

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

" Evaluación de los Efectos Sedante y Anticonvulsionante de los

Extractos Integros de las Especies Vegetales

Ternstroemia pringlei Rose y *Ruta chalepensis* L. "

Tesis que presenta

Bióloga Experimental Lucía Lourdes Aguilar Santamaría

Para la obtención del grado de

Maestra en Biología Experimental

México D.F Julio 1995

La Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana cuenta con el apoyo del CONACYT, según Convenio PFPN/66/92, por considerársele un posgrado con nivel de excelencia.

Mi total reconocimiento al CONACYT por el apoyo económico otorgado durante mis estudios, a través de la beca con número de registro 83524.

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Farmacología de Plantas Medicinales del Centro de Investigación Biomédica del Sur (C.I.B.I.S.) del IMSS ubicado en Xochitepec, Morelos.

Tutor de Tesis:

M. en C. Jaime Tortoriello García
División de Farmacología C.I.B.I.S. IMSS

Asesores de Tesis :

Dra. María Guadalupe Campos Lara
Unidad de Investigación Médica en
Farmacología Hospital de Especialidades
C.M.N. S.XXI, IMSS

M. en C. Marte Lorenzana Jiménez
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina U.N.A.M.

Dr. Rubén Román Ramos
Laboratorio de Farmacología División de
Ciencias Biológicas y de la Salud U.A.M.-I

Agradecimientos

A todas y cada una de las personas que con su erudición, apoyo y comprensión hicieron posible llevar a buen término este trabajo.

A mis padres :

Teodoro Aguilar y Josefina Santamaría

A mis hermanos :

Dulce María, Guadalupe, Margarita,

José Teodoro y Antonio

La nana vestía a Clara “le abría la cama, le llevaba el desayuno en bandeja, la obligaba a tomar infusión de tilo para los nervios, de manzanilla para el estómago, de limón para la transparencia de la piel, de ruda para la mala bilis y de menta para la frescura del aliento, hasta que la niña se convirtió en un ser angélico y hermoso que deambulaba por los patios y los corredores envuelta en un aroma de flores, un rumor de enaguas almidonadas y un halo de rizos y cintas”

Isabel Allende
La casa de los espíritus

“(....) Cuando entró a la universidad (...) las modernas teorías médicas que ahí le enseñaban se contraponían enormemente con las de su abuela y con lo que él aprendía de ella. Conforme la medicina fue avanzando fue llevando a John de regreso a los conocimientos que su abuela le había dado en sus inicios, ya ahora, (...) regresaba (...) convencido de que solo ahí encontraría lo último en medicina. Mismo que podría llegar a ser del conocimiento público si es que él lograba comprobar científicamente todas las curaciones milagrosas que <<Luz de amanecer>> había realizado.”

Laura Esquivel
Como agua para chocolate

INDICE

RELACION DE ABREVIATURAS	iv
RELACION DE TABLAS, GRAFICAS Y FIGURAS	v
RESUMEN	1
I INTRODUCCION	2
1.1. <i>Ternstroemia pringlei</i>	7
A) Generalidades sobre la familia theaceae	7
B) Descripción botánica	7
C) Distribución geográfica	7
D) Datos etnobotánicos	9
E) Clasificación taxonómica	10
F) Aspectos fitoquímicos y actividad biológica	10
1.2. <i>Ruta chalepensis</i>	11
A) Generalidades sobre la familia rutaceae	11
B) Descripción botánica	12
C) Distribución geográfica	12
D) Datos etnobotánicos	14
E) Clasificación taxonómica	15
F) Estudios fitoquímicos y actividad biológica	15
1.3 Trastornos del SNC de mayor incidencia y su manejo terapéutico	17

1.3.1. Trastornos del sueño	19
A) Desórdenes de la iniciación y el mantenimiento del sueño	19
B) Desórdenes de excesiva somnolencia	20
C) Desórdenes del esquema sueño-vigilia	21
D) Disfunciones asociadas con el sueño	22
E) Manejo de los trastornos del sueño	22
i) Benzodiazepinas	24
ii) Barbitúricos	26
1.3.2. Ansiedad	28
1.3.3. Epilepsia	30
A) Drogas anticonvulsionantes	34
1.4. Modelos para evaluar efecto sedante	35
1.5. Modelos para evaluar efecto anticonvulsionante	37
A) Leptazol	38
B) Estricnina	39
1.6. El ileon de cobayo como prueba general de ensayos farmacológicos	40
II JUSTIFICACION	43
III HIPOTESIS	45
IV OBJETIVOS	45
V MATERIAL Y METODOS	46

V	MATERIAL Y METODOS	46
	5.1. Preparación del material vegetal	46
	5.1.1. Obtención del extracto metanólico	46
	5.1.2. Obtención del extracto acuoso	47
	5.2. Experimentación farmacológica	47
	5.2.1. Determinación de la DL ₅₀	48
	5.2.2. Potenciación del efecto hipnótico de un barbitúrico	48
	5.2.3. Modificación del umbral de la convulsión inducida con Estricnina	49
	5.2.4. Modificación del umbral de la convulsión inducida con Leptazol	49
	5.2.5. Efecto sobre la contracción inducida eléctricamente en íleon de cobayo.	50
	5.3. Análisis estadístico	53
VI	RESULTADOS	54
VII	DISCUSION	59
VIII	CONCLUSIONES	65
IX	BIBLIOGRAFIA	66

RELACION DE ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

- ACh.- Acetil colina
- AMPA.- Acido alfa-amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazol-4-Propiónico
- ATPasa.- ATP sintasa
- BDZ.- Benzodiazepina
- DMCM.- Metil-6,7-Dimetoxi-4-Etil-beta-Carbolina-3-Carboxilato
- d.e.- Desviación estándar de la muestra
- DFP.- Di-Isopropil-Fluorofosfato
- DL₁₀.- Dosis letal diez
- DL₅₀.- Dosis letal 50
- E-CH.- Electrochoque
- EEG .- Electroencefalograma
- Ex.M.- Extracto metanólico
- GABA.- Acido gama, amino butírico
- GAD.- Descarboxilasa del ácido glutámico
- Gli.- Glicina
- Glu.- Acido glutámico
- Hz.- Hertz
- i.p.- Intraparitoneal
- mM.- Milimolar
- MOR.- Movimientos oculares rápidos
- ms.- Milisegundos
- m s.n.m.- Metros sobre el nivel del mar
- NMDA.- Metil-D-Aspartato
- NMOR.- No MOR
- OMS.- Organización mundial de la salud
- PDS.- Cambio despolarizante paroxístico
- s.c.- Subcutáneo
- SIDA.- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- SNC.- Sistema nervioso central
- spp.- Especies
- V.- Voltios
- VIP.- Péptido intestinal vasoactivo

RELACION DE TABLAS, GRAFICAS Y FIGURAS INCLUIDAS EN EL TEXTO

TABLAS

No. 1 Fármacos derivados de vegetales e indicación terapéutica	5
No. 2 Compuestos químicos aislados a partir de <i>Ruta chalepensis</i> L.	16
No. 3 Drogas inductoras de convulsiones y su mecanismo de acción.	39
No. 4 Efecto producido por la administración i.p. de los extractos íntegros de <i>Ternstroemia pringlei</i> Rose y <i>Ruta chalepensis</i> L. en convulsiones inducidas por 100 mg/kg de leptazol s.c. en ratas.	55
No. 5 Efecto producido por la administración i.p. de los extractos íntegros de <i>Ternstroemia pringlei</i> Rose y <i>Ruta chalepensis</i> L. en convulsiones inducidas con 1.8 mg/kg de estriknina i.p. en ratas.	56

GRAFICAS

No. 1 Registro típico del tejido aislado	50
No. 2 Control del vehículo alcohólico utilizado. Concentración de metanol en la cámara 0.5%.	50
No. 3 Efecto producido por los extractos de <i>Ternstroemia pringlei</i> Rose y <i>Ruta chalepensis</i> L. sobre la hipnosis inducida por pentobarbital sódico (50 mg/kg) vía i.p. en ratones.	54
No. 4 Efecto producido por los extractos metanólicos de <i>Ternstroemia pringlei</i> Rose y <i>R. chalepensis</i> L. sobre la contracción inducida eléctricamente en íleon aislado de cobayo (1 Hz, 10 ms, 20 V durante 5 seg, cada 3 min).	57

FIGURAS

Fig No.1 <i>Ternstroemia pringlei</i> Rose	8
Fig. No.2 <i>Ruta chalepensis</i> L.	13
Fig. No.3 Cámara de incubación para la experimentación en tejido aislado.	50

RESUMEN

Las especies *Ternstroemia pringlei* Rose y *Ruta chalepensis* L. se cuentan entre los recursos herbolarios con mayor uso en nuestro país para el tratamiento de ciertos padecimientos relacionados con el SNC. En la Medicina Tradicional Mexicana, el extracto acuoso de las flores de *T. pringlei* o "tila" se utiliza recurrentemente como un remedio sedante, hipnótico y anticonvulsionante; del mismo modo, la infusión preparada con tallos y hojas de *R. chalepensis* o "ruda" se ocupa como sedante y anticonvulsionante. También en otros países americanos, al igual que en Africa y Asia, existen evidencias del uso de esta planta como remedio habitual para el tratamiento de epilepsia e histeria. Asimismo se cuenta con antecedentes, tanto de análisis fitoquímicos, como de bioensayos, llevados a cabo con extractos crudos de *R. chalepensis*, en los cuales se refiere la posible existencia de compuestos con actividad biológica. En el caso de *T. pringlei* no se encontraron reportes de análisis fitoquímico o actividad biológica.

Por todo lo anterior y dada la necesidad de contar con nuevos recursos para el manejo y tratamiento de trastornos del SNC, se consideró de interés el iniciar la evaluación de los referidos efectos, sedante y anticonvulsionante de los extractos íntegros de *T. pringlei* y *R. chalepensis*, utilizando algunos modelos neurofarmacológicos, tanto *in vivo* como *in vitro*.

Los resultados muestran que el extracto metanólico de *T. pringlei* : 1) Aumenta la latencia de las convulsiones provocadas por estriquina, así como disminuye la mortalidad y el número de animales que se convulsionan; 2) inhibe la respuesta de contracción inducida por estimulación eléctrica en íleon de cobayo con un comportamiento dependiente de la concentración.

Por su parte, el extracto obtenido de *R. chalepensis* : 1) Aumenta el tiempo de hipnosis inducida por pentobarbital sódico; 2) incrementa el periodo de latencia y disminuye la mortalidad, debida a convulsiones inducidas con leptazol; 3)inhibe la contracción inducida por estimulación eléctrica en íleon aislado de cobayo, con relación directa a la concentración.

En consecuencia, los resultados señalan a las especies vegetales *T. pringlei* y *R. chalepensis*, como una interesante alternativa en la búsqueda de drogas útiles para eltratamiento de algunos trastornos del SNC.

I INTRODUCCION

En la actualidad se cuenta con un buen número de fármacos con propiedades sedantes, hipnóticas y anticonvulsionantes, que han sido por mucho tiempo el recurso médico disponible para el manejo sintomático de algunos padecimientos del SNC. Sin embargo es bien conocida la inconveniencia del uso prolongado de tales productos, ya que a pesar de haber demostrado su eficiencia para calmar la hiperexcitabilidad nerviosa, disminuir las convulsiones y mostrar actividad hipnótica, provocan efectos adversos, predecibles e indeseables (Roth, 1990), que en ocasiones resultan más graves que la causa primaria de prescripción. A pesar de tales limitaciones los productos depresores del SNC continúan teniendo gran demanda y anualmente se elaboran millones de prescripciones de estos fármacos en el mundo (Díaz,1989).

Debido a los elevados riesgos que supone el uso de tales medicamentos, la búsqueda y desarrollo de productos con propiedades sedante y anticonvulsionante sigue siendo un reto en investigación biomédica y farmacológica, pero principalmente de aquellos constituidos por estructuras moleculares nuevas, que puedan ofrecer un esquema terapéutico diferente. Tarea difícil, ya que de acuerdo con la *Food and Drug Administration* sólo 13% de los productos farmacéuticos que se aprueban anualmente para el mercado son moléculas nuevas (King,1992). La fuente de tales moléculas puede ser sintética o natural, sin embargo, se estima que por lo menos en Inglaterra y Estados Unidos, el 25% de los productos activos que comúnmente se prescriben, fueron inicialmente encontrados en vegetales, principalmente en plantas vasculares

(Balandrin y col., 1985).

Actualmente, a pesar de la exigua investigación farmacológica en plantas medicinales y a la producción de fármacos por medio de síntesis, las plantas superiores continúan siendo una importante fuente de compuestos nuevos con gran interés farmacológico; entre los más importantes y recientemente descubiertos, se encuentran la vincristina y la vinblastina aisladas de *Catharanthus roseus*, la podofilotoxina obtenida de *Podophyllum peltatum* y el taxol que fue purificado a partir de extractos orgánicos de la yuca ecuatoriana *Taxus brevifolia* (Cragg y col., 1993); todos estos productos se encuentran entre los principales recursos en la quimioterapia anticancerígena del presente. Otro buen ejemplo de fármacos aislados a partir de vegetales, en los últimos 30 años, es la artemisinina, descubierta en la especie *Artemisia annua* que posee importante actividad antimalaria, aún en cepas resistentes a cloroquina (Hien y White, 1993).

En occidente la importancia de las plantas medicinales ha ido en aumento en los últimos años, no únicamente como fenómeno social, sino como objeto de estudio e investigación. Aproximadamente 125 compañías farmacéuticas cuentan actualmente con programas de investigación, relacionados con plantas vasculares, que incluyen la búsqueda de productos para el tratamiento y manejo de padecimientos complejos como cáncer y SIDA (Fellows, 1992). Tales estudios están además modificando el concepto de que las terapias con productos parcialmente depurados son inadecuadas, pues se ha observado en diversas ocasiones la disminución o pérdida de actividad, en compuestos purificados con respecto a mezclas de "menor pureza"; tal es el caso de las especies vegetales

Valeriana officinalis y *Ginkgo biloba* cuyos extractos estandarizados, producidos comercialmente en Alemania, se utilizan exitosamente en padecimientos de trastornos del sueño e insuficiencia circulatoria cerebral, respectivamente (Kleijnen y Knipschild, 1992).

Sin embargo y a pesar del gran potencial que representan las plantas como fuente de nuevas drogas, únicamente el 5% de la flora mundial ha sido sometida a experimentación farmacológica; se calcula conservadoramente la existencia de 250,000 especies vasculares, de éstas, se estima que del 25 al 50% de ellas han sido utilizadas en uno u otro tiempo con fines terapéuticos (Farnsworth, 1993), lo cual resulta de gran interés, pues de las diferentes estrategias que existen en la búsqueda de drogas a partir de plantas medicinales, los análisis etnobotánicos han sido la vía más factible para identificar especies con sustancias de interés terapéutico (Farnsworth y Kaas, 1981; Cox y col., 1989; Huxtable, 1992). Como prueba de ello baste decir que alrededor de 74% de las 119 drogas de mayor utilidad en medicina moderna, fueron descubiertas con trabajos de investigación fundamentados en los usos médicos tradicionales Tabla No. 1 (Farnsworth, 1990).

El estudio sistemático de plantas medicinales y la aplicación de métodos científicos en la evaluación de los remedios tradicionales no sólo contribuye a dar una base racional a su uso, sino que también descubre vías interesantes para la investigación. Por lo tanto, y dado que el hombre siempre ha buscado en la naturaleza productos para resolver sus problemas de salud, los vegetales utilizados en la Medicina Tradicional como sedantes, anticonvulsionantes e hipnóticos, son una alternativa seria para el desarrollo de nuevas moléculas biológicamente activas en

TABLA No.1 Fármacos derivados de vegetales e indicación terapéutica

DROGA	EXTRAIDA DE	OBTENIDA PARTIENDO DE ESTUDIOS ETNOBOTANICOS	EFEECTO FARMACOLOGICO
ATROPINA	<i>Atropa belladonna</i> L.	NO	Anticolinérgico
BROMELAINA	<i>Ananas comosus</i> L.	SI	Antiinflamatorio, agente proteolítico
CAFEINA	<i>Camelia sinensis</i> L.	SI	Estimulante de SNC
CODEINA	<i>Papaver somniferum</i> L.	SI	Analgésico, antitusígeno
COLCHICINA	<i>Colchicum autumnale</i> L.	SI	Antitumoral
DESLANOSIDO	<i>Digitalis lanata</i> Ehrh.	SI	Cardiotónico
DIGITOXINA	<i>Digitalis</i> spp.	SI	Cardiotónico
DIGOXINA	<i>Digitalis</i> spp.	SI	Cardiotónico
EMETINA	<i>Cephaelis ipecacuana</i> Brotero	SI	Amebicida y emético
EFEDRINA	<i>Ephedra sinica</i> Stapf.	SI	Simpaticomimético
ESCOPOLAMINA	<i>Datura metel</i> L.	SI	Anticolinérgico
FISOSTIGMINA	<i>Physostigmina venenosum</i> Balf.	NO	Anticolinesterásico
LANATOSIDOS A,B,C.	<i>Digitalis lanata</i> Ehrh.	SI	Cardiotónico
MORFINA	<i>Papaver somniferum</i> L.	SI	Analgésico
PAPAVERINA	<i>Papaver somniferum</i> L.	NO	Relajante de músculo liso
PILOCARPINA	<i>Pilocarpus jaborandi</i> Holmes	SI	Parasimpaticomimético
PSEUDOEFEDRINA	<i>Ephedra sinica</i> Stap.	SI	Simpaticomimético
QUIMOPAPAINA	<i>Carica papaya</i> L.	SI	Proteolítico y mucolítico
QUINIDINA	<i>Cinchona</i> spp.	SI	Antiarrítmico
QUININA	<i>Cinchona</i> spp	SI	Antimalaria, antipirético
RESERPINA	<i>Rauwolfia serpentina</i> L.	SI	Antihipertensivo, tranquilizante
SENOSIDOS A,B	<i>Cassia</i> spp	SI	Laxante
TEOFILINA	<i>Camelia sinensis</i> L.	SI	Diurético broncodilatador
TUBOCURARINA	<i>Chondodendron tomentosum</i> R&P	SI	Relajante de músculo esquelético
VINBLASTINA	<i>Catharanthus roseus</i> L.	NO	Antitumoral
VINCRISTINA	<i>Catharanthus roseus</i> L.	NO	Antitumoral

padecimientos relacionados con el SNC.

