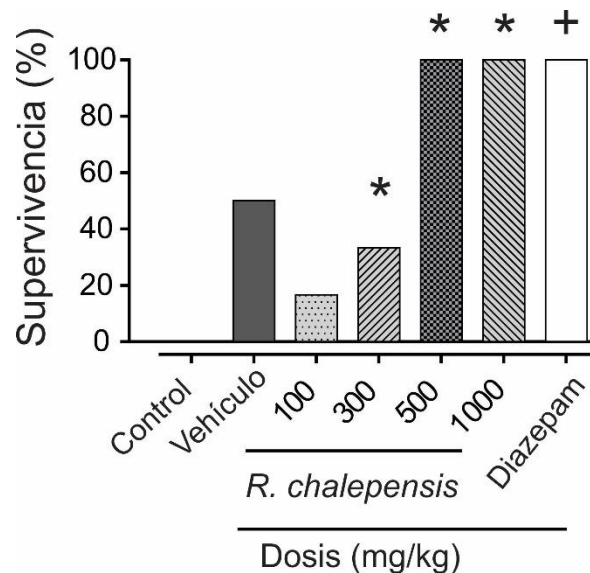


\*P<0.05 (ANADEVA post hoc Bonferroni).

En cuanto a la densidad de espigas en crisis clónicas, se logró disminuir en los grupos tratados con la dosis de 500, la dosis de 1,000 mg/kg de la *R. chalepensis*. El grupo tratado con diazepam también se contempla como un cambio significativo ya que no se presentaron crisis clónicas, por lo que el número de espigas por segundo decrece totalmente. La densidad de espigas en crisis tónicas no presentó cambios significativos (figura 15).

El resultado observado en la incidencia y latencia de las crisis tónico-clónicas se ve reflejado en el porcentaje de supervivencia, ya que los mismos grupos que tuvieron diferencias en los efectos sobre las crisis tónico-clónicas, también mostraron cambios sobre el porcentaje de supervivencia. Los grupos tratados con la dosis de 300, la 500, 1,000 de la *R. chalepensis* así como el grupo con diazepam, presentan aumento del porcentaje de supervivencia (figura 16).

**Figura 16**  
Porcentaje de supervivencia



( $X^2(1) = 6$ ) \* $P < 0.05$ , ( $X^2(1) = 12$ ) + $P < 0.001$ .

## 4.2 Electrochoque máximo

En este experimento se notaron efectos similares que los obtenidos en el experimento de crisis inducidas con PTZ en cuanto al efecto sobre las crisis. En este experimento hubo reducción significativa del porcentaje de crisis tónicas en el grupo con Diazepam, y los grupos con las dosis de 100, 300 y 500 mg/kg de la *R. chalepensis*. Como ningún animal

de estos grupos presentó extensión tónica, también hay declive total de la duración de este tipo de crisis. Estos mismos grupos presentaron disminución de la latencia a la recuperación de la pérdida del reflejo de enderezamiento, mientras que la duración de las crisis clónicas disminuyó, presentando también reducción de la latencia a la

**Tabla 5**

*Efecto anticonvulsivo del extracto de R. chalepensis en el electrochoque máximo corneal*

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Crisis n	Crisis tónica		RPRE (s)	Crisis clónica (s)	Latencia a la exploración (s)
			Duración (s)	(%)			
Vehículo		10	7 ± 1	100	37 ± 11	39 ± 9	83 ± 13
Diazepam		8	-	0	4 ± 1*	5 ± 1*	10 ± 4*
Extractos	100	8	-	0	3 ± 1*	8 ± 1*	28 ± 5*
	300	8	-	0	1 ± 0*	9 ± 1*	21 ± 3*
	500	8	-	0	1 ± 0*	5 ± 0*	21 ± 3*

RPRE = Recuperación de la Pérdida del Reflejo de Enderezamiento.

\*H = 27.09, g.l. 4, P = < 0.001.

exploración (tabla 5).

