



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

ESCUELA DE ESTUDIOS SUPERIORES DEL JICARERO

Evaluación del perfil neurofarmacológico y fitoquímico de

***Serjania schiedeana* (Sapindaceae) Schltdl.**

TESIS PROFESIONAL POR ETAPAS

PARA OBTENER EL TITULO DE:

LICENCIADA EN BIOLOGÍA

P R E S E N T A:

ITZEL CORRAL CORRAL

DIRECTOR DE TESIS:

DR. DANTE AVILÉS MONTES

CODIRECTOR:

DR. DAVID OSVALDO SALINAS SÁNCHEZ

JOJUTLA, MORELOS

MARZO, 2024



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

DIRECCIÓN

Escuela de Estudios Superiores del Jicarero



El Jicarero, Jojutla, Morelos, 01 de marzo del 2024

**DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS
ESCOLARES PRESENTE.**

Por este conducto comunico a Usted, que he revisado el documento que presenta la Pasante de Licenciado en Biología: **C. Itzel Corral Corral, matrícula: 10031375** con la modalidad **Tesis profesional por etapas (ART. 26°)** con el título del trabajo: **Evaluación del perfil neurofarmacológico y fitoquímico de *Serjania schiedeana* (Sapindaceae) Schldl.**

En calidad de miembro de la comisión revisora, expreso la siguiente decisión:

Voto a favor: _____X_____

Voto en contra: _____

Necesita arreglar o eliminar algo: _____

Comentarios: _____

Firma

M. en C. Humberto Flores Bustamante

Dra. Ofelia Sotelo Caro

Dr. Dante Avilés Montes

Mtra. María de los Ángeles Núñez Puente

Ing. Jorge Aurelio Manzo Espín



Carretera Galeana-Tequesquitengo s/n Col. El Jicarero C.P. 62909 Jojutla, Morelos.
Tel. (734) 34 387 51, (777) 329 7000 Ext. 7066 y 3990 / eesjicarero@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

OFELIA SOTELO CARO | Fecha:2024-03-01 11:27:44 | Firmante

KPNoaPgu9Hab+o45gS4SyOQHfzDN6mFr8XwABYoyjmXX7Le/LI+3GeukVJyGd/zxCxcCE+LbijtopNyFrf+JNegOMiojpA5ewZyhStFbiu12uUvuHKO35Cb7UUfjxJWB8TH3NOJl qVm7UotQDiuf7eD0ujOY6Y1gu7sH+w62ayaZpB6NNQy3grEUpaHeAMzj+ofS80/OW51wXCOWOm7JB+P01fyXdYUBHljLcwJpv2F0Xg5Z7HsjApeysevR8rHilL0NAQzXu2/x5H Vi2pyAUlqhbp0SH11/EqAxbk4HMOok9v5dBIZRP00eikGYhUYKkYIKAuCPhAyOOnyV3Q==

MARIA DE LOS ANGELES NUÑEZ PUENTE | Fecha:2024-03-01 11:36:43 | Firmante

IGaK1N+MaVRHqpRNKUlshCV0X0GuJGlxca6sBSB6pdyuqXLCDDRnPMFm3kBEjGxsf4eomxarrb5vSI7e1rlBAVPhd3UJvYCKddQzdhxVwFwFaSe+wPaFph6p+gu5JdB1HNBj6l/ 6y79dD1LFHrYBjzlcDgayt51E2ZbiuJKcE3avPBjNN+p2zEZRIpMuZYb+A4HA6yaSYTHv5Y6hSQiLLxYwACjEYHN2LzngXaVhd6WttRvRaHzw5irQjTNnsD1BgF3KBXzViy1xk4 Zt7sfKrWWZgiuBdHwp0U7r1dFpAbC//H2ndtcl91AGh5NTNwErHJ8xCPK+nZiq3OABIQ==