México cuenta con una vasta tradición médica herbolaria cuyo origen se halla en el sincretismo de los abundantes conocimientos de las antiguas culturas mesoamericanas con la europea, otro de los elementos que contribuyen al fenómeno es la enorme biodiversidad, producto de una privilegiada posición geográfica y un particular relieve, razón por la cual se cuenta prácticamente con todos los climas y biomas descritos en el mundo y por lo tanto, con un gran número de especies representantes de todos los reinos; muchas de ellas únicas sobre la tierra. Con respecto a vegetales el dato mínimo estimado es de 26,000 especies vasculares (Estrada,1990), *i.e.* 10% de toda la flora mundial en tan solo el 0.38% de la superficie del planeta. De éstas se calcula que al menos 7 000 tienen uso médico tradicional, sin embargo, sólo el 1.5% (105 especies) han sido investigadas con relación a su actividad farmacológica.

En los últimos años se han realizado importantes investigaciones en relación con la Medicina Tradicional Mexicana, entre ellas, la encuesta nacional del programa IMSS-COPLAMAR efectuada entre los años de 1983 y 1985, en la que aproximadamente 15 000 médicos tradicionales aportaron los nombres de las 10 plantas con mayor uso terapéutico en sus respectivas comunidades (Lozoya y col, 1987); con base en tal encuesta, se reportó posteriormente una selección de las especies vegetales de mayor consumo en nuestro país para el tratamiento de algunas alteraciones del SNC; como sedantes, anticonvulsionantes e hipnóticas (Tortoriello y Romero, 1992); en los resultados presentados en dicho trabajo, *Ternstroemia pringlei* y *Ruta chalepensis* son las especies mencionadas con mayor

frecuencia por la población, además de que se incluyen al mismo tiempo en los grupos cuyo efecto referido es sedante y anticonvulsionante.

1.1. *Ternstroemia pringlei*

A) GENERALIDADES SOBRE LA FAMILIA THEACEAE

La familia theaceae cuenta con 30 géneros y 500 especies que se distribuyen en áreas tropicales y subtropicales. Poseen hojas alternas, simples, coriáceas o membranosas, usualmente persistentes, estipuladas, flores actinomorfas, hermafroditas, con 5 sépalos usualmente persistentes, imbricados; 5 pétalos; numerosos estambres; 1 pistilo, ovario súpero sécil loculicida con escaso endospermo; fruto piriforme, indehisciente que conserva el estilo.

El género *Ternstroemia* cuenta con 135 especies y se caracteriza por sus muchos verticilos con numerosos estambres con tecas adnatas sostenidos por los pétalos y perianto arreglado espiralmente (Lawrence, 1958).

B) DESCRIPCION BOTANICA

T. pringlei es un arbusto o árbol de hasta 15 m de altura; sus hojas son largas, con bordes dentados y textura coriácea, las flores son blancas y los frutos de color café oscuro. De acuerdo al Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana (1994) el origen de esta especie se desconoce (Fig. No. 1).

C) DISTRIBUCION GEOGRAFICA

Se le encuentra en climas cálido, semicálido y templado desde los 300 a los



Fig. No. 1 *Ternstroemia pringlei* Rose

1000 m s.n.m. Crece de manera silvestre a orillas de caminos, asociada a bosque tropical caducifolio y subcaducifolio, bosque espinoso, bosque mesófilo de montaña, bosque de encino y de pino. Se localiza principalmente en los estados de Durango, Estado de México, Jalisco, Michoacán, Morelos, Sonora y Veracruz (Rzedowski y Equihua, 1987; Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana, 1994).

D) DATOS ETNOBOTANICOS

"Tila" es el nombre con que se conocen popularmente diferentes especies del género *Tilia* de la familia Tiliaceae, así como las especies *Ternstroemia pringlei* y *T. sylvatica* de la familia Theaceae; sus flores se emplean indistintamente como **antiespasmódico**, **sedante**, antirreumático, en afecciones cardíacas, asma, catarro, activación de sistema inmune, diurético, analgésico, diaforético, emoliente y antiarterioesclerótico (Gamal El-Din, 1967; Martínez, 1969; Pahlow, 1979; Font Quer, 1980; Voltina, 1989) en colecistosis, discinesia, dispepsia, **epilepsia**, gastritis, cefalea, náusea, **histeria**, nefrosis, **neuralgia**, sciática, hepatitis, hemorragia, leucorrea, metritis, oftalmia, cálculos biliares, llagas, útero prolapsado e hiperacidez gástrica (Duke, 1985). Sin embargo, el uso médico tradicional por excelencia de las flores secas de estas plantas es el de **sedante nervioso** y **anticonvulsionante**; de ellas *T. pringlei* y *T. sylvatica* son las especies generalmente empleadas (Tortoriello y Romero, 1992)

E) CLASIFICACION TAXONOMICA

Reino : Vegetal

División : Embryophyta Siphonogama

Subdivisión : Angiospermae

Clase : Dicotyledoneae

Orden : Parietales

Suborden : Theineae

Familia : Theaceae

Género : Ternstroemia

Especie : *T. pringlei*

Nombre científico: *Ternstroemia pringlei* (Rose) Standley

F) ASPECTOS FITOQUIMICOS Y ACTIVIDAD BIOLOGICA

A pesar del amplio uso medicinal que se hace de estas especies, particularmente de *T. pringlei*, no se cuenta con reportes fitoquímicos, bioensayos o estudios experimentales que pudieran validar los usos médicos de este vegetal; los escasos reportes de otras especies del mismo género mencionan la existencia de ácido betulínico, un triterpeno aislado de la corteza de *T. merilliana* (Pavanasasivam y Sultanbawa; 1974), la ausencia de alcaloides en hojas de *T. japónica* (Arbain y col., 1989), y actividad citotóxica de los extractos alcohólicos de *T. brasiliensis* (Navarro M. C., 1979; Holdsworth y Wamoi, 1982).

En cambio en el caso de la "tila" perteneciente a la familia de las Tiliáceas, se cuenta con estudios fitoquímicos y bioensayos en los que se ha encontrado, entre

otras, actividad anticonvulsinante contra estimulación eléctrica transcorneal al administrar i.p. extractos etanólicos; no así en convulsiones inducidas por estricnina, sin embargo no se especifica claramente la dosis utilizada (Athanasova y Roussinov 1965); también se ha encontrado actividad estimulante en duodeno de rata e íleon de conejo (Mourgue y col., 1987) y una letalidad de 100% al administrar i.p. 5.68 mg/kg de un extracto acuoso (Lanza y col., 1982); un reporte reciente muestra que compuestos parcialmente purificados a partir de *Tilia tomentosa* poseen la capacidad de unirse al receptor de BDZ, además de efecto ansiolítico (Viola y col., 1994).

1.2. *Ruta chalepensis*

A) GENERALIDADES SOBRE LA FAMILIA RUTACEAE

La familia Rutaceae es sinónimo de Aurantiaceae, Pteleaceae, Zanthoxylaceae (Lawrence; 1958). En general se trata de árboles, arbusto o hierbas con hojas alternas u opuestas sin estípulas, simples, palmati o pinnado-compuestas, algunas veces reducidas a espinas y siempre dotadas de glándulas translúcidas, inflorescencia cimosa, paniculada, racimosa, en espiga o algunas veces con flores solitarias; que son hermafroditas o unisexuales, de 3 a 5 sépalos y pétalos, rara vez más, 3 a 10 estambres básicamente en 2 verticilos; filamentos libres o unidos en la parte inferior; ovario súpero con 3 a 5 lóculos con placentación axilar, óvulos 1 o varios en cada lóculo; estilos libres o unidos; el fruto puede ser folículo, cápsula, sámara, drupa o baya con 1 o varias semillas en cada lóculo. Familia de aproximadamente 140 géneros y 1 300 especies. Se encuentra ampliamente distribuida en las regiones

tropicales de los hemisferios Norte y Sur, pero principalmente en Sud-Africa y Australia. La familia contiene muchos miembros de importancia económica, por ejemplo cítricos (naranja, mandarina, lima, limón, toronja) y otros ornamentales como el alcornoque (*Phellodendron*). El género *Ruta* es muy pequeño y comprende aproximadamente 7 especies.

B) DESCRIPCION BOTANICA

Ruta chalepensis es una planta herbácea, rizomatosa, de tallos ramosos que alcanzan alturas de 2 m. Hojas pecioladas grandes, palminervadas, quinquilobadas, cordadas en la base, incisas, lisas, de matiz verde pálido por el haz y grisáceo por el envés; olor especialmente fuerte, sabor amargo; flores pequeñas pedunculadas, de color amarillo y bracteadas, están reunidas en ramilletes terminales; florece entre primavera y verano dando lugar a un fruto capsular valvoso, rugoso e indehisciente.

Fig. No. 2.

C) DISTRIBUICION GEOGRAFICA

La especie es originaria de la región mediterránea y se le encuentra desde el nivel del mar hasta los 3 900 m., en climas cálido, semicálido, seco, semiseco y templado; se le cultiva en huertos familiares y está adaptada a diferentes condiciones ecológicas, crece en áreas con vegetación circundante de bosques tropicales caducifolio, subcaducifolio y perennifolio, matorral xerófilo, pastizal, bosque mesófilo de montaña y con más frecuencia en bosques de encino, de pino y mixto de encino-pino. Se distribuye principalmente en Baja California Sur, Chiapas,



Fig. No. 2 *Ruta chalepensis* L.

Chihuahua, Estado de México, Guadalajara, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Michoacán, Morelos, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, Sinaloa, Sonora, Tlaxcala y Veracruz (Rzedowski y Equihua, 1987; Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana; 1994).

D) DATOS ETNOBOTANICOS

Ruta chalepensis se conoce comúnmente como "ruda", aunque diversos grupos étnicos la denominan, en sus respectivas lenguas, de manera diferente. En Chiapas: lula (Tzeltal/tzotzil), lula wamal, luta (tzeltal), lura (tzotzil); Estado de México: lota, (mazahua); Michoacán: aguitzearicua, akuiesi varirakua, akuitse ushirakua, akuitze-huariracua (purhépecha); Nayarit: isduy (tepehuano); Oaxaca: ruue; Puebla: roda (náhuatl), ruta (otomí); Quintana Roo: nicté (maya). (Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana, 1994).

Sea cual sea su nombre popular, *R. chalepensis* es un antiguo remedio citado incluso en el nuevo testamento en su "reprimenda a los fariseos" (King, 1975) y es utilizada en muchos países para el tratamiento de diversas enfermedades. Se utiliza en dolores corporales y parálisis parcial (Dafni y Palevitch, 1984); como promotor de contracciones uterinas (Del Amo, 1979; Morton, 1980; Hoet, 1980; Fleurentin y Pelt, 1982; Browner, 1985; Nagaraju y Rao, 1990); en afecciones del aparato respiratorio (Weninger y col., 1982; Dafni y Palevitch, 1984; Nagaraju y Rao, 1990); enfermedades de la piel e irritaciones, leucorrea y vaginitis, conjuntivitis (Cáceres y col., 1987); caída del cabello, dolor de estómago, fiebre, falta de apetito, espasmos musculares (Dafni y Palevitch, 1984). En Guatemala y Etiopía se emplea contra dolores de

cabeza (Brooker y col., 1967; Kloos y col., 1978). En Arabia Saudita se reporta el uso de esta especie en el tratamiento de **trastornos mentales** y como analgésico (Al-Said y col., 1990). En Argentina la infusión de las hojas es utilizada en el tratamiento de **histeria** y **epilepsia** (Saggese, 1959). En el este y sureste de Asia la misma preparación se administra en niños para el **tratamiento de convulsiones** (Al-Said y col., 1990). En México, *R. chalepensis* ha sido reconocida como uno de los principales recursos **anticonvulsionantes** de la Medicina Tradicional (Del Amo, 1979; Tortoriello y Romero, 1992).

E) CLASIFICACION TAXONOMICA

Reino : Vegetal
División : Embryophyta siphonogama
Subdivisión : Angiospermae
Clase : Dicotiledoneae
Orden : Geraniales
Suborden : Geraniineae
Familia : Rutaceae
Género : Ruta
Especie : *R. chalepensis*
Nombre científico : *Ruta chalepensis* L.

F) ESTUDIOS FITOQUIMICOS Y ACTIVIDAD BIOLOGICA

Los análisis fitoquímicos de tallos y hojas de *R. chalepensis* muestran que la

especie cuenta con alcaloides del grupo de la quinoleína, aceites esenciales, flavonoides, esteroides, taninos, saponinas, así como ausencia de Quinonas.

En la tabla No. 2 se detallan los nombres de los compuestos identificados.

TABLA No. 2 Compuestos químicos aislados a partir de *Ruta chalepensis* L.

ALCALOIDES DE LA QUINOLEINA	CUMARINAS	FLAVONOIDES	ESTEROIDE
ARBORININA	BERGAPTENO	KEMPFEROL	β-SITOSTEROL
GRAVEOLINA	BYAKANGELICINA	QUERCETINA	
KOKUSAGININA	CHALEPENSINA	RHAMNETINA	
RIBALINIDINA	CHALEPINA	RUTINA	
RUTACRIDONA	HELIETINA		
SKIMMIANINA	PIMPINELINA		
TAIFINA	RUTAMARINA		
	XANTOTOXINA		

(Bodalski y Malcher,1964; Brooker y col.,1967; Tanker y Baytop,1967; Smolensky y col.,1974; González y col.,1976; González y col.,1977; El-Tawil y col.,1981; Al-Meshal y col.,1982; Mohr y col.,1982; El-Tawil,1983; Harborne y Bardley, 1983; Kuo y col.,1986; Ulubelen y col.,1986; Al-Said y col.,1990).

Se ha reportado que el extracto alcohólico de las partes aéreas de esta planta, administrado en ratones, disminuye la actividad espontánea y la respuesta condicionada de huída (dosis de 50 mg/kg) sin provocar analgesia (Al-Said y col., 1990). Por otro lado, la chalepensina, cumarina aislada de un extracto etanólico caliente, administrada i.p. en ratones incrementó el tiempo de hipnosis inducido por hexobarbital sódico con una dosis de 100 mg/kg (Brooker y col., 1967).

Se ha reportado además acción antipirética, antiinflamatoria, citotóxica, insecticida y antibacteriana (Heal y col., 1950; Al-Meshal y col., 1982; Al-Said y col., 1990).

1.3. TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE MAYOR INCIDENCIA Y SU MANEJO TERAPEUTICO

Todos los seres vivos tienen variaciones rítmicas en distintos procesos, tales fluctuaciones son innatas e inherentes del organismo y se les denomina ritmos o relojes biológicos. El sueño y la vigilia están considerados dentro tales procesos y forman parte de un solo ciclo que varía con respecto a la rotación de la tierra y por lo tanto pertenece a la categoría de los denominados ritmos circadianos.

El sueño es una actividad en la que transcurre como promedio un tercio de nuestra vida, el fenómeno de la ensoñación ha captado la atención y curiosidad prácticamente desde los inicios de la humanidad, de él se han hecho reflexiones que se han utilizado tanto en interpretaciones místicas y subjetivas como en elaboradas teorías psicológicas, quedando a un lado por mucho tiempo el análisis y la repercusión del dormir como fenómeno fisiológico general. Se ha demostrado en estudios clínicos y con animales de laboratorio que el sueño es un proceso vital, pues la privación total o parcial, particularmente de la etapa MOR, por periodos prolongados provoca cambios en el estado de ánimo, fatiga extrema, baja coordinación mental y motora, amnesia retrógrada, ansiedad, irritabilidad nerviosa, hiperactividad sexual, surgimiento de conductas agresivas, e incluso aparición de

estados psicóticos. Pero a pesar de estudios y reflexiones diversas, no se cuenta actualmente con una explicación convincente acerca del origen, utilidad o propósito del sueño.