## 5. Discusión

El propósito del presente trabajo fue de medir el efecto anticonvulsivo de un extracto de mediana polaridad de la *R. chalepensis* utilizando dos modelos agudos de crisis generalizadas, así como analizar el efecto del extracto en la actividad electroencefalográfica. Los resultados obtenidos ubican al extracto de acetato de la *R. chalepensis* efectivo para disminuir las crisis inducidas con PTZ y con MES, confirmando su efecto anticonvulsivo y mostrando la gran importancia fitofarmacológica de esta planta ancestral. Con ayuda de la fitofarmacología se han logrado encontrar productos herbales utilizados en la medicina tradicional altamente efectivos, e incluso se han podido aislar las sustancias activas que han servido para el desarrollo de nuevos fármacos que pueden complementar las deficiencias de los fármacos existentes, al crear medicamentos con estructuras y modos de acción novedosos, que puedan presentar menos efectos adversos (Cortes-Romero, Galindo, Galicia-Isasmendi, & Flores, 2011; Diniz, Silva, de Lima-saraiva, de Almeida, Marques, Mendes, et al., 2015) como los presentados con los fármacos antiepilépticos convencionales como puede ser función hepática y renal anormal; incrementando el riesgo de pensamientos suicidas, la anemia, somnolencia, lentitud psicomotora, vértigo, alteración del equilibrio, así como deterioro cognoscitivo (Clemens, Ménes, Piros, Bessenyei, Altmann, Jerney, et al., 2006; Dimpfel, Wedekind, & Dienel, 2015; González-Trujano et al., 2018; Ryan, Lim, Yeon, Mi, Ju, Lee, et al., 2012). Todos estos efectos adversos implicados en el uso de fármacos antiepilépticos interfieren con la realización normal de las actividades diarias. Se ha mostrado que la *R. chalepensis* tiene efectos depresores sobre la actividad del sistema nervioso central y que contiene

una gran variedad de metabolitos; sin embargo, la extracción de estos es un reto para el desarrollo fitofarmacológico ya que se sabe que el producto de extracción y su eficiencia dependen de la naturaleza del solvente utilizado, de su polaridad, así como de los compuestos que se quieran aislar (Sultana, Anwar, & Ashraf, 2009). Se ha reportado que el extracto de acetato de etilo y el extracto de butanol de la *R. chalepensis* tienen una alta cantidad de fenoles y flavonoides totales a comparación de extractos con distinta polaridad; además que poseen una mayor actividad antioxidante (Gali & Bedjou, 2018) situando al extracto de mediana polaridad utilizado en la presente investigación como uno de los extractos que podrían tener mayor actividad anticonvulsiva por su mayor contenido en fenoles y flavonoides.

Los compuestos fenólicos son de gran interés para distintas enfermedades como la epilepsia en las que se ha encontrado un importante daño oxidativo, ya que estos compuestos tienen la capacidad de neutralizar los efectos de los radicales libres generados en las crisis epilépticas al donar electrones a las moléculas oxidadas, o son capaces de parar la reacción en cadena del estrés oxidativo (Gali & Bedjou, 2018; Lorigados et al., 2016). Las propiedades antioxidantes de los fenoles se han relacionado con su estructura con grupos hidroxilo, con la capacidad de ceder su electrón de hidrógeno (Gali & Bedjou, 2018).

En cuanto al efecto anticonvulsivo de los flavonoides, se ha reportado que además de sus efectos antioxidantes, son ligandos del sitio de unión de benzodiazepinas de los receptores GABA-A (Choudhary, Reddy, Bijjem, & Kalia, 2011; Diniz et al., 2015; Nassiri-asi, Shariati-Rad, & Zamansoltani, 2008), funcionando como agonistas, modulando de manera alostérica el receptor, es decir, modificando su estructura con el resultado de aumentar la afinidad de GABA, así como la frecuencia con la que el canal de Cl<sup>-</sup>

permanece abierto (Cortes-Romero et al., 2011), de tal manera que se genera una hiperpolarización neuronal y disminuye la excitación neuronal provocada por los agentes convulsivantes.

Igualmente se ha encontrado que el extracto de acetato de etilo de la *R. chalepensis* contiene cumarinas, de las cuales se ha reportado tener actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa (Ali, Jannat, Jung, Choi, Roy & Choi, 2016; Gali & Bedjou, 2018; Khadhri, Bouali, Belkhir, Mokded, Smiti, Falé, et al., 2016), dando como resultado el aumento de la acción del neurotransmisor acetilcolina. Se ha demostrado que la aplicación crónica de un inhibidor de la acetilcolinesterasa posterior a la inducción de la crisis con pilocarpina reduce la muerte neuronal, el daño oxidativo y la activación de la microglía (Jeong, Choi, Kho, Lee, Hong, Lee, et al., 2017) conllevando una reducción de la progresión de la epileptogénesis.