DANTE AVILES MONTES | Fecha:2024-03-01 12:06:27 | Firmante

Zv1qmK17VD0xDmEF04riewsC31ZY9m3mQ7aEsdE214NkuY9QNEES23+mV0PaSfth8yGdblkdtCYV8mavFPUA0J6o3k8XRB5s2NiPnlGdTPD36kFHY6vH9Mu9xHiGnS9mFCD DMknFnJ90jDyqV32bJolkYX7rAOep1CBUqwfGpKBQ5WoJPRGmZu7LGV99rdzrt7lamsrrRq2bQ2cwsZ4Aa78hB7e3JU9sCPdzsNscrCZp/qTMOAd/Rz+n4BvHaG3xsnvFow+ui+f 1tJxXdNoH2iP8BAoc539HCs402tbEzphl8pUPMn0gPPtF82/iQj8l8sPy7GBap3xJvyrTf6S0w==

JORGE AURELIO MANZO ESPIN | Fecha:2024-03-01 12:38:02 | Firmante

E9MpULI9itcrlnUNYCOUM3KLo+Kwi7S2T8d96Ysy7P7Wegi68LQWpmu11U2NIDHNH0I5O+9Yu2R2VQO43BUZZYwY6dH5FACiUVWzJ2Qza/eYkhcCAgoHWsVjhSpAqP3C CoEEJsGdpRg9CREQxjEH4MIYGOor/UpuTijOSgfUDnyncynE2+4cm0q6vxj12MLulnwrYxew6O1EA7ApfbDACXsVeYErUwYmfniGuZ9Ycn0jBCsHCXrGT31B9jTJeV0Nk7H7g0lZ w2VQxXPFrW0IXgCvfnm9+i25wFPHrghMTougJ0ccqCHWvUax0vTXGs+i0bvprOP+orRg+UccNOBEg==

HUMBERTO FLORES BUSTAMANTE | Fecha:2024-03-01 13:56:51 | Firmante

LFhQpMakCkUaveYdXD3eW1RVYPxMv6eHe8T1EqwMKqpAYf6AKmiryEp+qgnBucZvScr4p6Fns0f73zRGIL7wsWugsZwmjXOR+L0yL70pYObMPB4PLwZ60bZ5Hca87DUP4x+iLSD+WlREmSgxfJXbSRnkvaqs9XzWVzNmYVULEM8DizVzWUC06VN57V1bCPtTHFVkse3ZpgHEIEEXCHTSQjuEF/OS2h9qhX5BE7WYBA3fgn7bdYZkjcTYO56aoyeVQqaRO D/3/8oYxjoOlbmnJwRZopg4wT/KpKKBGhReHKYexN6gr2nA/f0VzGtWHPX3kF3TYZZVJT3I7NCWEimj2w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[mLlknuR62](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/vLRPuk21YfSYqCjNcqJYIESJHSGkIGjg>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029

El presente trabajo se llevó a cabo en:



**Centro de Investigación en Biodiversidad y
Conservación.
Laboratorio de Fitoquímica y Productos
Naturales.
Cuernavaca, Morelos.**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Dante Avilés Montes, por aceptarme en este proyecto y la confianza depositada en mi a lo largo de este tiempo, por compartir su conocimiento conmigo, por su paciencia, enseñanzas, consejos, apoyo y sobre todo por creer en mi y en mi capacidad para realizar este proyecto de investigación, Dr. Dante, muchas gracias.

Al Dr. David Osvaldo Salinas Sánchez, por aceptarme en este proyecto de investigación, por cada palabra de aliento cuando lo necesité, y lo más importante por la confianza, tiempo y conocimientos compartidos durante este proyecto. Muchas gracias Dr. David.

Al Ing. Jorge Aurelio Manzo Espín, por ser uno de mis mejores profesores que he tenido en mi vida académica, por ser de los primeros en motivarme en cada uno de los retos y desafíos que tuve a lo largo de la licenciatura, Ingeniero, sin duda usted es una de mis grandes inspiraciones en mi vida profesional, muchas gracias.

A la Maestra Isaura Quintana Padilla, mi querida maestra de excelencia, gracias por ser una de mis inspiraciones de mi vida profesional, sin duda de usted rescato lo mejor que puede existir, la responsabilidad y amor por la biología que la caracterizan, usted es de mis mejores profesoras que he tenido a lo largo de este trayecto, le agradezco la paciencia durante las clases, y sobre todo el siempre hacer que me autoexigiera más de lo que ya lo hacía, maestra la llevo en mi corazón siempre, muchas gracias.