De acuerdo a su definición el sueño es "un estado conductual en el que se observa disminución reversible de la reactividad a los estímulos". Durante el sueño se ha detectado en peces y anfibios decremento de actividad muscular, cardíaca y cerebral; en las aves los patrones electroencefalográficos son muy semejantes a los presentes en mamíferos, además de que presentan sueño paradójico. Sin embargo no se trata de un fenómeno homogéneo ni mucho menos pasivo, sino que es activo y ocurre con un orden aparente, producto de la interacción dinámica de diversas regiones corticales y subcorticales, por lo cual es susceptible de ser cuantificado y modificado; su función, de manera general, es restablecer el estado de conciencia y salud mental durante la vigilia (Calvo, 1983), como lo han demostrado gran número de trabajos experimentales.

En un sólo ciclo circádico se presentan dos etapas, vigilia y sueño. Con base en las características electroencefalográficas registradas durante el sueño, Rechtschaffen y Kales lo dividieron a su vez en dos etapas principales: sueño NMOR y sueño MOR (Irigoyen y col., 1987).

El periodo de sueño diario varía mucho entre distintas especies, por ejemplo las pequeñas musarañas, debido a su baja relación masa/volumen, deben permanecer en constante movimiento y nunca duermen; en cambio un murciélago destina alrededor de 19 horas para dormir (Morris, 1991). Los humanos, en sus primeros días de vida duermen alrededor de 16 horas, a los 12 años el promedio es de 8 horas y

alrededor de 7 horas en personas de 25 a 45 años, después la media se localiza en 6.5 horas; sin embargo corresponde al periodo en el que se concilia el sueño con mayor dificultad. La distribución porcentual de las fases de sueño varía también a lo largo de la vida; el sueño de ondas lentas, que es de 15-20% a los 20 años de edad, decae gradualmente hasta que prácticamente a los 60 años no se presenta. De manera inversa, la fase 1 de sueño (transición entre vigilia y sueño) aumenta del 5% en la infancia a un 15% en la edad adulta; lo que quiere decir que a mayor edad, el sueño se torna más ligero y menos eficiente (Alvarez Rueda 1982).

1.3.1. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Estudios epidemiológicos, conductuales, neuroquímicos y neurofarmacológicos permitieron en 1979, a la *Association for Sleep Disorders* y a la *Association for the Physiological Study of Sleep*, publicar la primera clasificación de los trastornos del sueño y del despertar, en la que encontramos 66 entidades patológicas agrupadas en cuatro grandes síndromes : A) Desórdenes de la iniciación y el mantenimiento del sueño; B) Desórdenes de excesiva somnolencia; C) Desórdenes del esquema sueño-vigilia; D) Disfunciones asociadas con el sueño, los estados de sueño o los despertares parciales (parasomnias).

A) DESORDENES DE LA INICIACIÓN Y EL MANTENIMIENTO DEL SUEÑO (INSOMNIOS)

Corresponden a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos en los que se presentan dificultad para iniciar el sueño, despertar frecuente durante la noche o

despertar matutino prematuro. Una serie de procesos médicos y psiquiátricos dan base a este grupo de trastornos, entre ellos se puede citar el uso de fármacos como anfetaminas, cafeína, agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, anticonceptivos orales, alcohol o la supresión de fármacos con efecto depresor sobre SNC (Lifshitz y col., 1985); sin embargo, el motivo más frecuente de estos problemas son los trastornos afectivos como depresión y manía. El insomnio es un síntoma muy frecuente, causa recurrente de automedicación y búsqueda de ayuda médica, objeto de innumerables remedios populares, que puede reflejar, o no, un trastorno subyacente. Algunas encuestas han permitido determinar que la frecuencia del insomnio en la población general es de 14 a 42%; el roncar constituye una de sus causas y se ha calculado que la frecuencia de roncar en sujetos mayores de 60 años es de 60%; el hecho se debe al incremento de la resistencia de la vías aéreas superiores, lo que puede llevar a apnea obstructiva.

B) DESORDENES DE EXCESIVA SOMNOLENCIA

También constituyen un grupo de trastornos heterogéneos, el síntoma cardinal lo constituye la tendencia inapropiada y no deseada, de dormir en horas de vigilia, con disminución de la capacidad cognocitiva y grado de ejecución. Los dos cuadros clínicos más comunes son somnolencia excesiva diurna y manifestaciones anormales del sueño MOR (narcolepsia) y síndrome de apnea del sueño. La narcolepsia afecta al 0.02% de la población total y está caracterizada por ataques de sueño durante la vigilia; alucinaciones hipnagógicas, parálisis de sueño y catalepsia.

Aunque la etiología no se conoce, se supone que la alteración radica en los mecanismos de control del ciclo vigilia-sueñoNMOR-sueñoMOR. Las alteraciones respiratorias inducidas por el sueño son fuente de gran inquietud, ya que constituyen una alteración potencialmente letal. Lo curioso es que la persona no sabe que la padece, pero sí se queja de somnolencia diurna excesiva. Este grupo de trastornos se relaciona, entre otros, con trauma del SNC, infartos del tallo cerebral, cordotomías bilaterales, tumores o intoxicaciones del SNC, enfermedades pulmonares obstructivas de nasofaringe, etc.

C) DESORDENES DEL ESQUEMA SUEÑO-VIGILIA

En este grupo encontramos desórdenes transitorios o persistentes por ejemplo, el síndrome del cambio de lugar y el de fase avanzada del sueño. Los primeros se encuentran relacionados con cambios bruscos de latitud, donde las condiciones de luz-obscuridad cambian radicalmente, hay fatiga, somnolencia, bajo rendimiento intelectual, problemas de concentración y otros. No se sabe la razón pero los movimientos en dirección este, particularmente los mayores a 6 meridianos terrestres, provocan cambios más notorios, sin embargo los viajeros que van en dirección norte-sur no sufren problemas tan marcados debidos a su desplazamiento. La queja principal de las personas es que no pueden dormir cuando lo desean o cuando esperan hacerlo. Los problemas de fase avanzada de sueño abarcan aquellos en los que se concilia el sueño a avanzadas horas de la madrugada.

D) DISFUNCIONES ASOCIADAS CON EL SUEÑO

En este grupo se encuentran ciertas actividades que se desarrollan normalmente durante la vigilia pero que aparecen alteradas durante el sueño; un ejemplo de ello es el sonambulismo (realización de actividad motora), la nictilalia (hablar dormido); la enuresis (orinar durante el sueño), bruxismo (rechinado de dientes) y otros no relacionados con la vigilia como erecciones dolorosas, ataques de ansiedad acompañados de componente onírico, terrores nocturnos de los que se despierta con crisis de pánico sin poder ubicar el sueño o causa desencadenante del temor, alucinaciones y la parálisis del sueño (Calderón, 1984; Salim, 1986).

E) MANEJO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

Desde la antigüedad, tanto los trastornos del sueño como los problemas relacionados con hiperexcitabilidad nerviosa, se han controlado con el uso de diversos vegetales, por ejemplo *Papaver somniferum*, *Atropa belladonna*, jusquiama, *Valeriana spp.* *Pasiflora spp* o *Rauwolfia serpentina*, cuyos productos actúan a diferentes niveles del SNC. Hacia el siglo XIX se utilizaron el cáñamo indio, alcaloides como la morfina y la codeína, purificados del opio, la atropina de la belladonna, hiosciamina y escopolamina de la jusquiama. En el año de 1826 se descubrieron las propiedades sedantes de los bromuros, alrededor de 1869 los efectos del hidrato de cloral y finalmente a principios del siglo XX se inició la comercialización de barbitúricos de acción prolongada, para 1954 aparecieron los barbitúricos de acción corta, hacia 1959 las BDZ.

De manera primaria y alternativa al uso de fármacos, para el manejo de los

trastornos del sueño, se encuentra la corrección de ciertos hábitos, por ejemplo : A) No permanecer en cama más tiempo del necesario; B) Acostarse y levantarse a la misma hora todos los días; C) No ingerir comidas abundantes o realizar ejercicio intenso antes de acostarse; D) Evitar el alcohol después de la cena; E) Disminuir o suprimir el consumo de café, bebidas de cola y cigarrillos; F) Suprimir las siestas; G) Realizar actividades tranquilas, relajantes o monótonas antes de acostarse; H) Utilizar sólo un sitio para dormir y procurar que éste sea confortable, alejado de ruido excesivo y con temperatura agradable; I) Evitar comer o ver televisión en el sitio destinado para dormir.

En caso de que estas medidas higiénicas fracasen, se justifica el tratamiento y manejo de tales desórdenes con sustancias conocidas como sedantes-hipnóticas, entre las que se encuentran barbitúricos y BDZ, que además son utilizadas como ansiolíticos, anticonvulsivos y relajantes musculares; el abuso recurrente de dichos fármacos produce dependencia física, los efectos generales son una sensación de bienestar, reducción de ansiedad, desinhibición, puede encontrarse aumentado el interés sexual y el comportamiento agresivo.

Barbitúricos y BDZ actúan como facilitadores alostéricos de los receptores a GABA. Las reacciones debidas a intoxicación son sensación de pesadez, falta de juicio, atención disminuida, ataxia y depresión respiratoria. Entre los efectos de resaca se incluyen insomnio, ansiedad, temblor, fatiga, calambres abdominales, náusea, vómito, convulsiones o *delirium tremens*. (Brownstein y Usdin, 1994).

Con excepción de las BDZ, los fármacos sedantes-hipnóticos pertenecen a un grupo de agentes que deprimen con bajo grado de selectividad y de forma

descendente el sistema nervioso central. Por lo general puede afirmarse también que el aumento progresivo de la dosis, produce calma o somnolencia (sedación), sueño (hipnosis farmacológica), inconsciencia, anestesia quirúrgica (pérdida de percepción y reflejos), coma y depresión bulbar con lo que cesa la respiración y la regulación en los centros vasomotores (hemodinámica).

i) BENZODIAZEPINAS

Con relación al sueño se ha observado que algunas BDZ disminuyen la latencia del sueño, especialmente cuando se utilizan por primera vez, disminuyen el número de despertares durante la noche y el tiempo total de vigilia, mostrando un aumento en el umbral de despertar. El tiempo total de las diferentes del sueño NMOR, se alteran de acuerdo al tipo de BDZ empleada y al tipo de padecimiento (neurosis, depresión endógena, psicosis). La frecuencia de los movimientos oculares rápidos durante el sueño MOR puede disminuir, también se alteran diferencialmente, de acuerdo al padecimiento, el número de ciclos de éste y aparentemente el uso de BDZ no ayuda a relajar los músculos del cuello, hecho que está involucrado en la instalación del sueño MOR, pero disminuyen la magnitud de los cambios de frecuencia cardíaca y la fluctuación de la resistencia de la piel que se presenta en sueño NMOR y MOR. A pesar de la disminución de la etapa de sueño de ondas lentas y del sueño MOR, el efecto neto de las BDZ es un aumento en el tiempo total del sueño, el número de cambios de fase y la cantidad de movimientos corporales durante la noche disminuyen. Su uso provoca una sensación de sueño profundo. El uso crónico puede duplicar el número de "sueños" los cuales suelen ser menos extraños.

Las BDZ actúan selectivamente en las vías polisinápticas a lo largo del SNC, provocando, a nivel de la sinapsis gabaérgica, inhibición pre o postsináptica. La formación reticular mesencefálica es muy sensible al uso de BDZ. El efecto de relajación muscular observado se debe a la acción directa sobre sitios supraespinales; en tanto que la ataxia posiblemente es el resultado de su acción sobre el cerebelo. Su mecanismo de acción es sobre las vías relacionadas al metabolismo o a la acción del GABA, ya que donde éste causa alguna inhibición la BDZ ejerce un efecto similar. Existe principalmente en áreas evolutivamente recientes como el córtex cerebral una densa población de receptores específicos para BDZ; a mayor afinidad con dicho receptor la potencia es mayor. Se ha demostrado que estos fármacos interactúan con el receptor a GABA, mediando cambios en el potencial de membrana al abrir canales de cloro. Todos en conjunto, el receptor a BDZ, el canal de cloro y el receptor, forman un agregado macromolecular modulado alostéricamente por GABA y BDZ (Zorumski e Isenberg, 1991).

El uso de BDZ puede aumentar la incidencia de pesadillas, ansiedad, irritabilidad, taquicardia y sudoración y en algunos casos euforia, intranquilidad, insomnio, alucinaciones y conducta hipomaniáca. Confieren tolerancia cruzada a otros fármacos como la metacualona, barbitúricos y alcohol. Los signos y síntomas de abstinencia incluyen depresión, ansiedad y agitación, así como alteraciones del sueño y los sueños. La psicosis aguda y el delirio pueden presentarse durante la abstinencia a las BDZ utilizadas como ansiolíticos y las crisis convulsivas pueden precipitarse durante la abstinencia de éstas, cuando se utilizan como anticonvulsionantes (Alvarez Rueda 1982).

ii) BARBITURICOS

Se ha clasificado a los barbitúricos como de acción prolongada, intermedia, corta y ultracorta pero el descubrimiento de que la eliminación acorta su vida, no está de acuerdo con la duración de acción, por lo que dicha clasificación solo es útil para fines didácticos. Estas drogas son utilizadas en unos cuantos padecimientos y se han visto desplazadas por BZD por considerar a éstas como drogas más seguras. Deprimen reversiblemente la actividad de todos los tejidos excitables, sin embargo no todos son afectados a la misma dosis o concentración; el SNC es altamente sensible, cuando se administran en dosis sedantes o hipnóticas, muestran un pequeño efecto en toda las clases de músculo. Sin embargo, si la depresión se extiende, como en la intoxicación aguda, se generan graves deficiencias en la función vascular. Los efectos sobre SNC incluyen desde sedación moderada hasta anestesia general; algunos incluso tienen actividad anticonvulsionante selectiva (fenobarbital y fármacos relacionados). Los barbitúricos pueden tener efectos euforizantes, comparables en casos extremos a los de la morfina. Dosis bajas resultan hiperalgésicos por lo que aumentan la reacción ante estímulos dolorosos, por lo tanto, no es confiable su capacidad de producir sedación o sueño en presencia de dolor moderado. Dependiendo de la dosis y la hora de administración se modificarán diversas etapas del sueño, en general aumentan ligeramente el sueño lento, disminuyen los movimientos corporales, el periodo de sueño de ondas lentas disminuye, exceptuando a pacientes ansiosos o con adicción a los barbitúricos.

La tolerancia desarrollada hacia estos fármacos puede ser de tipo farmacocinética o farmacodinámica. La tolerancia a los efectos de sedación e

hipnosis ocurre más rápidamente y suele ser mayor que los efectos anticonvulsiantes. Existe también tolerancia cruzada hacia depresores de SNC. En cuanto a la severidad del síndrome de abstinencia, depende del grado de tolerancia y ésta de la duración y continuidad del uso previo a la suspensión. En animales de laboratorio se ha observado que las dosis no anestésicas de depresores barbitúricos, deprimen las respuestas monosinápticas sólo transitoriamente, pero retardan la recuperación sináptica y en ocasiones disminuyen la resistencia postsináptica. La somnolencia se puede presentar a unas horas de la administración de dosis hipnóticas, dejando en ocasiones una depresión del SNC totalmente evidente al día siguiente. Los efectos indeseables como las pesadillas y los terrores nocturnos, pueden ser causados por la privación del sueño MOR y/o el periodo de sueño de ondas lentas, especialmente después de varias noches de administración. En algunas personas, particularmente ancianos, la administración repetida provoca excitación. En raras ocasiones puede presentarse dolor, especialmente en individuos psiconeuróticos. Las personas con propensión al asma, urticaria, angiodema, etc. pueden desarrollar reacciones alérgicas.

Combinadas con alcohol, las BDZ producen una depresión severa al igual que con antihistamínicos. La intoxicación lleva a la muerte aproximadamente al 12% de los casos. Los síntomas de esta intoxicación se refieren especialmente al SNC y al sistema cardiovascular. La intoxicación moderada simula a la embriaguez alcohólica.

Estos fármacos pueden usarse en grandes dosis en el hombre, en casos de estado maníaco agudo, delirio y ciertos desórdenes psiconeuróticos, aunque

actualmente existen otras drogas para tales tratamientos, por ejemplo BDZ, se les puede utilizar para antagonizar efectos indeseables de algunas drogas con efectos estimulantes centrales como la efedrina, la dextroamfetamina o la teofilina y son de gran utilidad en el manejo de convulsiones de emergencia, como en el tétanos y hemorragia cerebral.

1.3.2. ANSIEDAD

En la vida cotidiana de todo individuo existe angustia, muy probablemente en otros mamíferos y vertebrados se presenten estados comparables a la ansiedad humana, pues ésta y el miedo, juegan un papel importante en adaptación y sobrevivencia. Mientras que el miedo es la respuesta a un problema al instante de producirse, la ansiedad ocurre de forma anticipada al problema, aunque en ocasiones no se encuentre claramente definido. Cuando esta respuesta natural se presenta de forma aguda (crisis de angustia) o persistente (ansiedad generalizada), se transforma en un problema, dando lugar a manifestaciones físicas o mentales. Se calcula que del 3 al 8% de la población mundial cuenta específicamente con problemas de ansiedad, clínicamente detectables en algún momento de su vida (Barchas y col., 1994).