La cuantificación del EEG se ha utilizado ampliamente para correlacionar estados conductuales y de conciencia, así como para encontrar patrones que sirvan como biomarcadores de la acción predominante de cierto neurotransmisor, o bien para comparar la acción de diferentes fármacos entre sí (Dimpfel, 2019). Los diferentes tipos de compuestos psicoactivos ejercen distintos efectos sobre el sistema nervioso central y por lo tanto sobre el EEG, por lo que con los métodos de cuantificación del EEG es posible clasificar las sustancias psicotrópicas y evaluar el efecto que ejercen sobre el cerebro, la cognición y la conducta (Roh, Hoo, Hee, Hyun, Young, Lee, et al., 2019; Ryan et al., 2012). Los datos obtenidos en esta investigación dan indicios de que el extracto de acetato de etilo de la *R. chalepensis* produce un efecto sedante, parecido al que producen las benzodiazepinas o los barbitúricos en bajas dosis (Dimpfel, 2013), ya que estos tipos de fármacos psicotrópicos han mostrado una disminución del poder absoluto de la banda

alfa y aumento de la banda beta, o una disminución del poder total (Dimpfel et al., 2015; Saletu, Anderer, & Saletu-Zyhlan, 2006). Acorde a la relación que se ha hecho de la potencia con los diferentes niveles de sedación, se tiene que el extracto utilizado indujo estados hipnótico-sedante con las dosis de 100 a 500 mg/kg dado que provocó la disminución del poder espectral de la banda alfa. Mientras que con la dosis más alta se indujo un efecto de anestesia más profundo, marcado por la presencia de un registro parecido al de salva supresión (Hosseini & Iran, 2018), caracterizado por un registro isoelectrico con repentinas salvas de actividad de voltaje alto, evento que se refleja en el descenso abrupto en casi todo el ancho de banda registrado.

Con respecto a los efectos producidos en las crisis, se confirman los datos obtenidos con la aplicación de flavonoides como la chrysin, la rutina o con la aplicación de la fracción de flavonoides de la *Anisomeles malabárica* como tratamiento antiepiléptico, ya que se redujo la expresión de las crisis tónico-clónicas, se prolongó la aparición del primer tirón mioclónico, de la crisis mioclónica y de la crisis tónico-clónica inducida con PTZ así como se redujo la duración de la extensión tónica inducida con MES (Choudhary et al., 2011; Nassiri-asl et al., 2008), indicando que el extracto de la *R. chalepensis* podría ejercer su efecto anticonvulsivo por medio de los flavonoides y deteniendo la progresión de las crisis.

Definitivamente los compuestos de mediana polaridad de la *R. chalepensis* tienen un alto potencial para el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos, sin embargo, el efecto producido en el EEG indica que el extracto de acetato de etilo podría provocar efectos adversos, marcado por la disminución del poder de la banda alfa, reportado como un indicador de neurotoxicidad (Clemens et al., 2006; Ryan et al., 2012), así como por el EEG isoelectrico producido por la dosis más alta, podría afectar la actividad motriz y



cognoscitiva. Por tales motivos, se deberían hacer más estudios para agudizar los compuestos con la actividad anticonvulsiva de interés y para delimitar de manera más puntual la dosis óptima y segura. Se hace hincapié en el manejo de la medicina herbal con precaución, ya que tales productos no son inocuos y pueden causar efectos neurotóxicos en dosis incorrectas.

## 6. Conclusiones

El extracto de mediana polaridad de la *R. chalepensis* mostró tener propiedades anticonvulsivas ya que logró detener la progresión de las crisis producidas con PTZ. El modelo de electrochoque máximo confirmó el efecto anticonvulsivo del extracto utilizado y mostró al igual detener la progresión de las crisis al no presentar la extensión tónica.

El efecto del extracto sobre el EEG fue similar al producido con los fármacos de referencia indican que los compuestos del extracto pueden actuar por medio del mismo mecanismo, que es mediante la modulación del receptor GABA-A. Sin embargo, el EEG isoelectrico parecido a la salva supresión, indica que el extracto de mediana polaridad de la *R. chlepensis* provoca efectos neurotóxicos en altas dosis y podría modificar la actividad motriz y cognitiva, por ende, interferir con las actividades diarias de los consumidores, por lo que su consumo se debería hacer con moderación.