A la Maestra María de los Ángeles Núñez Puente por ser parte fundamental de mi licenciatura, por sus clases amenas y divertidas que hicieron que amara cada una de sus asignaturas. Gracias por ser ese pilar y sobre todo por siempre estar pendiente de mis dudas de sus clases y de este proyecto de investigación, maestra muchas gracias.

Al Maestro Humberto Flores Bustamante, por acompañarme en este proyecto de investigación por aclarar mis dudas, por compartir sus consejos y conocimiento, muchas gracias, maestro.

A la Dra. Ofelia Sotelo Caro por sus observaciones, conocimiento compartido en la elaboración de este proyecto. Además, por sus enseñanzas y consejos a lo largo de la licenciatura, Dra. Muchas gracias.

A mis amigos que me regaló la carrera, Rodrigo Álvarez, Alix Meléndez, Luis David Alvear, Damaris Pérez, Polet Castañeda, José Luis Bruno, mis queridos amigos, gracias por hacer ameno cada uno de nuestros días de clases, hacer más divertida cada practica de campo y también por hacer menos pesada mi vida lejos de casa, los llevo siempre en mi corazón, gracias por su apoyo, amor incondicional que me han brindado estos años.

A la Escuela de Estudios Superiores del Jicarero, por abrirme sus puertas y darme la oportunidad de formarme como bióloga en sus instalaciones de excelencia.

A la Universidad Autónoma del Estado de Morelos por ser una excelente universidad y permitirme convertirme en una profesionista de excelencia.

Al Centro De Investigación De Biodiversidad Y Conservación, por recibirme en sus instalaciones para realizar el presente proyecto que me ayudaron a crecer como profesionista.

DEDICATORIAS

A **mí misma**, por el esfuerzo, empeño y dedicación no solo para realizar este proyecto, sino también toda mi vida académica y profesional.

A **mi mami Leticia Yecenia Corral Carteño**, por ser mi mentora y maestra de vida, porque siempre me motiva a seguir siendo la mejor en todo lo que hago. Tu amor incondicional es sin duda mi mayor inspiración desde el comienzo de mi vida académica, esto es posible por tu apoyo y palabras de aliento. Este proyecto no solo es el resultado de mi esfuerzo, sino también del tuyo, de cada taza de café, desayuno, comida y cena que me llevabas al escritorio mientras estudiaba y también de cada sacrificio y esfuerzo que haces por mí, porque nunca me falte nada y siempre pueda tener incluso más de lo que necesito, con tal de verme feliz alcanzando mis metas. En cada página del presente proyecto no sólo se plasma una investigación, también refleja tu amor incondicional y sacrificios que han sido la inspiración detrás de cada paso de este camino.

Eres mi fuente de valentía, de fortaleza, mi refugio ante las dificultades. “Haz lo que quieras, pero siempre sé la mejor”, “Nunca vas a avanzar si tienes miedo, hazlo con miedo”, son frases que me dices cuando dudo de mí y haces de todo por hacerme sentir siempre capaz de lograr todo lo que quiero, siempre eres la primera en apoyarme, creer y confiar en mí, eres mi luz en mis días oscuros y mi sol en los días de tormenta. Esta tesis es un testimonio de nuestro vínculo inquebrantable y de la valiosa lección de perseverancia que me has enseñado. Gracias por ser mi guía, compañera, mejor amiga, confidente y mi mayor defensora. Tu presencia ha sido luz en los momentos más desafiantes. Con todo mi amor y gratitud, es para ti. Lo logramos. Te amo mami, *“prometo darlo todo aquí hasta morir, nunca quiero que pienses que voy a dejar de luchar por mí, yo estoy buscando lo que prometí, darme cuenta de lo grande que puede ser nuestro nombre aquí.”* -Humbe.