Actualmente la ansiedad se reconoce como uno de los procesos emocionales más importantes cuyas causas son evidentemente neurobiológicas. El estudio y comprensión de sus mecanismos fundamentales son esenciales para el estudio de un gran número de enfermedades mentales, incluyendo el abuso de drogas.

Entre los síntomas orgánicos que aparecen en una crisis, son comunes las palpitaciones, mareos, temblor, sudoración, náusea, dolores de cabeza, etc. En el

plano psíquico, la persona está nerviosa, inquieta, tensa, molesta, preocupada, no puede dormir de noche y rompe a llorar con facilidad. Estos mismos síntomas, aunque más moderados, conforman el estado de ansiedad generalizada. Cuando la angustia se origina por un estímulo específico y provoca un temor especial y desproporcionado, se denomina fobia.

La *American Psychiatric Association* ha clasificado los desórdenes mentales asociados con ansiedad y los divide en : A) Ataques de pánico; B) Fobias; C) Desórdenes obsesivo-compulsivos; D) Estrés post-traumático; E) Estrés agudo y F) Ansiedad generalizada. Los ataques de pánico pueden asociarse con muchos desórdenes de ansiedad, se presentan por periodos cortos de unos cuantos minutos, existiendo la sensación de "volverse loco" o que la muerte sobrevendrá. Probablemente existe un componente genético que dé origen a este trastorno, además de que se ha visto que el administrar lactato en individuos que sufren ataques de pánico, acelera el proceso (Barchas y col, 1994). Las fobias específicas se refieren a un miedo excesivo, provocado por estímulos determinados como altura (acrofobia), lugares cerrados (claustrofobia) o abiertos (agorafobia), animales en particular, truenos (asterofobia) etc; los individuos con fobias experimentan ataques de pánico y aunque saben que es absurdo, no pueden controlarlo. Los desórdenes obsesivo-compulsivos incluyen pensamientos recurrentes, en ocasiones sin relación alguna con los problemas reales del individuo y que éste intenta ignorar o suprimir. Las compulsiones son comportamientos repetitivos que el individuo se siente impulsado a realizar, en respuesta a la obsesión; con tal comportamiento se intenta reducir la angustia provocada por la obsesión. Los desórdenes post-traumáticos

proviene de una seria amenaza con una respuesta de miedo u horror; la experiencia traumática es recordada persistentemente y los estímulos asociados al trauma son evitados. Los desórdenes de estrés agudo inician generalmente como los desórdenes postraumáticos, pero la duración de las manifestaciones clínicas es menor a un mes. La ansiedad generalizada involucra amplias representaciones de ansiedad y preocupación por problemas cotidianos que llevan a un deterioro progresivo.

Con base en evidencias farmacológicas y químicas, los trastornos neuroquímicos y neurobiológicos relacionados con cada uno de los padecimientos es distinto, ya que presentan respuesta diferente a los tratamientos. Por ejemplo, la ansiedad puede ser tratada eficazmente con BDZ, los inhibidores de la recaptura de serotonina son generalmente ideales en tratamientos obsesivo-compulsivos y los agonistas del receptor a serotonina, ayudan en problemas de ansiedad generalizada.

1.3.3. EPILEPSIA

La epilepsia es un síndrome asociado a diferentes padecimientos que consisten en alteraciones paroxísticas en el funcionamiento del SNC. Las alteraciones son recurrentes, estereotipadas en carácter y están asociadas a descargas neuronales excesivas, sincrónicas y autolimitadas (Neurobiologic substrates of epilepsy; 1984) que presentan características clínicas y paraclínicas diversas.

Con base a las características clínicas y encefalográficas de las convulsiones, a la expresión electroencefalográfica interictal, al sustrato anatómico involucrado, a la etiología y a la edad en que se presentan las crisis, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE) aprobó en 1981 una clasificación que divide a las epilepsias en

cuatro grandes grupos.

- I.- Crisis parciales (focales o locales)
- II.- Crisis generalizadas
- III.- Crisis epilépticas no clasificadas (aquellas de las que se tiene información incompleta o que no son incluibles en las otras categorías)
- IV.- Adendum
 - 1.- Crisis repetitivas por diversas circunstancias
 - 2.- "*Status epilepticus*" y epilepsia parcial continua

Entre las causas que pueden originar epilepsia se encuentran las siguientes:

- 1.- Asfixia neonatal
- 2.- Causas genéticas
- 3.- Infecciones (meningitis o encefalitis)
- 4.- Sustancias tóxicas (plomo, mercurio, antidepresivos, penicilina)
- 5.- Supresión de medicamentos adictivos (barbitúricos, meprobamato, etanol)
- 6.- Lesión por traumatismo
- 7.- Falla metabólica o nutricional (desequilibrio de electrolitos, falta de piridoxina).
- 8.- Trastornos circulatorios
- 9.- Neurocisticercosis

Independientemente de su origen, la epilepsia es el resultado de una modificación bioquímica o anatómica que induce alteraciones fisiológicas que provocan cambios de comportamiento con fuertes implicaciones sociales. Entre las alteraciones bioquímicas causantes no existe, hasta el momento, una que pueda

considerarse como generadora única de las crisis, pues los cambios responsables pueden ser diversos; todos ellos afectan probablemente en forma más general, los procesos de transmisión nerviosa que involucran el transporte de iones a través de las membranas, o el desequilibrio entre sistemas de neurotransmisión, excitadores e inhibidores, por alteración de los neurotransmisores y neuromoduladores (Sandoval y Torner; 1986).

Entre los cambios bioquímicos que se han detectado en diversos modelos experimentales se encuentran: alteración de proteínas reguladoras de Ca^{++} (Baimbridge y col., 1985), fosforilación de proteínas (Onozuka y col.; 1986), disminución de la enzima GAD (Riback y col.; 1979), disminución de los niveles de GABA (Tapia, 1978) e incrementos de acetilcolina en corteza cerebral (Goldberg y col.; 1972), alteraciones en niveles de aminoácidos transmisores en zonas focales y perifocales (Van Gelder y col., 1972) cambio en los multi-receptores GABA-BDZ-picotoxina-barbitúricos (Fisher y col., 1985; Robertson, 1980); inactivación de la bomba Na^+/K^+ (Escueta y col. 1974) alteraciones en la actividad de K^+ externo a las células epilépticas (Moody y Prince, 1974; Prince y col., 1973) y probable deficiencia hereditaria de ATPasa dependiente de Ca^{++} en ratones mutantes, que convulsionan por estímulos acústicos (Seyfried y Glaser, 1985).

Con respecto a las alteraciones anatómicas, se ha descrito el desarrollo de cambios morfológicos en el cerebro de ratas, que han sido sometidas a un tratamiento crónico con dosis subconvulsionantes de leptazol, para inducir el proceso de "kindling". La hipertrofia de procesos gliales y la compresión de capilares que se presentan antes de que el "kindling" se establezca (Rodin, 1979). Somjen (1975)

describe también casos de hipertrofia glial, así como la presencia de isquemia, asociados a las crisis convulsivas. Otros casos de convulsiones se presentan por defectos en el proceso de mielinización, tanto en ratas, como en humanos, o por defectos cerebelares (Gómez, 1982); también se han reportado modificaciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Conford y Oldendorf, 1986).

Los cambios fisiológicos que se presentan en la corteza cerebral epiléptica a nivel celular, implican la presencia de espigas generadas con una alta frecuencia y montadas sobre una prolongada despolarización que recibe el nombre de PDS, posterior al cual sobreviene una hiperpolarización prolongada. Estos PDS son muy similares a trenes de potenciales de acción que han sido observados en neuronas de algunos vertebrados, con la peculiaridad de que en el caso de la corteza epiléptica esta actividad no se presenta en células aisladas, sino en grupos de ellas en forma sincrónica (Mechanism of neuronal burst generation, 1984).

A nivel de organismo completo, las crisis epilépticas pueden presentar diferentes manifestaciones de acuerdo al tipo de epilepsia en cuestión. De modo general, se pueden presentar diferentes modalidades de convulsiones, ausencias, cambios de comportamiento. En muchos casos la crisis epiléptica es precedida por ciertas sensaciones (visuales, olfatorias, motoras, dolorosas o psíquicas) denominadas AURAS, importantes para el diagnóstico diferencial adecuado. También son de relevancia los factores capaces de inducir el comienzo de una crisis convulsiva, como son los estados de somnolencia, factores de estrés o emocionales, periodos menstruales o factores ambientales (luz intermitente, sonidos de ciertas frecuencias, etc.), ya que conociéndolos, el paciente puede tratar de evitarlos y

disminuir la incidencia de sus crisis. Socialmente, estos padecimientos son de suma importancia pues no sólo afectan a los individuos que lo padecen, señalándolos y discriminándolos, sino que también afectan en forma importante el estado emocional de las personas con las que conviven directamente. En nuestro país, la incidencia de epilepsia es aproximadamente 2%, incluyendo niños, jóvenes y adultos en edad productiva (Rubio, 1986).

A) DROGAS ANTICONVULSIONANTES

Existen actualmente 14 drogas de uso clínico como antiepilépticos. Algunas son efectivas preponderantemente en convulsiones parciales o en convulsiones tónico clónicas generalizadas (fenitoina, barbitúricos, carbamazepina); otras en *status epilepticus* (BDZ); crisis de ausencia (ethosuximida, trimethadiona) y otras tienen un amplio espectro de actividad (valproato). Estas drogas provienen de largas experimentaciones que iniciaron con la administración en animales de laboratorio, sin embargo su mecanismo de acción no está totalmente esclarecido. Algunas actúan principalmente sobre canales iónicos de la membrana neuronal, otras actúan sobre la sinapsis. Fenitoina y carbamazepina prolongan el periodo de inactivación de los canales de Na^+ con lo que suprimen la repetida excitación. La ethosuximida y drogas relacionadas, utilizadas en crisis de ausencia, disminuyen la actividad de ciertos canales de Ca^{++} voltaje-dependientes. Las BDZ y los barbituratos actúan aumentando la inhibición debida a receptores GABA/BDZ. Los antagonistas de aminoácidos excitatorios, actúan en receptores a glutamato del tipo NMDA o noNMDA, a pesar de probar efectividad en modelos animales, no se les ha dado uso

clínico. Acetozolamida tiene una acción anticonvulsionante moderada en las crisis de ausencia, aparentemente debido a inhibición de la actividad de la anhidrasa carbónica, lo que lleva a cambios en pH (Meldrum, 1994).

Existen BDZ con mayor efecto anticonvulsionante que otras; en general inhiben las convulsiones inducida por leptazol o picrotoxina, pero aquellas provocadas con estriquina o electrochoques sólo se suprimen con dosis que afectan severamente la actividad locomotriz; suprimen también las crisis convulsivas provocadas por estimulación fótica en monos y las crisis que se presentan en el síndrome de carencia de alcohol en humanos. Estas sustancias más que actuar en el foco epileptogénico, previenen la propagación subcortical de la actividad convulsionante. La tolerancia al efecto anticonvulsionante se desarrolla más rápidamente que al efecto sedante-hipnótico.

1.4. MODELOS PARA EVALUAR EL EFECTO SEDANTE

En la literatura científica se han descrito diferentes metodologías para la evaluación de actividad sedante en productos vegetales. La mayoría de éstos se realizan utilizando animales vivos y generalmente se hacen con mediciones subjetivas. Los protocolos de Campbell y Ritcher desarrollados en 1967 e Irwin 1968, se basan únicamente en la observación del comportamiento de los animales tratados (Huoughton, 1988); una de estas pruebas es la que mide la actividad espontánea, con o sin el uso de un aparato, en el que se mantiene suspendido al animal en estudio, de modo que cada movimiento puede detectarse y contarse; una variación a este método

es instalar en la caja un rayo luminoso y contar el número de interrupciones del haz, otra variante es el uso de ruedas giratorias, como en el caso del "Rota-rod" en los que se evalúa pérdida de actividad motriz; otra alternativa es la valoración de la respuesta a cierto tipo de estímulos, por ejemplo electrochoques; métodos como éste han sido muy cuestionados, ya que existen alternativas. Todos ellos permiten detectar cambios sutiles en el funcionamiento del sistema nervioso.

Existen otros métodos, en cambio, en los que no se cuantifica primordialmente el grado de sedación, sino la duración de la misma, en éstos se incluyen pérdida de rigidez en los músculos de la cabeza (head-drop), ataxia y la prueba de pérdida del reflejo de enderezamiento. Sin duda uno de los métodos con mayor uso en la evaluación de sustancias con posible actividad sedante y particularmente útil cuando se trata de productos cuyas características distan mucho de la de los productos purificados, es la comparación del tiempo total de hipnosis inducida con barbitúricos, contra la provocada por la acción conjunta del fármaco, más algún extracto; dado que el sinergismo es uno de los efectos característicos de los productos que actúan en el SNC, la prueba resulta de gran utilidad, cuenta además con una alta reproducibilidad, baja dosis de subjetividad y el equipo necesario es de bajo costo y fácil acceso. (Carlini y col., 1986; Asuzu y col., 1989; Sakina y col., 1990; Batatinha y col., 1995)

Actualmente, además de todas las pruebas presentadas anteriormente, se utilizan otras con mayor especificidad, que eliminan al mínimo las apreciaciones del observador y registran directamente el funcionamiento del SNC, como el registro EEG.

1.5. MODELOS PARA EVALUAR EFECTO ANTICONVULSIONANTE

Los modelos animales en los que se inducen convulsiones permiten el estudio sistemático de los procesos bioquímicos y fisiológicos involucrados, su origen y desarrollo, además de la evaluación de fármacos con probable actividad anticonvulsionante. De acuerdo con el agente usado para establecer la crisis convulsiva los modelos se clasifican en físicos (eléctricos, acústicos y fóticos) y químicos (por administración de agentes convulsionantes, por supresión de la administración de fármacos y por carencia de agentes metabólicos).

El modelo eléctrico o E-CH consiste en la aplicación de una corriente eléctrica (de intensidad y duración determinadas) a un animal para inducirle convulsiones, éste es el modelo agudo; existe otro en el que se aplican estímulos subconvulsionantes en forma repetida, hasta lograr establecer en los animales convulsiones espontáneas y recurrentes, este modelo recibe el nombre de "kindling".

Los modelos fótico y acústico consisten en someter animales genéticamente sensibles, a estímulos luminosos o acústicos para inducir en ellos crisis convulsivas.

En los modelos químicos, se administra un fármaco (leptazol, estriquina, picrotoxina, bicuculina, glutamato, 4-aminopiridina, etc.) generalmente por vía parenteral. Otro tipo de agentes tales como la penicilina, la crema de alúmina o el polvo de cobalto, se aplican en forma tópica en diferentes regiones de la corteza del encéfalo, con el objeto de disparar las convulsiones.

La supresión de la administración crónica de ciertas drogas como etanol, barbitúricos y opioides induce la aparición de crisis convulsivas (Solís, 1986). La

administración de agentes químicos en dosis subconvulsionantes realizada en forma crónica puede inducir el fenómeno de " kindling " en forma similar a la que se describe para el E-CH.

A) LEPTAZOL

Hacia los años treinta, comenzó el uso de leptazol (droga sintética) para inducir convulsiones en animales, como modelo experimental de epilepsia. Dentro de los inductores químicos de convulsiones, el leptazol es el más confiable debido a la reproducibilidad de sus efectos, además de que presenta semejanza con las convulsiones propias del "gran mal", por ello se le utiliza recurrentemente en investigación de actividad anticonvulsionante (Asuzu 1986; Asuzu y col. 1989; Gupta y col., 1990; Navarro y col., 1995).

A nivel neuronal, aumenta la excitabilidad desde el área motora cortical hasta el bulbo al reducir la inhibición. Su efecto es sobre la membrana neuronal, reduciendo selectivamente la conductancia al Cl⁻, anión utilizado en la comunicación celular por neurotransmisores de tipo inhibitor, como el GABA (Pellmar, 1977). Aumenta la concentración extracelular de K⁺ en la corteza cerebral a través de cambios en la conductancia a este ión, tanto en la membrana neuronal como glial (Piredda y Yomekawa, 1985). El tipo de convulsión que se presenta por la administración de leptazol se caracteriza por movimientos clónicos típicos; flexión y extensión alterna de miembros, seguida por convulsiones tónicas; de continuar la crisis, la muerte sobreviene por parálisis respiratoria.

B) ESTRICNINA

La estriquina es una droga ampliamente utilizada en ensayos en los que se evalúa actividad anticonvulsionante (Asuzu, 1986; Asuzu, 1989, Okugawa y col., 1993); es extraída de la nuez vómica; semilla desecada del árbol de origen asiático *Strychnos nux-vómica*, y del haba de San Ignacio, semilla de *S. ignatii*, arbusto originario de Filipinas. Se considera a la estriquina como antagonista del receptor al neurotransmisor glicina, el cual es inhibidor del sistema nervioso, principalmente en médula espinal (Craig, 1990), por lo tanto se obtiene una respuesta exagerada a cualquier estimulación. Administrada en el hombre, aumenta ligeramente tanto sensaciones como la respuesta bulbar, por lo que puede presentarse bradicardia y elevación de presión arterial. A dosis elevadas la estriquina ejerce una acción semejante al curare (Litter, 1986).