## 7. Referencias

- Aguilar-Santamaría, L., & Tortoriello, J. (1996). Anticonvulsant and sedative effects of crude extracts of *Ternstroemia pringlei* and *Ruta chalepensis*. *Phytotherapy Research*, *10*(6), 531–533. <https://doi.org/10.1021/ac60205a035>
- Al-Said, M., Tariq, M., Al-Yahya, M. A., Rafatullah, S., Ginnawi, O. T., & Ageel, A. M. (1990). Studies on *Ruta chalepensis* an ancient medicinal Herb still used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, *28*, 305–312.
- Ali, M. Y., Jannat, S., Jung, H. A., Choi, R. J., Roy, A., & Choi, J. S. (2016). Anti-Alzheimer's disease potential of coumarins from *Angelica decursiva* and *Artemisia capillaris* and structure-activity analysis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *9*(2), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.01.014>
- Alotaibi, S. M., Saleem, M. S., & Al-Humaidi, J. G. (2018). Phytochemical contents and biological evaluation of *Ruta chalepensis* L. growing in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *26*, 504–508. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.008>
- Aranda, A., Viesca, C., Sánchez, G., Sánchez, G., Ramos, M., & Sanfilippo, J. (2003). La materia médica en el *Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis*. *Rev Fac Med UNAM*, *46*(1), 12–17.
- Arenas, P., & Galafassi, G. (1994). La ruda (*Ruta chalepensis* L. Rutaceae) en la medicina folclórica del norte argentino. *Dominguezia*, *11*(1), 7–31.
- Carod, F. J., & Vázquez-Cabrera, C. (1998). Pensamiento magico y epilepsia en la medicina tradicional indigena. *Revista de Neurologia*, *26*(154), 1064–1068.
- Cechinel-Filho, V. (2012). *Plant bioactives and drug discovery: Principles, practice and*

*perspectives. Dendrimer-Based Drug Delivery Systems* (John Wiley). Canada.

<https://doi.org/10.1002/9781118275238.scard>

Chagraoui, A., Skiba, M., Thuillez, C., & Thibaut, F. (2016). To what extent is it possible to dissociate the anxiolytic and sedative/hypnotic properties of GABA-A receptors modulators? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *71*, 189–202. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.08.001>

Chen, C. R., Tan, R., Qu, W. M., Wu, Z., Wang, Y., Urade, Y., & Hang, Z. L. (2011). Magnolol , a major bioactive constituent of the bark of *Magnolia officinalis*, exerts antiepileptic effects via the GABA / benzodiazepine receptor complex in mice. *British Journal of Pharmacology*, *164*, 1534–1546. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01456.x>

Choudhary, N., Reddy, K., Bijjem, V., & Kalia, A. N. (2011). Antiepileptic potential of flavonoids fraction from the leaves of *Anisomeles malabarica*. *Journal of Ethnopharmacology*, *135*(2), 238–242. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.02.019>

Clemens, B., Ménes, A., Piros, P., Bessenyei, M., Altmann, A., Jerney, J., ... Hollódy, K. (2006). Quantitative EEG effects of carbamazepine , oxcarbazepine , valproate , lamotrigine , and possible clinical relevance of the findings. *Epilepsy research*, *70*, 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2006.05.003>

Cortes-Romero, C., Galindo, F., Galicia-Isasmendi, S., & Flores, A. (2011). GABA: ¿dualidad funcional? Transición durante el neurodesarrollo. *Rev Neurol*, *52*(11), 665–675.

Covey, E., & Carter, M. (2015). *Basic electrophysiological methods* (Oxford Uni). Nueva York.

de la Cruz, M., & Badiano, J. (1991). *Libellus de medicinalibus indorum herbis*. (A. M.

Garibay, Ed.). México: Fondo de cultura económica.

Déciga-Campos, M., Rivero-Cruz, I., Arriaga-Alba, M., Castañeda-Corral, G., Angeles-López, G. E., Navarrete, A., & Mata, R. (2007). Acute toxicity and mutagenic activity of mexican plants used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, *110*, 334–342. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.001>

Devilat, M. (2014). Historia de la epilepsia. *Revista Chilena de Epilepsia*, *2*, 45–47.