A la estrella que guía mi vida desde el cielo, mi abuelita **Lilia Carteño Rosales**, aunque te fuiste muy pronto de mi vida y sólo lograste ver mis inicios académicos, siempre apostaste

y dabas todo por mí, mi fiel defensora y admiradora. Eras junto con mi mami quien me ayudaba en mis tareas cuando no entendía y quien se encargó de siempre asegurarse que creyera en mí, y también eras quien evitaba mi llanto. En mis recuerdos y en mi corazón vives, y sé que soy tu orgullo, que hubieras querido verme en este momento de mi vida, este momento que sé que anhelabas algún día presenciar, pero por cuestiones de la vida no fue posible, me has acompañado desde tu nuevo hogar, en mis noches de desvelo, estrés y frustración, te siento presente en cada paso que doy, en cada decisión, en cada esfuerzo, te siento presente en cada momento de mi vida. Te amo abue, esto es por ti, porque cada que siento que no puedo recordar que “soy chivata”, y automáticamente mi percepción cambia y me vuelvo imparable. Te amo abue, espero que en alguna otra vida me hayas visto llegar hasta acá y poder compartir este momento contigo, con uno de los amores de mi vida. Te dedico este logro hasta donde quiera que estés.

A mi alma gemela, mi mejor amigo Alberto Alexander Quiñonez Maldonado, durante este viaje de cuatro años sin duda tu amistad ha sido mi faro constante, iluminas no solo mis días de estudio, también eres quien ilumina mi vida entera. Tu apoyo incondicional es un pilar fundamental en mi día a día, siempre inspirándome a ser mejor que ayer y a alcanzar mis metas que alguna vez consideré inalcanzables. Esta investigación no solo representa mi esfuerzo académico, sino también la influencia positiva que tu amistad tiene en mi vida, eres quien me ha enseñado durante estos años lo que es tener realmente una amistad incondicional. Gracias por celebrar mis triunfos y acompañarme en mis fallos. Eres parte de mi familia, mi esencia y mi fuente de motivación constante. Tu amistad ha sido el soporte fundamental de este logro. Te amo infinita e incondicionalmente mi himno.

Con amor **a mis tías Marizela y Carmen Evelia Corral Carteño,** quiero expresar mi más sincero agradecimiento a dos mujeres extraordinarias que han sido un apoyo constante, brindándome palabras alentadoras, gestos de apoyo, orientación. Agradezco las

innumerables ocasiones en las que han sido mi refugio y guía, comparto este logro con ustedes porque es tan suyo como mío. Las amo.

A mi **abuela Everarda Arzola Pérez**, que, aunque te fuiste meses antes de mi ingreso a la universidad, llevo tatuadas tus palabras en el corazón de nuestra última plática, *“sea lo que sea que estudies siempre trata de sobresalir”*, y hoy por hoy quiero decirte que no te fallé, fui de los mejores promedios de mi generación y sé que estás feliz por ello. Te dedico este proyecto hasta el cielo que sé que junto con mi abue Lilia están felices por ello. Te amo abuela.

A **mis hermosas primas** que amo como mis hermanas, Jaretzi y Joselin Campis Corral, quiero dedicar este espacio tan especial a ustedes, para expresar mi gratitud a mis dos hermanas que iluminan mi vida día con día con cada risa y ocurrencia, apoyo incondicional, este logro también es suyo. Cada conversación, risa compartida y gesto de aliento ha sido un recordatorio constante de la importancia de tener redes de apoyo, su presencia es vital en mi vida. Ustedes han sido testigos de mis logros y han estado presentes en cada desafío. Son mis confidentes, cómplices y sobre todo mis mejores amigas. Esta tesis es un tributo a la importancia de la familia, y ustedes son parte integral de esa historia. Agradezco la complicidad, el cariño y la conexión única que compartimos. Las amo.

A mi gran y mejor amiga que me regaló la carrera **Tania Hermenegildo Martínez**, mi chiquis, gracias por todos estos años compartidos, por cada risa, lagrima que secaste, por cada palabra, por todo tu apoyo, eres sin duda parte fundamental de mi vida, gracias por siempre estar en cada paso de este proyecto, te llevo siempre en mi corazón chiquis, sin duda tu esencia es elemental en mi vida. Te amo.