Los estados de intoxicación por estriquina son los siguientes:

- a) Periodo de hiper-reflexia; en el que el tiempo de latencia de los reflejos disminuye y aumenta el número de músculos que responden a un estímulo.
- b) Periodo convulsivo; en el que cualquier estímulo lleva a una contracción generalizada, perdiéndose toda coordinación además de que se producen convulsiones clónicas o tetánicas, constituidas por la contracción muscular sostenida de músculos flexores y extensores. La posición adoptada se debe a que los extensores son los más potentes y predominantes. En los mamíferos, sobreviene la muerte en esta etapa por asfixia provocada por la contracción de los músculos respiratorios y por parálisis del centro bulbar respiratorio (Litter, 1986).

1.6. EL ILEON AISLADO DE COBAYO COMO PRUEBA GENERAL EN ENSAYOS FARMACOLOGICOS

El íleon es la parte más larga del intestino delgado (55%), cuenta en la superficie con una capa serosa que se continúa con el mesenterio, bajo la serosa se encuentran dos capas de músculo liso, el primero dispuesto longitudinalmente y el segundo de manera circular. Le siguen la submucosa y finalmente, hacia la luz, la mucosa. La inervación intestinal proviene del nervio vago, los nervios mesentéricos y nervios pélvicos, pero además de tal inervación, se cuenta con un sistema nervioso intrínseco que puede funcionar de manera independiente a la inervación extrínseca. Otra característica relevante es la presencia de diversas moléculas transmisoras (hormonas, neurotransmisores, autacoides) y sus respectivos receptores. Como ejemplo de tales moléculas encontramos, ACh, noradrenalina, serotonina, GABA, encefalinas, sustancia P, VIP y un péptido similar a la bombesina.

Como herramienta de estudio, el íleon de cobayo es altamente utilizado para el análisis de los efectos provocados por diversas drogas, ya que sus nervios pueden ser estimulados eléctricamente. Si este estímulo es subumbral, se garantiza que las células musculares no serán excitadas, por lo que la contracción resultante será el resultado de la activación de las terminaciones nerviosas. Existe también la posibilidad de inducir en el íleon -en un lapso de 3 a 4 horas- el fenómeno de "kindling", aplicando estímulos subumbrales de manera crónica, de modo tal que se produce un aumento progresivo de la actividad basal del tejido que culmina con la aparición de contracciones repentinas, espontáneas y de gran intensidad, producto

TABLA No. 3 Drogas inductoras de convulsiones y su mecanismo de acción

DROGA	EFECTO
Con efecto en transporte o conductancia iónica Ouabaina 4-Aminopiridina Leptazol	Inhibidor de ATP-asa Na ⁺ /K ⁺ Bloqueador de canales de K ⁺ Reduce conductancia a Cl ⁻ y la aumenta para K ⁺
Bloqueadores de metabolismo energético Fluoroacetato Fluorocitrato	Inhibe ciclo de Krebs Inhibe ciclo de Krebs
Bloqueadores de neurotransmisores inhibidores Estricnina, Brucina Bicuculina, Penicilina Barbitúricos convulsionantes β-carbolinas convulsionantes (DMCM) Alilglicina, Acido 3-Mercaptopropiónico Antagonistas del Fosfato de Piridoxal Toxina de tétanos	Antagonistas del receptor de Gli en médula espinal Antagonistas del receptor a GABA Antagonistas del complejo GABA Agonistas inversos en el sitio a BDZ Bloqueadores de síntesis de GABA, por inhibición de la descarboxilasa de Glu Inhiben la descarboxilasa de Glu Bloquea la liberación de GABA
Drogas que aumentan transmisión colinérgica excitatoria Physostigmina, DFP Pilocarpina	Anticolinesterasas que aumentan la concentración de acetilcolina en la sinapsis Agonista del receptor muscarínico
Drogas que aumentan la excitacion debida a Glu Kainato, Domoato Quiscualato, AMPA NMDA, Ibotenato, Quinolinato	Agonistas del receptor a kainatos Agonistas del receptor al AMPA Agonistas del receptor a NMDA

posiblemente de cambios permanentes en la excitabilidad del tejido (Luján y col., 1987). En la última década este modelo ha sido ampliamente utilizado para evaluar productos con actividad anticonvulsinante, espasmolítica y para el estudio de analgésicos hipnóticos (Luján y col., 1987; Lutterod, 1989; Kadlec y col., 1991; Gilani y col., 1994).

La ventaja de utilizar este método inespecífico para detectar actividad farmacológica de un extracto vegetal, ya sea crudo o purificado, es que varios tipos de efecto pueden ser detectados con una sola prueba que, además de sencilla, permite probar muchas muestras en corto tiempo. Por otra parte, las contracciones pueden registrarse fácilmente, no se precisa de altas cantidades del compuesto o mezcla en experimentación, y es posible realizar simultáneamente diferentes experimentos y un solo cobayo es suficiente para efectuar un gran número de pruebas. En el caso de drogas purificadas, se puede hacer uso de antagonistas y agonistas de efecto conocido para intentar elucidar el mecanismo de acción (Samuelsson, 1991).

II JUSTIFICACION

En la actualidad entre las causas con mayor incidencia de invalidez y morbilidad en todos los países del mundo, sin importar su grado de desarrollo, se encuentran los padecimientos relacionados con el SNC, en los cuales se incluyen tanto factores psicológicos, sociales y de comportamiento (Jenkins, 1994), como otros con mayor evidencia de origen neurobiológico. Estos padecimientos constituyen una inestimable fuente de trastornos en el carácter, alteraciones vegetativas, ineficacia laboral y constante estado de abatimiento, mal humor y depresión (Calderón, 1984). En algunos casos -como en la epilepsia- los enfermos son además, segregados, señalados y discriminados de actividades escolares, artísticas, deportivas, profesionales o sociales propias de su edad y capacidad intelectual, influyendo de manera importante, tanto en el estado emocional de las personas con las que los afectados conviven directamente, como en los gastos de salud .

La OMS calcula que del 5 al 15% de los individuos que se encuentran entre los 15 y 64 años de edad padecen trastornos emotivos y de la conducta (Eisenberg, 1987). Por otro lado, la epilepsia en nuestro país tiene una incidencia de aproximadamente 2%, incluyendo niños, jóvenes y adultos en edad productiva (Rubio, 1986).

No obstante los grandes avances logrados hasta el momento para el tratamiento y manejo de tales padecimientos, la investigación y desarrollo de nuevas drogas, que muestren mayor grado de selectividad y menor número de efectos colaterales, es una tarea imperativa. La búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas en especies que pertenecen a la herbolaria tradicional, además de no ser un hecho aislado en investigación, brinda la magnífica oportunidad de utilizar la experiencia de largos años de uso, abriendo grandes probabilidades de éxito. Por ello en la búsqueda de fuentes de nuevos compuestos con efecto depresor del SNC, se consideró interesante iniciar el estudio sistemático de dos especies reconocidas en herbolaria mexicana como eficaces sedantes y anticonvulsionantes que corresponden a *Ternstroemia pringlei* Rose y *Ruta chalepensis* L.

III HIPOTESIS

Los extractos acuoso y metanólico de las flores de *Ternstroemia pringlei* Rose y el de tallos y hojas de *Ruta chalepensis* L. ejercen efecto sedante y anticonvulsinante.

IV OBJETIVOS

- 1.- Obtener los extractos acuoso y metanólico de las flores de *Ternstroemia pringlei* Rose y de hojas y tallo de *Ruta chalepensis* L.
- 2.- Determinar en ratones la DL₅₀ de los extractos metanólicos de *T. pringlei* Rose y *Ruta chalepensis* L. por vía i.p.
- 3.- Evaluar el efecto de los extractos de *T. pringlei* y *Ruta chalepensis* en :
 - a) La potenciación del efecto hipnótico inducido por pentobarbital en ratón.
 - b) Las convulsiones inducidas por estriknina o leptazol en rata.
 - c) La respuesta de contracción inducida por estimulación eléctrica en íleon aislado de cobayo.

V MATERIAL Y METODOS

5.1. PREPARACION DEL MATERIAL VEGETAL

Ternstroemia pringlei y *Ruta chalepensis* fueron obtenidas el mes de enero de 1994 en el "Mercado de Sonora" del Distrito Federal y en un cultivo localizado a 2325 m s.n.m. en el poblado de San Nicolás Tlaminca, Texcoco, Estado de México, respectivamente. Fueron determinadas botánicamente, de manera independiente, por la M. en C. Ana Rosa López, del Herbario de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa y la M. en C. Abigail Aguilar, del Herbario IMSSM, donde se encuentran depositados los ejemplares de referencia, con los números 11,131 y 11,132 respectivamente.

Los órganos de las plantas utilizados en este estudio, corresponden a las aprovechadas tradicionalmente en padecimientos vinculados con SNC; flores en el caso de *T. pringlei* y hojas y tallos en el de *R. chalepensis*; el material se secó totalmente a temperatura ambiente en ausencia de luz.

5.1.1. OBTENCION DEL EXTRACTO METANOLICO

Un kilogramo perteneciente a cada especie, finamente molido, fue sometido por separado a maceración en metanol, bajo completa obscuridad, durante treinta días; cada semana se retiró el producto solubilizado y se concentró a presión reducida. Se midió el volumen final, producto de la unión de todo el material obtenido, determinándose el rendimiento como el valor promedio de 5 muestras secas, expresándose como porcentaje del residuo sólido con respecto al peso original de las

plantas secas. Se prepararon alícuotas del extracto y se guardaron bajo refrigeración a 4 °C, hasta su posterior utilización .

5.1.2. OBTENCION DEL EXTRACTO ACUOSO

Se colocaron 300 ml de agua destilada con una temperatura de 97 °C en 40 g de cada vegetal previamente secado y molido, por un periodo de 15 min. El extracto resultante, previamente filtrado, se concentró a presión reducida y se determinó el rendimiento en la misma forma del extracto metanólico. Es importante señalar que, a diferencia del Ex.M, este procedimiento se realizó cada vez que se llevaron a cabo los experimentos farmacológicos.

5.2 EXPERIMENTACION FARMACOLOGICA

Los animales utilizados provinieron del bioterio del C.I.B.I.S., en el que subsisten con un fotoperiodo de 12 horas luz, 12 oscuridad a una temperatura de 28 ± 2 °C, bajo condiciones normales de alimentación. Doce horas antes de la experimentación se les retiró el alimento manteniéndose el agua *ad libitum*. Cada animal fue utilizado una sola ocasión.

En las pruebas farmacológicas *in vivo* se utilizaron a los Ex.M, llevados a sequedad y redisueltos en solución acuosa de NaCl 0.9%. Se administraron distintas concentraciones de los extractos -acuosos y metanólicos- a ratones y ratas por vía i.p. en un volumen de 10 ml/kg de peso. La dosis máxima administrada en los estudios corresponde a la DL₁₀ encontrada para *T. pringlei*.

Las dosis de los diferentes fármacos que se utilizaron (Pentobarbital,

Estricnina y Leptazol) fueron definidas con respecto a datos reportados, además de una curva dosis-respuesta determinando la concentración mínima necesaria para producir el 97% de respuesta (datos no mostrados).

Para los ensayos *in vitro* los Ex.M libres de disolvente, se resuspendieron con etanol al 10% en solución Tyrode. La concentración final máxima utilizada en la cámara (de 20 ml) corresponde a 0.5% de etanol.

5.2.1. DETERMINACION DE LA DL₅₀ DE LOS EXTRACTOS VEGETALES

De acuerdo a las especificaciones anteriores se aplicaron 10 dosis diferentes del Ex.M en ratones macho de la cepa Balb-C (28-32 g) utilizando 10 individuos en cada caso. Al grupo control se le administró únicamente solución salina fisiológica. Se les mantuvo separados del resto de los animales del bioterio por grupos y con acceso libre al alimento y agua; durante las siguientes 24 horas se cuantificó la sobrevivencia en los distintos lotes experimentales.

5.2.2: POTENCIACION DEL EFECTO HIPNOTICO DE UN BARBITURICO

De acuerdo al método reportado por Leite y col. (1982) se administró las diferentes dosis de los extractos en ratones macho de la cepa Balb-C (28-32 g), los animales control fueron tratados únicamente con el vehículo acuoso; treinta minutos después se inyectó pentobarbital sódico (Smith Kline 11.5 µg/ml) en una dosis de 50 mg/kg de peso y se midió el tiempo de inicio y recuperación de la narcosis, por medio del reflejo de enderezamiento.

5.2.3. MODIFICACION DEL UMBRAL DE LA CONVULSION INDUCIDA CON ESTRICNINA

Basándose en el método implementado por Elisha y col. (1988) se utilizó un grupo control de ratas hembra Wistar (200-230 g) al cual se administró exclusivamente el vehículo de la forma descrita anteriormente; mientras que los otros grupos fueron tratados con diferentes dosis (150, 450, 850 mg/kg) del Ex.M y la dosis de 850 mg/kg en el caso del extracto acuoso. Las ratas fueron colocadas individualmente en cajas de acrílico translúcidas. Treinta minutos después de administrar los extractos se les aplicó i.p. nitrato de estriquina (Sigma) en un dosis de 1.6 mg/kg de peso. Se registró el tiempo de latencia de aparición de la primera convulsión tónica, además de la mortalidad las siguientes 24 horas, manteniendo a los animales en las mismas condiciones descritas para la DL₅₀.

5.2.4. MODIFICACION DEL UMBRAL DE LA CONVULSION INDUCIDA CON LEPTAZOL

Se utilizaron ratas hembra de la cepa Wistar (200-230 g). Siguiendo el método descrito por Akah y Nwaiwu (1988), se administró el vehículo a los animales control, mientras que los otros grupos fueron tratados con las distintas dosis de los extractos. Treinta minutos después se administraron por vía s.c. en la región dorsal del cuello 95 mg/kg de Leptazol (Sigma). Fue registrado el tiempo de latencia de aparición de la primera convulsión tónica, así como la sobrevivencia durante las siguientes 24 horas, los animales se mantuvieron en las mismas condiciones descritas en la DL₅₀.

5.2.5. EFECTO SOBRE LA CONTRACCION INDUCIDA ELECTRICAMENTE EN ILEON AISLADO DE COBAYO.

Siguiendo la metodología descrita por Lozoya y col. (1990) se utilizaron cobayos adultos (400-600 g). Se extrajo el íleon terminal (10-12 cm) en su porción más cercana al ángulo ileocecal, colocándolo inmediatamente en solución Tyrode (NaCl 136.9, glucosa 11.1, NaHCO₃ 11.9, CaCl₂ 1.4, KCl 2.7, MgCl₂ 0.5, NaH₂PO₄ 0.4 mM pH 7.4). Un fragmento de intestino fue lavado cuidadosamente con la solución Tyrode a 37 °C para eliminar residuos en el lumen. A continuación el tejido fue colocado en una cámara de perfusión de vidrio, con un volumen de 20 ml, que está formada por dos compartimentos separados (Fig No. 3): el de registro y el de calentamiento. En el primero el íleon queda montado por sus dos extremos a los tubos de entrada y salida a través de los cuales se perfunde (0.8 ml/min, presión de 10 cm de agua) solución Tyrode por la luz intestinal en dirección aboral quedando el fragmento completamente sumergido en solución Tyrode enriquecida con 95% de O₂ y 5% de CO₂. El segundo compartimento mantiene la temperatura del primero, haciendo fluir agua a 37 °C mediante una bomba recirculante con termostato. La actividad motriz del íleon se registró mediante un hilo de seda atado a un fragmento de mesenterio del tejido intestinal bajo una tensión de 2 g; el hilo se sujeta a un transductor de fuerza conectado a un equipo de adquisición de datos Mac Lab.