Dimpfel, W. (2013). Pharmacological classification of herbal extracts by means of comparison to spectral EEG signatures induced by synthetic drugs in the freely moving rat. *Journal of Ethnopharmacology*, *149*(2), 583–589.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.07.029>

Dimpfel, W. (2019). Classification of Herbal Drug Effects by Discriminant Analysis of Quantitative Human EEG Data. *Neuroscience & Medicine*, *10*, 101–117.

<https://doi.org/10.4236/nm.2019.102007>

Dimpfel, W., Wedekind, W., & Dienel, A. (2015). Cerebral Bioavailability of Silexan-A Quantitative EEG Study in Healthy Volunteers. *Open Journal of Psychiatry*, (July), 285–297. <https://doi.org/10.4236/ojpsych.2015.53032>

Diniz, T. C., Silva, J. C., de Lima-saraiva, S., de Almeida, F., Marques, A., Mendes, R., ... de Silva, R. (2015). The Role of Flavonoids on Oxidative Stress in Epilepsy. *Hindawi*, 2015. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1155/2015/171756>

Eells, J. B., Clough, R. W., Browning, R. A., & Jobe, P. C. (2004). Comparative Fos immunoreactivity in the brain after forebrain, brainstem, or combined seizures induced by electroshock, pentylentetrazol, focally induced and audiogenic seizures in rats. *Neuroscience*, *123*(1), 279–292.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.015>

- El Sayed, K., Al-Said, M., El-Feraly, F. S., & Ross, S. A. (2000). New quinoline alkaloids from *Ruta chalepensis*. *Journal of Natural Products*, *63*(7), 995–997.  
<https://doi.org/10.1021/np000012y>
- Elferink, J. G. R. (1999). Epilepsy and Its Treatment in the Ancient Cultures of America. *Epilepsia*, *40*(7), 1041–1046.
- Figueroa-Duarte, A. S. (2010). Estudio clínico, epidemiológico y sociocultural de la epilepsia. Un enfoque crítico. *Archivos de Neurociencias*, *15*(3), 139–151.
- Figueroa-Duarte, A. S., & Campbell-Araujo, O. A. (2015). La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. *Boletín Clínico Hospital Infant Edo Son*, *32*(2), 87–101.  
Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2015/bis152f.pdf>
- Figueroa-Duarte, A. S., & Campell Araujo, Ó. A. (2004). Aspectos psicosociales de la epilepsia. *Archivos de Neurociencias*, *9*(3), 135–142.
- Fisher, R. S. (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain Research*, *14*, 245–278.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy : Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, *46*(4), 470–472.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, H., Jansen, F., ... Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and

- Terminology. *Epilepsia*, 1–9. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Fritz, R. (2001). What is herbal medicine. En *Herbal Medicine* (Thieme, pp. 1–11).
- Gali, L., & Bedjou, F. (2018). Antioxidant and anticholinesterase effects of the ethanol extract, ethanol extract fractions and total alkaloids from the cultivated *Ruta chalepensis*. *South African Journal of Botany*, 120, 163-169.  
<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.04.011>
- García-Albea, E. (1998). El Informe Médico-Moral de la penosissima y rigurosa enfermedad de la epilepsia ( 1763 ), del hispano Pedro de Horta , el primer tratado americano sobre la epilepsia. *Rev Neurol*, 26(154), 1061–1063.
- González-Trujano, M. E., Carrera, D., Ventura-Martinez, R., Cedillo-Portugal, E., & Navarrete, A. (2006). Neuropharmacological profile of an ethanol extract of *Ruta chalepensis* L. in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 106(1), 129–135.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.12.014>
- González-Trujano, M. E., Martínez-González, C. L., Flores-Carrillo, M., Luna-Nophal, S. I., Contreras-murillo, G., & Magdaleno-Madrigal, V. M. (2018). Behavioral and electroencephalographic evaluation of the anticonvulsive activity of *Moringa oleifera* leaf non-polar extracts and one metabolite in PTZ-induced seizures. *Phytomedicine*, 39, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.12.009>
- Günaydin, K., & Savci, S. (2005). Phytochemical studies on *Ruta chalepensis* (Lam.) Lamarck. *Natural Product Research*, 19(3), 203–210.  
<https://doi.org/10.1080/14786410310001630546>
- Gurib-Fakim, A. (2006). Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(1), 1–93.  
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.008>