A **mi compañera felina**. Este logro es para ti, porque siempre que te veo una de mis mayores motivaciones es poder darte lo mejor, a ti mi pequeña niña, que llegaste a mi vida cuando más te necesitaba aquel 7 de marzo de 2020 y desde ese día tu presencia es elemental como

el agua en mi vida, dedico este espacio para agradecerte por ser mi inspiración silenciosa y leal amiga y compañera de desvelos en este camino. Tu ronroneo es mi mejor calmante en mis ratos de estrés en las noches de estudio, aligerando los momentos de tensión. Te amo mi amor bello, siempre te voy a amar y agradezco a la vida el haberte puesto en mi camino, te amo a ti y a tus hijos, Darwin, Niño, Rosalind, Cristina que siempre son quienes me brindan paz y serenidad, y también a Meche y a Nikky que, aunque ya no estén presentes físicamente sé que en donde quiera que estén festejan este logro. Los amaré toda mi vida.

A Humbe, esta tesis lleva consigo la melodía de tus canciones, que son mi inspiración constante y mi refugio en mis días y noches de estudio. Tus letras también están escritas en cada página de esta investigación, tus notas acompañan mis pensamientos y tus canciones han sido mi escape del estrés y compañeras de desvelo. Te agradezco a ti y a tu música por acompañarme desde el 2017 en mi vida académica porque a través de tu arte has sido mi compañero en este camino. Te dedico este espacio como tributo a la influencia positiva que tienes en mi vida. Te amo.

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1 Enfermedades mentales.....	4
2.2 Ansiedad.....	4
2.2.1 Etiología de la ansiedad.....	5
2.2.2. Clasificación de la ansiedad	6
2.2.3. Clasificación de los trastornos de ansiedad.....	6
2.2.4. Farmacología.....	8
2.2.5 Fármacos ansiolíticos	8
2.2.6. Clasificación de los fármacos ansiolíticos	8
2.3 Depresión.	10
2.3.1 Etiología de la depresión	11
2.3.2. Trastornos de depresión	11
2.3.3. Farmacología.....	13
2.3.4. Fármacos antidepresivos	13
2.3.5. Clasificación de los fármacos antidepresivos.....	13
2.3.5 Mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos.....	16
2.3.6. Efectos colaterales de los fármacos antidepresivos.....	17
2.4 Epilepsia	18
2.4.1. Etiología de la epilepsia	19
2.4.2. Clasificación de las crisis convulsivas	19
2.4.3. Clasificación de la epilepsia.....	20
2.4.4. Farmacología.....	20
2.4.5. Fármacos anticonvulsivantes.....	21
2.4.6. Clasificación de los fármacos anticonvulsivos.....	22
2.4.7. Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivos.....	22
2.4.8. Efectos adversos	23
2.5. Benzodiacepinas (BZD)	24
2.5.1 Mecanismo de acción de las benzodiacepinas	26
2.5.2 Efectos colaterales ante el uso de tratamientos farmacológicos con benzodiacepinas.	27
2.6 Metabolitos.....	28
2.6.1. Metabolitos primarios	28
2.6.2. Metabolitos secundarios	29
2.7 Fitomedicamentos	30

2.7 Disolventes	30
2.7.1 Disolvente metanol.....	31
2.8 Generalidades de la familia <i>Sapindaceae</i>	31
2.8.1 Género <i>Serjania</i>	31
2.8.2 <i>Serjania schiedeana</i>	35
2.8.3 Clasificación taxonómica	37
2.9 Modelos farmacológicos	37
2.9.1 Modelos farmacológicos utilizados para evaluar la ansiedad	38
2.9.2 Prueba de Nado Forzado (NF)	39
2.9.3 Convulsiones inducidas por Pentilentetrazol (CIP)	40
3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	41
4. JUSTIFICACIÓN.....	41
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	42
6. HIPOTESIS.....	42
7. OBJETIVOS	43
7.1 Objetivo general	43
7.2 Objetivos específicos.....	43
8. MATERIALES Y MÉTODOS	44
8.1 Diseño experimental.....	44
8.2 Recoleta del material vegetal e identificación científica.....	44
8.2 Obtención del extracto de metanol de <i>Serjania schiedeana</i>	45
8.3 Modelos farmacológicos	47
8.3.1 Animales de experimentación	47
8.3.2. Tratamientos.....	47
8.3.3 Laberinto de cruz elevado (LEC).	48
8.3.4 Prueba de campo abierto.	49
8.3.5 Nado Forzado	49
8.3.6 Convulsiones inducidas por pentilentetrazol (PTZ).....	50
8.4 Análisis de los extractos de <i>S. schiedeana</i> mediante Cromatografía en Capa Fina (CCF).....	51
8.5. Análisis estadístico	52
9. RESULTADOS	52
9.1 Perfil químico de los extractos de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl.	53
9.2 Farmacología.....	56
9.2.1 Efecto ansiolítico de SsEM en Laberinto Elevado en forma de Cruz.....	56
9.2.2 Efecto sobre la actividad motora espontánea de SsEM en Campo Abierto	59