Después de permitir la estabilización del tejido durante 30 min, se aplicaron impulsos eléctricos subumbrales con un estimulador Phipps & Bird 611 a través de un par de electrodos anulares dispuestos en los extremos del tejido, que sirven además para sujetarlo. Los estímulos se produjeron cada tres minutos con una

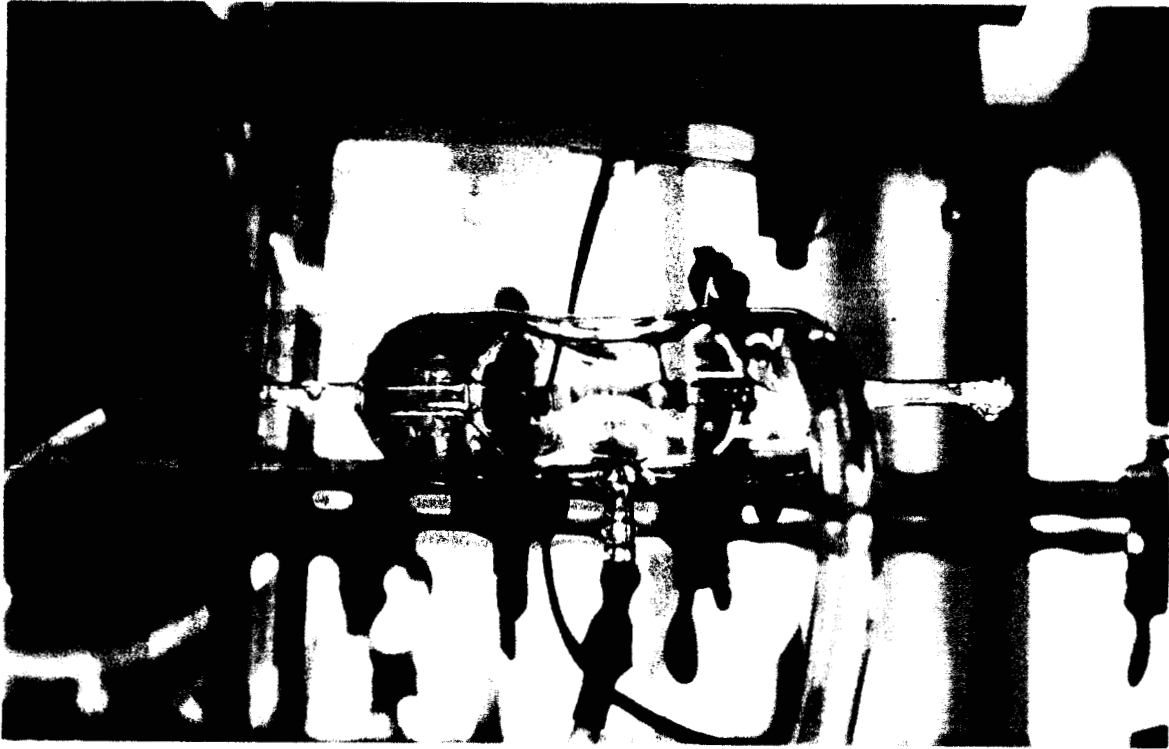
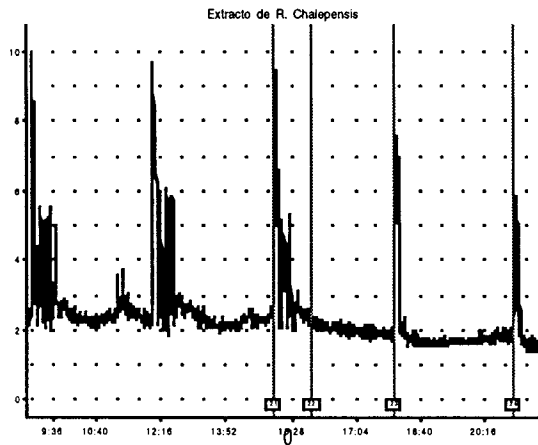
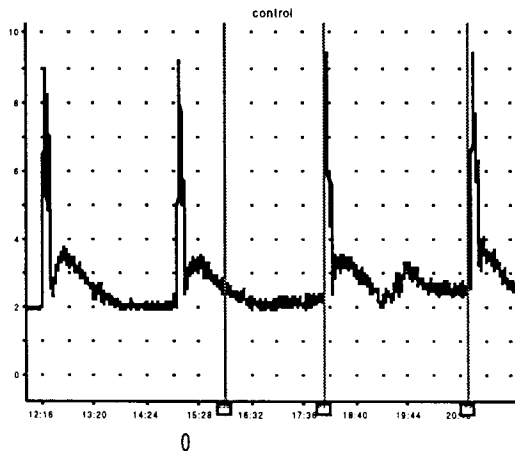


Fig. No. 3 Cámara de incubación para la experimentación en tejido aislado

frecuencia de 1 Hz, duración de 10 ms e intensidad de 20 V; durante 5 seg., cada 3 minutos. Una vez que se obtuvo una respuesta uniforme del tejido, ésta se tomó como control (100% de contracción, tiempo cero). Un minuto después se aplicó en la cámara, el extracto vegetal en diferentes concentraciones y la contracción que se registró a los 5 minutos de administrado el extracto, se comparó con el control-



Gráfica No. 1 Registro típico del tejido aislado. Tensión (g) vs tiempo (min).



Gráfica No. 2 Control del vehículo alcohólico utilizado. Concentración de etanol en la cámara 0.5%. Se grafica Tensión (g) vs tiempo (min).

porcentaje de inhibición- (Gráfica No 1). Para demostrar que el estímulo eléctrico aplicado al tejido afectó únicamente al sistema nervioso entérico y no al músculo liso, se realizó un control en el cual se introdujo en la cámara una concentración de 1×10^{-4} M de atropina, con lo que se bloqueó completamente la respuesta del tejido al estímulo eléctrico (datos no mostrados).

El control correspondiente al vehículo alcohólico utilizado se realizó aplicando en la cámara el volumen máximo utilizado en las pruebas farmacológicas, sin que modificara la actividad basal del tejido (Gráfica No. 2).

5.3. ANALISIS ESTADISTICO

DL₅₀

Fue determinada siguiendo el método de Litchfield y Wilcoxon (1949) determinándose también los límites de confianza al 95%. El número de puntos utilizados en la curva correspondieron a 10 y el número de muestra manejada también fue de 10. La misma ecuación se utilizó para definir la DL₁₀.

Efecto potenciador de la hipnosis inducida por pentobarbital

Los resultados representan el promedio de 10 observaciones \pm d.e. Se les aplicó un análisis de varianza y posteriormente la prueba de Dunnet con niveles de significancia < 0.05 .

Efecto sobre convulsiones inducidas por leptazol y estriquina

Al igual que en la prueba anterior, los resultados presentados son el promedio de 10 observaciones \pm d.e. Se aplicó un análisis de varianza y por último la prueba de Dunnet con un nivel de significancia < 0.05 .

Efecto sobre la contracción inducida eléctricamente en íleon de cobayo

Las curvas resultantes representan los valores promedio obtenidos con 5 observaciones \pm d.e.

VI RESULTADOS

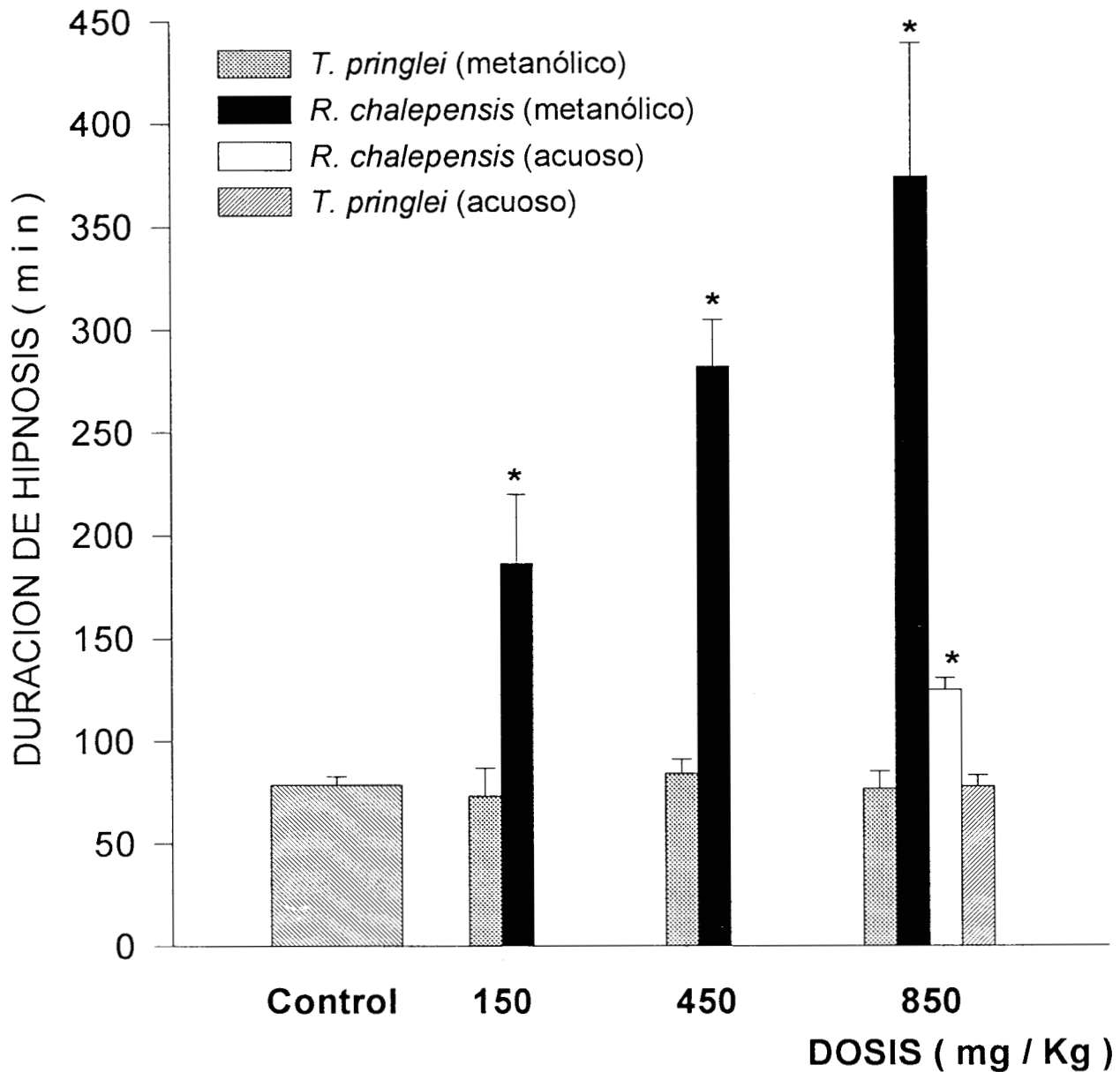
El rendimiento de los extractos fue el siguiente:

	<i>Ternstroemia pringlei</i>	<i>Ruta chalepensis</i>
Extracto metanólico	15.5 %	19.8%
Extracto acuoso	7.9 %	7.8%

La dosis letal media del extracto metanólico de *Ternstroemia pringlei*, administrado por vía i.p. en ratón, fue de 1.05 g/kg, con límites de confianza desde 0.9 hasta 1.2 g/kg; en el caso de *Ruta chalepensis* se utilizó como dosis máxima 2.5 g/kg sin registrarse mortalidad, por lo que se dice que la dosis letal (de existir), es superior a 2.5 g/kg.

En el modelo de potenciación del efecto hipnótico del pentobarbital, las diferentes dosis de los extractos provenientes de *T. pringlei* no mostraron diferencia significativa con respecto a los controles; en cambio, las diferentes preparaciones de *R. chalepensis* sí lograron aumentar significativamente ($p < 0.05$) la duración de la hipnosis; la magnitud de tal incremento guarda relación directa con la dosis empleada, aumentando el efecto hasta 4 veces con la correspondiente a 850 mg/kg del extracto metanólico (Gráfica No. 3).

En el cuadro No. 4 se exponen los resultados de la evaluación de los distintos extractos sobre convulsiones inducidas con leptazol, en ellos se observa que los extractos metanólicos de *R. chalepensis* fueron capaces de aumentar el tiempo de latencia de aparición de la crisis convulsiva, además de disminuir la mortalidad de acuerdo a la dosis empleada.



Gráfica No. 3 Efecto producido por los extractos de *Ternstroemia pringlei* Rose y *Ruta chalepensis* L. sobre la hipnosis inducida con pentobarbital sódico (50 mg/kg) vía i.p. en ratones. Para el extracto acuoso se empleó únicamente la dosis de 850 mg/kg. Los resultados son el promedio de 10 observaciones \pm d.e. * es $p < 0.05$. Prueba de Dunnet.

CUADRO No. 4 Efecto producido por la administración i.p. de los extractos íntegros de *Ternstroemia pringlei* Rose y *Ruta chalepensis* L. en convulsiones inducidas con 100 mg/kg de leptazol s.c. en ratas.

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Latencia de convulsiones (min)	Convulsiones %	Mortalidad en 24 Hs. %
Control	0	10.18 ± 0.64	100	100
<i>T. pringlei</i> Ext. metanólico	150	11.04 ± 1.92	100	100
	450	13.25 ± 1.27	100	100
	850	10.48 ± 2.43	100	100
Ext. acuoso	850	14.57 ± 4.28	80	80
<i>R. chalepensis</i> Ext. metanólico	150	10.35 ± 1.67	100	100
	450	14.86 ± 2.07*	100	80
	850	16.60 ± 2.72*	100	60
Ext. acuoso	850	13.60 ± 2.14	80	80

Los resultados son el promedio de 10 observaciones ± d.e. * p< 0.05 por Dunnet

En el modelo en el que se utiliza estircina como inductor de convulsiones, el extracto metanólico de *T. pringlei* modificó todos los parámetros evaluados en los tratamientos; es decir, aumentó el tiempo de latencia de aparición de las convulsiones, disminuyó el número de animales que se convulsionaron y no sólo eso, sino que redujo totalmente la mortalidad con la dosis de 450 mg/kg (cuadro No.5).

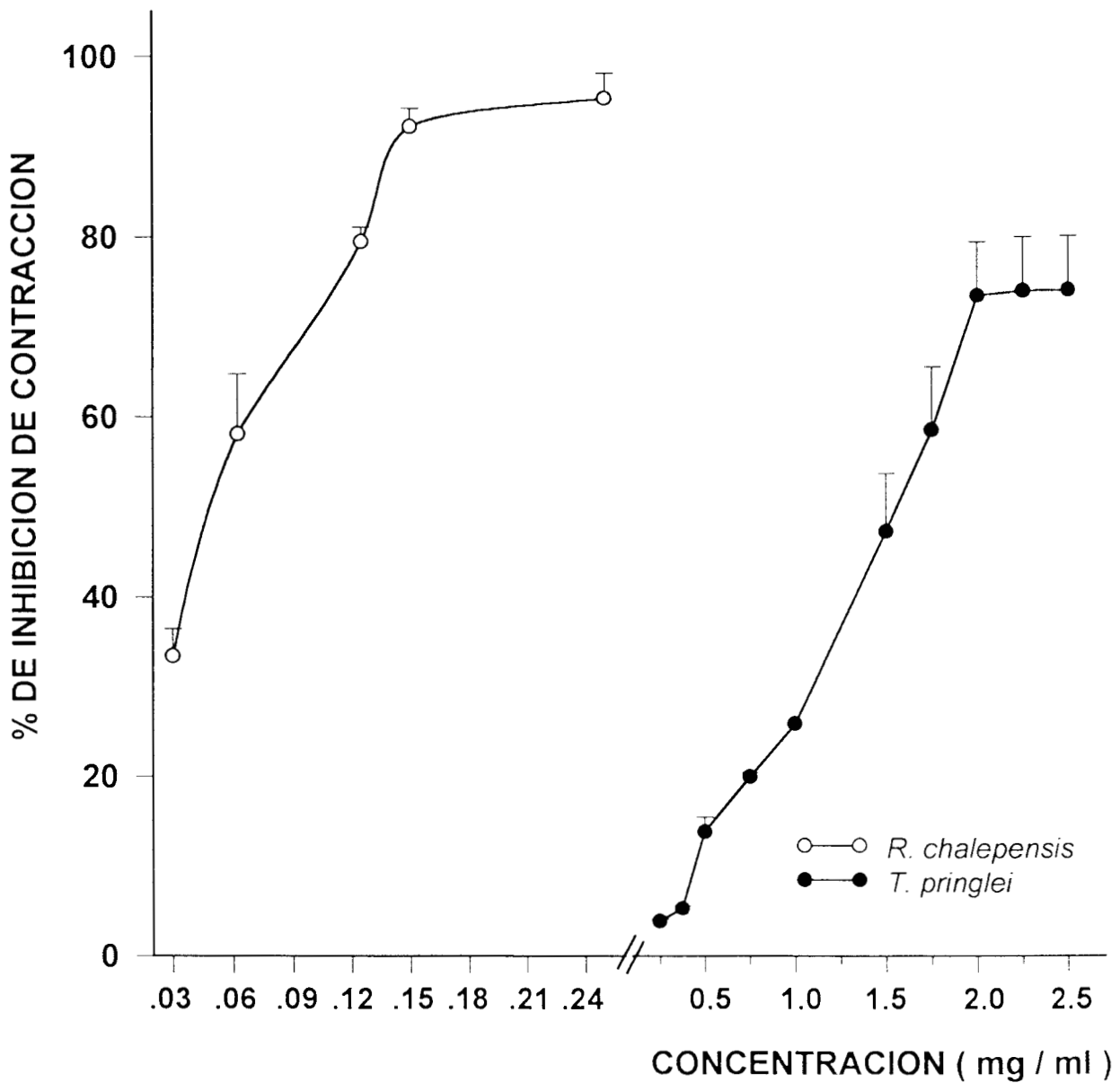
Por último, como se puede observar en la gráfica No. 4, en el modelo *in vitro* del íleon aislado de cobayo, tanto el extracto de, como el de *T. pringlei* consiguieron

Cuadro No. 5 Efecto producido por la administración i.p. de los extractos íntegros de *Ternstroemia pringlei* Rose y *Ruta chalepensis* L. en convulsiones inducidas con 1.8 mg/kg de estriknina i.p. en ratas

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Latencia de Convulsiones (min)	Convulsiones %	Mortalidad en 24 Hs %
Control	0	6.16 ± 1.48	100	100
<i>T. pringlei</i> Ext. metanólico	150	8.18 ± 3.96	100	80
	450	13.58 ± 2.49*	60	0
	850	10.00 ± 1.59*	60	40
	Ext. acuoso	850	10.10 ± 1.50*	60
<i>R. chalepensis</i> Ext. metanólico	150	7.13 ± 0.99	100	100
	450	6.73 ± 1.44	100	100
	850	4.87 ± 2.08	100	80
	Ext. acuoso	850	7.89 ± 1.14	100

Los resultados son el promedio de 10 observaciones ± d.e. * p < 0.05 por Dunnet.

inhibir la contracción inducida eléctricamente, de manera dependiente a la concentración; sin embargo con 0.25 mg/ml del extracto de *R. chalepensis* se obtuvo la máxima reducción, cuyo valor fue de 95.22%; la misma concentración de *T. pringlei* disminuyó únicamente en un 3.98% la respuesta y por lo tanto corresponde a la concentración mínima efectiva; observamos también que con este extracto la máxima inhibición lograda es de 74%, alcanzándose aparentemente una meseta a partir de la concentración de 1.5 mg/ml. Las CE₅₀ para *T. pringlei* y *R. chalepensis* fueron 1.49 y 0.0686 mg/ml respectivamente.