- Hamburger, M., & Hostettmann, K. (1991). Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine. *Phytochemistry*, *30*(12), 3864–3874.
- Hosseini, S. A., & Iran, M. (2018). A computational framework to discriminate different anesthesia states from EEG signal. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, *30*(3), 1–10. <https://doi.org/10.4015/S1016237218500205>
- Jeong, J. H., Choi, B. Y., Kho, A. R., Lee, S. H., Hong, D. K., Lee, S. H., ... Suh, S. W. (2017). Diverse Effects of an Acetylcholinesterase Inhibitor, Donepezil, on Hippocampal Neuronal Death after Pilocarpine-Induced Seizure. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*. <https://doi.org/10.3390/ijms18112311>
- Kacem, M., Kacem, I., Simon, G., Ben, A., Chaabouni, S., Elfeki, A., & Bouaziz, M. (2015). Phytochemicals and biological activities of *Ruta chalepensis* L. growing in Tunisia. *Food Bioscience*, *12*, 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2015.08.001>
- Khadhri, A., Bouali, I., Belkhir, S., Mokded, R., Smiti, S., Falé, P., ... Serralheiro, L. (2016). In vitro digestion, antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of two species of *Ruta*: *Ruta chalepensis* and *Ruta montana*. *Pharmaceutical biology*, 101–107. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2016.1230634>

## RESEARCH

- Koopman, P. A. R., Wouters, P. A. W. M., & Krijzerb, F. N. C. (1996). Neuropsychobiology Mean Power Spectra from Studies : Relative Baseline Correction and log Transformation for a Proper Analysis of Variance to Assess Drug Effects. *Pharmacoelectroencephalography*, *33*, 100–105.
- Korczyń, A. D., Schachter, S. C., Amlerova, J., Bialer, M., Emde, W., Brázdil, M., ... Rektor, I. (2015). Third International Congress on Epilepsy , Brain and Mind : Part 1. *Epilepsy & Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.044>



- Lamnauer. (2005). *Ruta chalepensis* L . Rutaceae. En *A guide to medicinal plants in north africa* (IUCN Centr, pp. 241–244). Málaga.
- Loizzo, M. R., Falco, T., Bonesi, M., Sicari, V., Tundis, R., & Bruno, M. (2018). *Ruta chalepensis* L . ( Rutaceae ) leaf extract : chemical composition , antioxidant and hypoglycaemic activities. *Natural Product Research*, 6419(2017), 1–8.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1326491>
- Lorigados, L., Morales, L. M., Orozco-suárez, S., Gallardo, J. M., Díaz-Hung, M. L., González, M. E., ... Rocha, L. (2016). Oxidative stress in pharmacoresistant epilepsy. *Biotecnología aplicada*, 33(2), 2101–2107.
- Luna, S. I. (2017). *Efecto del extracto etanólico y hexánico de Moringa oleifera y del ácido palmítico en las crisis de tipo ausencia inducidas con PTZ en ratas libres de movimiento* (Universida). Ciudad de México.
- Lüttjohann, A., Fabene, P. F., & Luijtelaar, G. Van. (2009). A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiology & Behavior*, 98(5), 579–586.  
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.09.005>
- Marinoff, M. A., Martínez, J. L., & Urbina, M. A. (2009). Precauciones en el empleo de plantas medicinales. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*, 8(3), 184–187.
- Mejri, J., Abderrabba, M., & Mejri, M. (2010). Chemical composition of the essential oil of *Ruta chalepensis* L: Influence of drying, hydro-distillation duration and plant parts. *Industrial Crops and Products*, 32, 671–673.  
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2010.05.002>
- Nassiri-asl, M., Shariati-Rad, S., & Zamansoltani, F. (2008). Anticonvulsive effects of intracerebroventricular administration of rutin in rats. *Progress in Neuro-*

*Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 989–993.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.01.011>

Organización Mundial de la Salud. (2002). Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional. Ginebra.

Organización Mundial de la Salud. (2004). *Eilepsy: A Manual for Physicians*sp. nueva Deli: Organización Mundial de la Sauld.

Organización Mundial de la Salud. (2018). *Epilepsia*. Recuperado de

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

Pradhan, J., & Panchawat, S. (2018). Herbal therapies for epilepsy: chemistry, biology and potential applications of selected plants and compounds. *Chemistry & Biology Interface*, 8(4), 205–224.