9.2.3 Efecto antidepresivo de SsEM en la prueba de Nado Forzado	61
9.2.4 Efecto anticonvulsivo de SsEM en el modelo de Convulsiones inducidas por pentilentetrazol (PTZ)	62
9.2.5 Tiempo de latencia de las convulsiones tónicas, clónicas, totales y tiempo de muerte.....	66
9.2.6. Resultados de la evaluación neurofarmacológica del extracto de SsEM.	68
10. DISCUSIÓN	69
11. CONCLUSIONES	72
12. PERSPECTIVAS.....	73
13. REFERENCIAS.....	74
14. ANEXO.....	83

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura química de algunos barbitúricos	9
Figura 2. Estructura química de un antidepresivo tricíclico.....	14
Figura 3. Estructura química de algunos antidepresivos tricíclicos.	15
Figura 4. Estructura química de un ISRS	15
Figura 5. Estructura química de los ISRSN.....	16
Figura 6. Estructura química de los principales fármacos anticonvulsivos más utilizados.....	22
Figura 7. Estructura química de algunas benzodiazepinas	25
Figura 8. Funciones ecológicas de los metabolitos secundarios (Chomel <i>et al.</i> , 2016).....	30
Figura. 9. Estructura química del metanol.....	31
Figura 10. <i>Serjania communis</i> Cambess.....	32
Figura 11. <i>Serjania triquetra</i> Radkl	32
Figura 12. <i>Serjania marginata</i> Casar	33
Figura 13. <i>Serjania schiedeana</i>	35
Figura 14. Mapa de la Reserva de la Biosfera de la Sierra de Huautla	36
Créditos de la imagen: Valenzuela-Galván, 2013.	36
Figura 15. Ejemplar de <i>S. schiedeana</i>	37
Figura 16. Hoja de <i>S. schiedeana</i>	37
Figura 17. Metodología para utilizar en el presente proyecto	44
Figura 18. Colecta de la parte aérea de <i>Serjania schiedeana</i> Schltld.....	44
Figura19. Colecta de <i>Serjania schiedeana</i> Schltld.....	44
Figura 22. Incorporación del disolvente metanólico para la maceración del material vegetal.....	46
Figura 23. Filtración del disolvente metanol del material vegetal para posteriormente efectuar su destilación	46
Figura 24. Destilación.....	46
Figura 25. Extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> completamente seco	46
Figura 26. Rotavapor BUCHI 215.....	46
Figura 27. Ratones macho (<i>Mus musculus</i>) CD-1.	47
Figura 28. Modelo farmacológico Laberinto Elevado en Forma de Cruz (LEC)	48