Gráfica No. 4 Efecto producido por los extractos metanólicos de *T. pringlei* Rose y *R. chalepensis* L. sobre la contracción inducida eléctricamente en íleon aislado de cobayo (1 Hz, 10 ms, 20 V durante 5 seg, cada 3 minutos). Los resultados son el promedio de 5 observaciones \pm d.e.

VII DISCUSION

La dosis máxima empleada en los estudios *in vivo* se determinó con base al valor de la DL_{10} encontrada para *T. pringlei*, única especie en la que se detectó letalidad. Se decidió, con fines comparativos, utilizar el mismo rango de dosificación con ambas especies.

Dado que la infusión acuosa es la forma de utilización tradicional de ambos vegetales, no se descartó la posibilidad de incluirla en las pruebas *in vivo*, con este propósito se empleó un extracto acuoso administrado en una sola dosis de 850 mg/kg, que corresponde a la más alta utilizada para los extractos metanólicos. Con los extractos acuosos se alcanzaron, en general, respuestas de menor magnitud, si las comparamos con sus equivalentes metanólicos; este comportamiento sugiere que, a pesar de obtener un rendimiento mayor con la extracción en metanol y por lo tanto una mayor cantidad de compuestos disueltos, el Ex.M parece contar con una concentración más alta de los compuestos activos.

Es un hecho que los compuestos depresores del SNC actúan sinérgicamente cuando se administran combinados, y debido a la forma en que el Ex.M de *R. chalepensis* incrementó la potencia del pentobarbital, es muy factible que exista actividad sedante en algún constituyente químico de esta especie botánica. Si bien estos resultados deben ser reforzados con pruebas adicionales, en las que además

debe descartarse la posibilidad de que el extracto modifique la cinética del pentobarbital o que el efecto observado sea secundario, no se puede dejar de lado el importante aumento en el tiempo de hipnosis que se logró con la administración de este extracto, que además fue proporcional a la dosis aplicada. En las pruebas realizadas con extractos vegetales crudos es muy raro encontrar tan importante incremento, ya que se administra una gran cantidad de compuestos a la vez, lo cual disminuye la concentración real de las sustancias con probable actividad biológica.

A pesar de no haberse determinado mortalidad de los extractos metanólicos de *R. chalepensis*, incluso con la dosis de 2.5 g/kg i.p., la combinación de 50 mg/kg de pentobarbital más 850 mg/kg del Ex.M de *R. chalepensis* en este modelo experimental produjo 20% de mortalidad, hecho que indica que este extracto al actuar con otros fármacos depresores del SNC, puede aumentar su capacidad tóxica y por lo tanto, las dosis utilizadas resultan adecuadas y convenientes, y apoya la tesis de la sinergia entre productos depresores del SNC. Cabe mencionar que se observó cierto aletargamiento y disminución de actividad, en todos los animales tratados con los extractos de ambas especies, lo que no ocurre cuando se administra únicamente agua destilada (datos no cuantificados).

Por otro lado a pesar de que *T. pringlei* es utilizada preferentemente como sedante, en este modelo, que es uno de los utilizados recurrentemente para buscar alguna actividad sedante, no se observó aumento en el tiempo de hipnosis, lo que de

ninguna manera quiere decir que *T. pringlei* no contenga elementos depresores del SNC.

Para evaluar los efectos de los extractos como anticonvulsionantes se eligieron dos fármacos inductores de convulsiones (leptazol y estriquina), cuyos efectos son altamente reproducibles y que se encuentran además, entre las pruebas de primera elección para el estudio y evaluación de sustancias con posible actividad anticonvulsionante. Uno de los parámetros de mayor importancia en este tipo de estudios, es el tiempo transcurrido entre la administración del inductor de la convulsión y la aparición de la primera crisis convulsiva (tiempo de latencia); además es posible medir el número de animales que se convulsionan y su mortalidad; la modificación de estos tres parámetros en conjunto, aumenta la relevancia de los resultados, ya que modificaciones aisladas de alguno de ellos podrían atribuirse a errores en el manejo de los animales.

De ambos modelos el de carácter más general es el de las convulsiones inducidas con leptazol, en el que las descargas se originan a nivel de corteza; existen algunos autores que mencionan que este tipo de convulsiones son muy semejantes a las producidas en las crisis epilépticas generalizadas, denominadas comúnmente como "el gran mal" (Litter, 1986), razón por la cual se utiliza al leptazol como prueba de drogas anticonvulsionantes. En este modelo el Ex.M de *R. chalepensis* prolongó el tiempo de aparición de la crisis convulsiva en las ratas utilizadas, además de que

disminuyó la mortalidad conforme se aumentó la dosis del extracto, aunque no se observó disminución en el número de animales que se convulsionaron. Será de gran interés el purificar en mayor grado el Ex.M e intentar aumentar la dosis de los elementos anticonvulsionantes y en ello será de gran utilidad el que la dosis letal es muy alta, ya que esto permite el uso de altas concentraciones del producto sin causar mortalidad.

Por otro lado, en el segundo modelo en el que se provocaron convulsiones con estriknina podemos notar que el Ex.M de *T. pringlei*, aumentó el tiempo de aparición de la crisis convulsiva, disminuyó el número de animales que se convulsionaron y redujo totalmente la mortalidad con la dosis de 450 mg/kg. Se debe resaltar que esta dosis está por debajo de la DL_{10} y que la administración de la dosis superior del extracto (850 mg/kg) no incrementó el efecto. Este comportamiento no dependiente de la dosis puede deberse a un efecto sinérgico nocivo entre uno o varios componentes del extracto y la estriknina, o a que concentraciones mayores a 450 mg/kg, los componentes activos ejercen otra acción, distinta a contrarrestar la crisis convulsiva. Como se observa en el cuadro No. 4, la misma dosis de 450 mg/kg de *T. pringlei* incrementó también el tiempo de latencia de las convulsiones inducidas con leptazol; este valor no cambió con la dosis superior (850 mg/kg). Las características de estos resultados indican que la eficacia anticonvulsionante del Ex.M de *T. pringlei* se encuentra cercana a la dosis de 450 mg/kg. Se sabe que la

estricnina provoca severas alteraciones en el SNC por lo que es muy difícil encontrar algún producto, especialmente un extracto crudo, que logre disminuir la mortalidad en animales tratados con dosis convulsionantes de este fármaco. El que *T. pringlei* haya logrado disminuir en un 100% la mortalidad de estos animales, hace necesario el continuar los estudios de la especie en esta línea, pues se abren grandes posibilidades de la existencia de productos con potencial para el tratamiento de crisis convulsivas en humanos.

En las pruebas *in vitro*, utilizando íleon aislado de cobayo, se encontró que tanto el extracto de *R. chalepensis* como el de *T. pringlei* poseen la capacidad de inhibir en forma concentración-dependiente la contracción inducida eléctricamente. Sin embargo, la máxima concentración efectiva para *R. chalepensis* correspondió a la mínima efectiva en el caso de *T. pringlei*, y no solo eso sino que, de acuerdo a las dosis empleada, el extracto de *T. pringlei* no inhibió en más de 75% la contracción, mientras que el extracto de *R. chalepensis* logró una inhibición prácticamente total. Esto indica que el efecto de ambos extractos metanólicos es dependiente de la concentración, aunque el Ex.M de *R. chalepensis* presentó mayor potencia y eficacia que el Ex.M de *T. pringlei*. Los resultados en conjunto muestran que ambos extractos poseen acción depresora de la excitabilidad nerviosa, tanto en SNC como en el sistema nervioso entérico.

Aunque ambas especies vegetales son utilizadas en la Medicina Tradicional

Mexicana como sedantes y anticonvulsivos, los trabajos etnobotánicos y etnomédicos describen principalmente a *R. chalepensis* como remedio anticonvulsivo y como tal se encuentra descrito en las principales obras que sobre Herbolaria Medicinal Mexicana se han escrito en los últimos 50 años. Sin embargo, esta especie vegetal mostró una gran actividad en el modelo de potenciación del efecto hipnótico producido por pentobarbital y no así en los modelos que evaluaron actividad anticonvulsiva. En el caso de *T. pringlei*, los datos etnobotánicos señalan que esta especie es principalmente aprovechada como sedante, siendo utilizada ampliamente para "calmar los nervios". Sin embargo, los efectos producidos por esta especie vegetal en los modelos de evaluación de efectos anticonvulsivos fueron impresionantes al lograr abolir totalmente la mortalidad en los animales tratados con estricnina. Los resultados en conjunto muestran la posibilidad de encontrar en estas dos especies vegetales nuevas moléculas bioactivas con efectos depresores sobre el SNC.

VIII CONCLUSIONES

- 1.- El Ex.M de *Ruta chalepensis* L. mostró un efecto potenciador del estado hipnótico inducido por pentobarbital y protector de las convulsiones inducidas por leptazol.
- 2.- El Ex.M de *Ternstroemia pringlei* Rose mostró efecto protector de las convulsiones inducidas por estricnina.
- 3.- El Ex.M de *Ruta chalepensis* L. fue más potente que el de *Ternstroemia pringlei* Rose al inhibir la contracción inducida por estimulación eléctrica en el íleon de cobayo.
- 4.- Los efectos encontrados en los Ex.M de ambas especies botánicas fueron más potentes que los de los extractos acuosos.
- 5.- Los resultados señalan a *Ternstroemia pringlei* Rose y *Ruta chalepensis* L. como una opción atractiva en la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas en trastornos del SNC.

X BIBLIOGRAFIA

- Akah P.A. y Nwaiwu J.I.; 1988; Anticonvulsant activity of root and stem extracts of *Calandria portoricencis*; J. Ethnopharmacol.; 22:205-210.
- Al-Meshal I.A., Mossa J.S., Al-Yaya M.A., Khatibi A. y Hammouda Y.; 1982; Phytochemical and biological screening of saudi medicinal plants: Part I; Fitoterapia; 53:79-84.
- Al-Said M.S., Tariq M., Al-Yahya M.A., Rafatulla S., Ginnawi O.T. y Ageel A.M.; 1990; Studies on *Ruta chalepensis*, an ancient medicinal herb still used in traditional medicine; J. Ethnopharmacol.; 28:305-312.
- Alvarez Rueda J.M; 1982; Tratamiento farmacológico de los desórdenes de la iniciación y el mantenimiento del sueño; Salud Mental; 5(1):40-52.
- Arbain D., Cannon J.R., Afriastini, Kartawinata K., Djamal R., Bustari A., Dharma A., Rosmawaty, Rivai H., Zaherman B. y Basir D.; 1989; Survey of some west sumatran plants for alkaloids; Econ. Bot. 43(1):73-78.
- Asuzu I.U.; 1986; Pharmacological evaluation of the folklore use of *Sphenostylis stenocarpa*; J. Ethnopharmacol.; 16:263-267.
- Asuzu I.U., Shetty S.N. y Anika S.M.; 1989; Effects of the gut-stimulating principle in *Croton penduliflorus* seed oil on the central nervous system; J. Ethnopharmacol.; 26:111-119.
- Athanassova S. y Roussinov K.; 1965; C. R. Acad. Bulg. Sci. 18:691-694.
- Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana, Vol. III; 1994; Instituto Nacional Indigenista; México ; 1591 pp .
- Baimbridge K.G., Mody I. y Miller J.J.; 1985; Reduction of rat hippocampal calcium-binding protein following commissural, amygdala, septal, perforant path and olfactory bulb kindling; Epilepsia 26(5): 460-465.
- Balandrin M.F., Klocke J.A., Wurtele E.S. y Bollinger W.H.; 1985; Natural plant chemicals: Sources of industrial and medicinal materials; Science 228:1154-1160.

- Barchas J.D., Hamblin M.W. y Malenka R.C.; 1994; Biochemical Hypothesis of Mood and Anxiety Disorders; pp 979-1002; En: Basic Neurochemistry; Editado por G.J. Siegel; Raven Press; New York.
- Batatinha M.J., de Souza-Spinosa H. y Bernardi M.M.; 1995; *Croton zehntneri*: possible central nervous system effects of the essential oil in rodents; J. Ethnopharmacol.; 45:53-58.
- Bodalski T. y Malcher E.; 1964; Determination of the rutin content in five species of the Rutaceae; Acta Pol. Pharm. 21:55-60.
- Brooker R.M., Eble J.N. y Starkovsky N.A.; 1967; Chalepentin, chalepin and chalepin acetate, three novel furocoumarins from *Ruta Chalepensis*. Lloydia; 30:73-77.
- Browner C.H.; 1985; Plants used for reproductive health in Oaxaca, México; Econ. Bot.; 39:482-504.
- Brownstein M.J. y Usdin T.B.; 1994; Molecular targets of abused drugs; pp 859-866; En: Basic Neurochemistry; Editado por Siegel G.J.; Raven Press; New York.
- Cáceres A., Girón L.M., Alvarado S.R. y Torres M.F.; 1987; Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases; J. Ethnopharmacol.; 20:223-237.
- Calderón J.A.; 1984; Algo sobre los trastornos del sueño; Simposio Soc. Cubana de Psiquiatría; Hospital de Psiquiatría de la Habana; 25(1):131-135.
- Calvo y Otálora J.M.; 1983; Investigaciones sobre el sueño; Salud mental; 6(3):75-80.
- Carlini E.A.; Contar J., Silva-Filho R., Da Silveira N.G., Frochtengarten M. L. y Bueno O.F.; 1986; Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf) I: Effects of teas prepared from the leaves on laboratory animals; J. Ethnopharmacol.; 17:37-64.
- Conford E.M. y Oldendorf W.H.; 1986; Epilepsy and the blood brain barrier; pp 787-812; En: Advances in Neurology. Vol 44; Editado por Delgado-Escueta A.V., Ward A.A. Jr., Woodbury D.M. y Porter R.J.; Raven Press; New York.
- Cox P.A., Sperry L.R., Tuominen M., y Bohlin L.; 1989; Pharmacological activity of

de Samoan Ethnopharmacopoeia; Economic Botany; 43:487-497.

- Cragg G.M., Schepartz S.A. Suffness M. y Grever M.R.; 1993; The taxol supply crisis: New NCI policies for handling the large-scale production of novel natural product anticancer and anti-HIV agents; J. Nat. Prod.; 56: 1657-1668.
- Dafni A., Yaniv Z. y Palevitch D.; 1984; Ethnobotanical survey of medicinal plants in Northern Israel; J. Ethnopharmacol.; 10:295-310.
- Del Amo R.S.; 1979; Plantas medicinales del estado de Veracruz; Editado por el I.N.I.R.E.B.; México; 279 pp.
- Díaz J.L.; 1989; Psicobiología y Conducta Rutas de una Indagación; Ed. Fondo de Cultura Económica; México; pp 11-19.
- Duke J.A.; 1985; Handbook of medicinal plants; CRC Press Inc. Florida; 677 pp .
- Eisenberg L.; 1987; Prevención de los trastornos mentales neurológicos y psicosociales; Foro Mundial de la Salud; 8(2):262-272.
- Elisha E., Al-Maliki S.J. e Ibrahim D.K.;1988; Effects of *Jasminum officinale* flowers on the central nervous system of the mouse; Int. J. Crude Drug. Res.; 26:221-227.
- El-Tawil Bah; 1983; Chemical constituents of indigenous plants used in native medicine of Saudi Arabia II; Arab. Gulf. J. Sci. Res.; 12:395-419.
- El-Tawil Bah, El-Beih Fka, Budzikiewicz H. y Mohr N.; 1981; Constituents of local plants, XIII, Taifine, a new alkaloid from *Ruta chalepensis* L.; Z. Naturforsch Ser. B. 36:1169-1170.
- Escueta A.V., Davidson D., Hartwig G. y Reilly E.; 1974; The freezing lesion II. Potassium transport within nerve terminals isolated from epileptogenic foci.; Brain Res.; 78:223-237.
- Estrada E.; 1990; Plantas Medicinales de México; Editado por E. Estrada; Universidad Autónoma de Chapingo; México; 566 pp .
- Farnsworth N.R.; 1990; The role of ethnopharmacology in drug development; pp 2-21; In: Bioactive compounds from plants Ciba Foundation Symposium 154; John

Wiley y Sons; Chinchester.