Ramos-Morales, F. R., Correa-Basurto, J., Saavedra-Vélez, M., Acosta-Hernández, M. E., Gasca-Pérez, E., Pérez-Palacios, A., & Trujillo-Ferrara, J. (2012). Modelo PTZ: un screening primario para el desarrollo de nuevas moléculas con actividad anticonvulsivante. *Archivos de Neurociencias*, 17(1), 45–48.

Rocha, L. (2005). La enfermedad que alguna vez fue sagrada. *Epilepsia*, 6–13.

Rocha, L. (2007). History of neuroscience: Pedro de horta and the first book of epilepsy from Latin America. *IBRO History of neuroscience*, (Figure 1), 1–5. Recuperado de [http://www.ibro.info/Pub/Pub\\_Main\\_Display.asp?LC\\_Docs\\_ID=3146](http://www.ibro.info/Pub/Pub_Main_Display.asp?LC_Docs_ID=3146)

Roh, D., Hoo, J., Hee, K., Hyun, C., Young, L., Lee, S.-K., ... Hoon, D. (2019). Valerian extract alters functional brain connectivity : A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 1–10. <https://doi.org/10.1002/ptr.6286>

Rojas, M. (2008). *Tratado de medicina tradicional Mexicana* (Tlahui). Morelos.

Ryan, J., Lim, D., Yeon, E., Mi, S., Ju, E., Lee, J., ... Bong, S. (2012). Effect of

levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 883–891.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.012>

Saggese, D. (1959). *Medicinal Herbs of Argentina*. Antoghazzi and Co. Rosario.

Saletu, B., Anderer, P., & Saletu-Zyhlan, G. M. (2006). EEG Topography and Tomography (LORETA) in the Classification and Evaluation of the Pharmacodynamics of Psychotropic Drugs. *Clinical EEG and Neuroscience*, 37(2), 66–80.

Sarkisian, M. R. (2001). Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders. *Epilepsy & Behavior*, 21(2), 201–216.

<https://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0193>

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 1–10.

<https://doi.org/10.1111/epi.13709>

Schulz, H., Jobert, M., & Hübner, W. D. (1998). The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine*, 5(6), 449–458.

[https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(98\)80041-X](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(98)80041-X)

Shehadeh, M. B., Afifi, F. U., & Abu-Hamdah, S. M. (2007). Platelet Aggregation Inhibitors from Aerial Parts of *Ruta Chalepensis* Grown in Jordan. *Integrative Medicine Insights*, 2, 35–39.

Sucher, N. J., & Carles, M. C. (2015). A pharmacological basis of herbal medicines for epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 52, 308–318.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.012>

Sultana, B., Anwar, F., & Ashraf, M. (2009). Effect of Extraction Solvent/Technique on the Antioxidant Activity of Selected Medicinal Plant Extracts. *Molecules*, 2167–2180. <https://doi.org/10.3390/molecules14062167>

Targas, E. M., Contreras-Caicedo, G., & Ríos-Pohl, L. (2014). *Tratamiento farmacológico de las epilepsias* (Leitura Mé). São Paulo.

Torres, C. C., Barbosa, A., Pontes, P. V., Cavalcante, R., Camelo, E. M., Cardoso, O., ... Mendes, S. M. (2012). Oxidative stress and epilepsy: Literature review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/795259>

Tortoriello, J., & Romero, O. (1992). Plants used by Mexican traditional medicine with presumable sedative properties : an ethnobotanical approach. *Arch Med Res.*, 23(3), 111–116. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1308799>

Ulubelen, A., Terem, B., Tuzlaci, E., Cheng, K. F., & Kong, Y. C. (1986). Alkaloids and coumarins from *Ruta chalepensis*. *Phytochemistry*, 25(11), 2692–2693. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)84549-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)84549-5)

van der Staay, F. J., Arndt, S. S., & Nordquist, R. E. (2009). Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behavioral and Brain Functions*, 23, 1–23. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-11>

Velasco, A. L. (2013). *Epilepsia. Un punto de vista latinoamericano*. (I. Berenice, Ed.) (Editorial). Ciudad de México.

Zavala-Tecuapetla, C., & López-Meraz, M. L. (2011). Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo. *Revista eNeurobiología*, 2(2), 1–16.

Zeichen, R., Rey, A., Argan, E., & Bindstein, E. (2000). Perinatal toxicology of *Ruta chalepensis* (Rutaceae) in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 69(1994), 93–98.