Figura 29. Ratón CD-1 en modelo farmacológico Laberinto Elevado en Forma de Cruz (LEC)	49
Figura 30. Modelo farmacológico: Campo Abierto (CA)	49
Figura 31. Ratón CD-1 en modelo farmacológico: Campo Abierto (CA)	49
Figura 32. Prueba de Nado Forzado	50
Figura 33. Roedor sometido a la prueba de convulsiones inducidas por PTZ	51
Figura 32. Estrategia de separación fitoquímica de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl.	53
Figura 35. Placa cromatográfica en capa fina de fase normal de SsEH, SsEA y SsEM bajo luz de onda corta a 254 nm, revelada con reactivo 2-amino etildifenil borinato. SsEH= Extracto hexánico de <i>Serjania schiedeana</i> . SsEA= Extracto acetónico de <i>Serjania schiedeana</i> . SsEM= Extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i>	53
Figura 36. Placa cromatográfica en capa fina de fase normal de SsEH, SsEA y SsEM bajo luz de onda larga a 365 nm, revelada con reactivo 2-amino etildifenil borinato. SsEH= Extracto hexánico de <i>Serjania schiedeana</i> . SsEA= Extracto acetónico de <i>Serjania schiedeana</i> . SsEM= Extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i>	54
Figura 37. Placa cromatográfica en capa fina de fase normal de SsEA y SsEM bajo luz de onda larga a 365 nm, revelada con reactivo de Komarovsky, SsEA= Extracto acetónico de <i>Serjania schiedeana</i> . SsEM= Extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i>	54
Figura 39. Placa cromatográfica en capa fina de fase normal de SsEM, revelada con reactivo Sulfato cérico amoniacal. SsEA= Extracto acetónico de <i>Serjania schiedeana</i> . SsEM= Extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i>	55
Figura 40. Estructura química de la proantocianidina la proantocianidina polimérica: epicatequina (4 β \rightarrow 8)-epicatequina-(4 β \rightarrow 8, 2 β \rightarrow O \rightarrow 7), del SsEM	56
Figura 41. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl (SsEM) sobre el porcentaje del tiempo en los brazos abiertos de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de Laberinto Elevado en Forma de Cruz (LEC). b= $p < 0.05$ c= $p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba <i>post hoc</i> de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, diazepam: SsEM, extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl.....	57
Figura 42. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl (SsEM) sobre el porcentaje del de las entradas a los brazos abiertos de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de LEC. b = $p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba <i>post hoc</i> de Tukey (media \pm D.S.). Veh,	

vehículo (100 µL/10g); DZP, diazepam; SsEM extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl.....	58
Figura 43. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl (SsEM) sobre los estiramientos verticales de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de LEC. b= $p < 0.05$ con ANOVA seguida de una prueba <i>post hoc</i> de Tukey (media ± D.S.). Veh, vehículo (100 µL/10g); DZP, diazepam; SsEM extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl.....	59
Figura 44. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> (Ss.) Schltdl. (SsEM) sobre el número total de cruces de los ratones CD-1expuestos a la prueba de CA. b= $p < 0.05$, c= $p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba <i>post hoc</i> de Tukey (media ± D.S.). Veh, vehículo (100 µL/10g); DZP, diazepam: SsEM extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl.....	60
Figura 45. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl (SsEM) sobre el número de cruces en el centro de los ratones CD-1expuestos a la prueba de CA. b= $p < 0.05$, c= $p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba <i>post hoc</i> de Tukey (media ± D.S.). Veh, vehículo (100 µL/10g); DZP, diazepam: SsEM extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl.....	61
Figura 46. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl (SsEM) sobre el tiempo de inmovilidad de los ratones CD-1expuestos a la prueba de Nado forzado. b= $p < 0.05$, c= $p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba <i>post hoc</i> de Tukey (media ± D.S.). Veh, vehículo (100 µL/10g); IMI, clorhidrato de Imipramina; SsEM extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl.	62
Figura 47. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl (SsEM) sobre el número de convulsiones tónicas de los ratones CD-1expuestos a la prueba de Convulsiones inducidas por con Pentilentetrazol (CIP). b= $p < 0.05$, con ANOVA seguida de una prueba <i>post hoc</i> de Tukey (media ± D.S.). Veh, vehículo (100 µL/10g); DZP, Diazepam; SsEM extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl.....	63
Figura 48. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl (SsEM) sobre el número de convulsiones clónicas de los ratones CD-1expuestos a la prueba de Convulsiones inducidas por con Pentilentetrazol (CIP). b = $p < 0.05$, con ANOVA seguida de una prueba <i>post hoc</i> de Tukey (media ± D.S.). Veh, vehículo (100 µL/10g); DZP, Diazepam; SsEM extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl	64
Figura 49. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de <i>Serjania schiedeana</i> Schltdl (SsEM) sobre el número de convulsiones tónico-clónicas de los ratones CD-1expuestos a la prueba de Convulsiones inducidas por con Pentilentetrazol (CIP). b= $p < 0.05$, con ANOVA seguida de una prueba <i>post</i>	

hoc de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, Diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl..... 65

Figura 50. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl (SsEM) sobre el número de convulsiones totales de los ratones CD-1expuestos a la prueba de Convulsiones inducidas por con Pentilentetrazol (CIP). b= $p < 0.05$, con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, Diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl..... 66