- Farnsworth N.R.; 1993; Ethnopharmacology and future drug development: the North American experience; J. Ethnopharmacol.; 38:145-152.
- Farnsworth N.R. y Kaas C.J.; 1981; An approach utilizing information for traditional medicine to identify tumor inhibiting plants; J. Ethnopharmacol.; 3:85-99.
- Fellows L.E.; 1992; Pharmaceuticals from traditional medicinal plants and others: Future prospects; pp 90-100; En: New drugs from natural sources; Editado por Coombes J.D.; London: IBC Technical Services; 93.
- Fisher T.E., Johnson D.D. y Tucker J. M.; 1985; Evidence for the pharmacological relevance of benzodiazepine receptors to anticonvulsant activity; Can. J. Physiol. Pharmacol.; 63:1477-1479.
- Fleurentin J. y Pelt J.M.; 1982; Repertory of drugs and medicinal plants of Yemen; J. Ethnopharmacol.; 6:85-108.
- Font Quer; 1980; Plants Medicinales. El Dioscórides renovado; Ed. Labor; Barcelona; 1031 pp.
- Gamal El-Din; 1967; Medicinal Plants; Anglo- Egyptian bookshop.
- Gilani A.H., Aftab K. y Suria A.; 1994; Pharmacological studies on hypotensive and spasmolytic activities of pure compounds from *Moringa oleifera*; Phytotherapy Res.; 8:87-91.
- Goldberg A.M., Pollock J.J., Hartman B.R. y Craig C.R.; 1972; Alterations in cholinergic enzymes during y the development of cobalt-induced epilepsy in the rat. Neuropharmacol.; 11:253-259.
- Gómez M.R.; 1982; Epilepsies of infancy and childhood; Ann. Neurology; 13:113-124.
- González A.G., Díaz E., López H. y Rodríguez L.; 1976; On the structure of Rutacridone; An. Quim; 72:94-97.
- González A.G., Díaz E., López H. y Rodríguez L.; 1977; New sources of natural coumarins. XXX. Chemical components of *Ruta chalepensis* L. and

Dictamnus hispanicus Webb.; An. Quim.; 73:430-438.

- Gupta A., Wambebe C.O. y Parsons D.L.; 1990; Central and Cardiovascular effects of the alcoholic extract of the leaves of *Carica papaya*; Int. J. Crude Drug Res.; 28(4):257-256.
- Harborne J.B. y Boardley M.; 1983; Identification of two gossypetin monomethyl ethers as yellow flower pigments in the Rutaceae; Z. Naturforsch. Ser. C.; 38(1-2):148-150.
- Heal R.E., Rogers E.F., Wallace R.T. y Starnes O.; 1950; Lloydia; 13:89-162.
- Hien T.T. y White N.J.; 1993; Quinghaosu ; The Lancet; 341:603-608.
- Hoet P.; 1980; The use of certain plants from the traditional pharmacopoeia of Perú; Plant Med. Phytother.; 14:193-201.
- Holdsworth D. y Wamoi B.;1982; Medicinal plants of the admiralty islands, Papua New Guinea; Int. J. Crude Drug. Res. 20(4):169-181.
- Houghton P.J.; 1988; The biological activity of valerian and related plants; J. Ethnopharmacol.; 22:121-142.
- Huxtable R. J.; 1992; The pharmacology of extinction; J. Ethnopharmacol. ; 37:1-11.
- Irigoyen C., García M.A. y Collado M.A.; 1987; Estudio poligráfico del sueño y sus trastornos; Acta pediátrica de México; 8(1):29-32.
- Jenkins C.D.; 1994; La mente y el cuerpo; Salud mundial; 42(2):6-7.
- Kadlec O., Hynie S., Masek K., Seferna I. y Sevcik J.; 1991; Non-synaptic Cholinergic Modulation of Neurogenic Twitches of the Guinea-pig Ileum; J. Pharm. Pharmacol.; 43:342-348.
- King E.A.; 1975; Bible plants for american gardens; Dover Publications Inc. New York; p 90.
- King S.R.; 1992; Pharmaceutical discovery, ethnobotany, tropical forests, and reciprocity: Integrating indigenous knowledge, conservation and sustainable development; pp 231-238; En: Sustainable harvest and marketing of rain forest

products; Editado por Mark Plotkin y Lisa Famolare; Washington D.C.

- Kleijnen J. y Knipschild P.; 1992; *Ginkgo biloba*; The Lancet; 340: 1136-1139.
- Kloos H., Tedle A., Yohannes L.W., Yosef A. y Lemma A.; 1978; Preliminary studies of traditional medicinal plants in nineteen markets in Ethiopia: Use patterns and public health aspects; Ethiopian Med. J.; 16:17-35.
- Kuo S.C., Lin T.P., Chang S.S., Wu Ch., Shieh B. y Chou T.C.; 1986; Studies on heterocyclic compounds. VI. Synthetic investigation of Taifine; J. Nat. Prod.; 49(1):48-55.
- Lanza J.P., Steinmetz M.D., Lavaivre-Pierlovisi M., Millet Y. y Mourgue M.; 1982; Pharmacodynamic action and toxicity of aqueous extracts of Linden tree; Plant. Med. Phytother; 16:129-136.
- Lawrence G.; 1958; Taxonomy of vascular plants; The Mc Millan company; New York; 823 pp.
- Leite J.R., Carlini E.A., Lander N. y Mechoulam R.; 1982; Anticonvulsivant effects of the (-) and (+) isomers of cannabidiol and their dimethylheptyl homologs; Pharmacology; 24:141-146.
- Lifshitz A., Halabe J., Islas S. y Foncerrada M.; 1985; Insomnio; Rev. Med. IMSS; 23(20):145-149.
- Litchfield J.T. y Wilcoxon F.; 1949; A simplified method of evaluating dose-effect experiments; Pharmacol. Exp. Ther.; 96:99-113.
- Litter M.; 1986; Farmacología experimental y clínica; Ed. El Ateneo; Argentina 1872 pp.
- Lozoya X., Aguilar A. y Camacho J.R.; 1987; Encuesta sobre el uso actual de plantas en la Medicina Tradicional Mexicana; Revista Médica IMSS; 25:283-291.
- Lozoya X., Becerril G. y Martínez M.; 1990; Modelo de perfusión intraluminal del íleon del cobayo *in vitro* en el estudio de las propiedades antidiarréicas de la guayaba (*Psidium guajaba*); Archivos de Investigación Médica; 21:155-162.
- Luján M., Rodríguez R., Capistrán C., Velasco F. y Velasco M.; 1987; Kindling-like

Convulsive Activities in the Isolated Ileum of the Guinea Pig; Exp. Neurology; 98:249-263.

- Lutterodt G.D.; 1989; Inhibition of gastrointestinal release of acetylcholine by quercetin as a possible mode of action of *Psidium guajava* leaf extracts in the treatment of acute diarrhoeal disease; J. Ethnopharmacol.; 25:235-247.
- Martínez M.; 1969; Las plantas medicinales de México; Ed. Botas; México; 656 pp.
- Mechanism of neuronal burst generation; 1984; pp 277-301; En: Electrophysiology of epilepsy; Schwartzkroin P.A. y Wheal H.V. Eds.; Academic Press; New York.
- Meldrum B.; 1994; Epileptic Seizure; pp 885-898; In: Basic Neurochemistry: Molecular, cellular and medical aspects; Editado por G.J. Siegel; Published by Raven Press, Ltd, New York.
- Moody W.J. y Prince D.A.; 1974; Extracellular potassium activity during epileptogenesis; Exp. Neurol.; 42:248-263.
- Mohr N., Budzikiewicz H., El-Tawil Bah y El-Beih Fka; 1982; Constituents of local plants. 14. Further Furoquinolone alkaloids from *Ruta chalepensis*; Phytochemistry; 21:1838-1839.
- Morris D.; 1991; El comportamiento animal; Plaza & Janes; Barcelona; 320 pp .
- Morton J.F.; 1980; Caribbean and Latin American folk medicine and its influence in the United States; Int. J. Crud. Drug. Res.; 18:57-75.
- Mourgue M., Lanza J.P., Steinmetz M.D., Lazry S. y Lanet J.; 1987; Plant Med. Phytother. 21(2):160-167.
- Nagaraju N. y Rao K.N.; 1990; A survey of plant crude drugs of Rayalaseema, Andhra Pradesh, India; J. Ethnopharmacol.; 29:137-158.
- Navarro M.C., Leoncio I., Barros M.S., Maciel B.M., Mesquita M.C. y Lins A.; 1979; Preliminary studies of de antitumor activity of a substance from the roots of *Ternstroemia Brasiliensis* Camb.; Revista Inst. Antibiot. Univ. Fed. Pernambuco Recife; 19:17-22.
- Navarro R.A, Bastidas R. B., García E. J., García L. P. y Garzón P.; 1995;

Anticonvulsant activity of *Casimiroa edulis* in comparison to phenytoin and phenobarbital; J. Ethnopharmacol.; 45:199-206.

- Neurobiologic substrates of epilepsy; pp 1-41; En: The epilepsies: A critical view; 1984; Editado por Aird R.B., Masland R.L. y Woodbury D.M., Raven Press. New York.
- Okugawa H., Ueda R., Matsumoto K., Kawanishi K. y Kato A.; 1993; Effects of Agarwood Extracts on the Central Nervous System in Mice; Planta Med.; 59:32-36
- Onozuka M., Imai S. y Sugaya E.; 1986; Pentilenetetrazole-induced bursting activity and cellular protein phosphorylation in snail neurons; Brain Res.; 62:33-39.
- Pahlow M.; 1979; El gran libro de las plantas medicinales; Ed. Everest S.A.; Barcelona; 459 pp .
- Pavanadasivam G. y Sultanbawa Mus.; 1974; Betulinic acid in the Dilleniaceae and a review of its natural distribution; Phytochemistry; 13:2002.
- Pellmar T.C.; 1977; Synaptic mechanism of pentilenetetrazole selectivity for chloride conductance; Science; 197:912-913.
- Piredda S. y Yonekawa W.; 1985; Potassium, pentilenetetrazole and anticonvulsivants in mouse hippocampal slices; Epilepsia; 26(2):167-174.
- Prince D.A., Lux H.D. y Neher E.; 1973; Measurement of extracellular potassium activity in cat cortex.; Brain Res.; 50:489-495.
- Riback C.E., Harris A.B., Vaughn J.E. y Roberts E.; 1979; Inhibitory, gabaergic nerve terminals decrease at sites of focal epilepsy; Science; 205:211-214.
- Robertson H.A.; 1980; Audiogenic seizures: Increased benzodiazepine receptor binding in a susceptible strain of mice; Eur. J. Pharmacol.; 66:249-252.
- Rodin R.; 1979; Electrocortical and ultrastructural changes associated with convulsant doses of pentilenetetrazole; Exp. Neurol.; 64:386-400.
- Roth T.; 1990; Symposium of insomnia; The American J. of Medicine, supp 3a; 88:43-48.
- Rubio F.; 1986; Generalidades y clasificación de la epilepsia; pp 19-27; En:

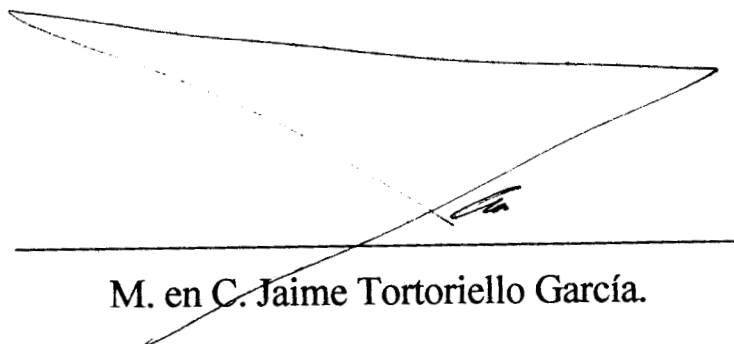
Epilepsia un Enfoque Multidisciplinario; Editado por Feria A., Martínez D. y Rubio F.; Ed. Trillas; México .

- Rzedowski J. y Equihua M.; 1987; Atlas cultural de México (Flora); Editado por la S.E.P., I.N.A.H., y Grupo Editorial Planeta; México; p 121.
- Saggese D.; 1959; Medicinal herbs of Argentina; Editado por Antognazzi y Co.; Rosario Argentina.
- Sakina M.R., Dandiya P.C., Handard M.E. y Hammed A.; 1990; Preliminary psychopharmacological evaluation of *Ocimum sanctum* leaf extract; J. Ethnopharmacol.; 28(2):143-149.
- Salim R.J.; 1986; Trastornos del sueño; Acta médica; 22(85-86):47-59.
- Samuelsson G.; 1991; Assays for pharmacological activity: Non-specific assays; pp 261-280; In: Methods in Plant Biochemistry; Academic Press; Vol 6; London.
- Seyfried T.N. y Glaser G.H.; 1985; A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy; Epilepsia; 26(2):143-150.
- Sandoval M.E. y Torner C.; 1986; Neurotransmisión y epilepsia; pp 98-139; En: Epilepsia Un enfoque Multidisciplinario ; Editado por Feria A. y col.; Ed. Trillas; México.
- Smolensky S.J., Silinis H. y Farnsworth N.R.; 1974; Alkaloid screening IV; Lloydia 37:30-61.
- Somjen G.G.; 1975; Electrophysiology of neuroglia; Ann. Rev. Physiol.; 37:163-190.
- Solís H.; 1986; Modelos experimentales de epilepsia; pp 74-97; En: Epilepsia. Un Enfoque Multidisciplinario; Editado por Feria A., Martínez D. y Rubio F.; Ed. Trillas; México.
- Tanker M. y Baytop T.; 1967; Rutin from *Ruta chalepensis*; Istambul Ecz. Fak. Mec.; 3:204-209.
- Tapia R.; 1978; The synaptic function of GABA and its relationship to convulsive states; pp 95-101; In: Neurobiología. Simposium Internacional; Editado por Velasco-Suárez M.M. y Escobedo F.; publicado por el Instituto Nacional de

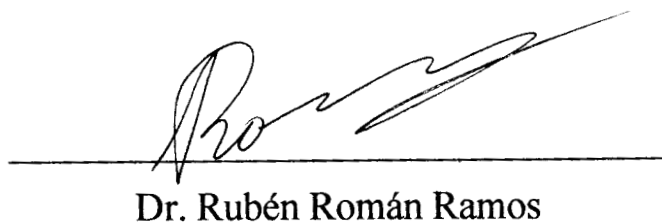
Neurología y Neurocirugía; México.

- Tortoriello J. y Romero O.; 1992; Plants used by mexican traditional medicine with presumable sedative properties: An ethnobotanical approach; Archives of Medical Research; 23:111-116.
- Ulubelen A., Terem B., Tuzlaci E., Cheng K.F. y Kong Y.C.; 1986; Phytochemistry; 25(11)2692-2693.
- Van Gelder N.M., Sherwin A.L. y Rasmussen T.; 1972; Aminoacid content of epileptogenic human brain: Focal versus surrounding regions; Brain Res. 40:385-393.
- Viola H., Wolfman C., Levi de Stein M., Wasowski C., Peña C., Medina J.H. y Paladini A.C.; 1994; Isolation of pharmacologically active benzodiazepine receptor ligands from *Tilia tomentosa* (Tiliaceae); J. Ethnopharmacol.; 44:47-53.
- Voltina G.; 1989; Tiglio; Erboristeria Domani; 9:44-48.
- Weninger B. Haag-Berrurier M. y Anton R.; 1982; Plants of Haiti used as antifertility agents; J. Ethnopharmacol; 6:67-84.
- Zorumski D.F. e Isenberg K.E.; 1991; Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry; Am. J. Psychiatry 148:162-173.

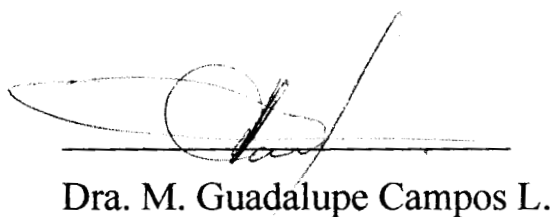
El jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa aprobó la presente Tesis el mes de Julio de 1995.



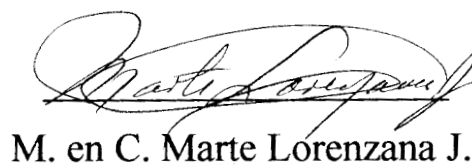
M. en C. Jaime Tortoriello García.



Dr. Rubén Román Ramos



Dra. M. Guadalupe Campos L.



M. en C. Marte Lorenzana J.