Figura 51. Resultados de la evaluación neurofarmacológica del extracto SsEM.
..... 68

Índice de tablas

Tabla 1. Principales antidepresivos y su mecanismo de acción (Dawson <i>et al.</i> , 2003).....	17
Tabla 2. Clasificación de BZD según duración de acción, (Boletín Farmacológico, 2011).....	27
Tabla 3. Riesgo de dependencia de las benzodiacepinas en relación con la duración del tratamiento. (López <i>et al.</i> , 2010)	28
Tabla 4. Actividades reportadas para el género <i>Serjania</i> (Quintanilla <i>et al.</i> , 2014).....	33
Tabla 5. Los modelos animales utilizados en el estudio de la ansiedad. (Rodgers, 1997)	38

ABREVIATURAS

(Ache). Enzima acetilcolinesterasa.

(BuChE). Enzima butirilcolinesterasa

λnm. Nanómetro.

μL. Microlitros

5-HT. Serotonina.

ADT. Antidepresivos tricíclicos.

BZD. Benzodiazepinas.

CA. Campo Abierto.

CCF. Cromatografía en Capa Fina.

CIP. Convulsiones Inducidas por Pentilentetrazol.

Cl. Cloro.

cm. Centímetro

CRH. Hormona liberadora de corticotropina.

DA. Dopamina.

g. Gramo.

GABA. Ácido gamma-aminobutírico.

h. Hora

HUMO. Herbario del Centro de Investigación en Biodiversidad y Conservación de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos

i.p. Intraperitoneal

ILAE. Liga Internacional con la Epilepsia.

IMAO. Inhibidores de la enzima monoamino oxidasa.

IMI. Imipramina.

ISRS. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

ISRSN. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina.

kg. Kilogramo.

Komarovsky. 4- hidroxibenzaldehído.

LEC. Laberinto Elevado en forma de Cruz.

LPS. Lipopolisacaridos.

mg. Miligramos.

min. Minutos.

mL. Mililitros.

NA. Noradrenalina.

NET. Molécula transportadora de noradrenalina.

NF. Nado Forzado.

NO₂. Dióxido de nitrógeno.

NP-PEG. 2-aminoetildifenil borinato.

OMS. Organización Mundial de la Salud.

PTZ. Pentilentetrazol.

SERT. Molécula transportadora de serotonina.

SN. Sistema Nervioso.

SNC. Sistema Nervioso Central.

SsEA. Extracto acetónico de *Serjania schiedeana*.

SsEH. Extracto hexánico de *Serjania schiedeana*.

SsEM. Extracto metanólico de *Serjania schiedeana*.

TA. Tiempo en brazos abiertos.

TA. Trastorno de Ansiedad.

TAG. Trastorno de Ansiedad Generalizada.

TC. Tiempo en brazos cerrados.

Tn. Numero de tratamiento.

TOC. Trastorno Obsesivo Compulsivo.

TP. Trastorno de Pánico.

TST. Prueba de suspensión de cola.

UV. Ultravioleta

v.o. Vía oral.

Veh. Vehículo.

RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que al menos mil millones de personas sufren alguna enfermedad mental y que cada 40 segundo muero alguien por suicidio. *Serjania schiedeana* Schltl., (Sapindaceae) es una especie vegetal que se presenta como un arbusto trepador y ha sido utilizada dentro de la medicina tradicional para tratar diferentes padecimientos como golpes, moretones y heridas. El objetivo principal del presente proyecto fue evaluar la capacidad ansiolítica, antidepresiva y anticonvulsiva de un extracto aislado de hojas de *Serjania schiedeana* Schltl., en modelos neurofarmacológicos. Para la evaluación de la actividad ansiolítica, antidepresiva y anticonvulsiva, se utilizaron los modelos animales de laberinto elevado en forma de cruz (LEC) y campo abierto (CA), nado forzado (NF) y convulsiones inducidas por Pentilentetrazol (CIP) respectivamente. Las dosis empleadas del extracto metanólico (50, 100, 200, 400 mg/kg) de *Serjania schiedeana* Schltl. (SsEM) fueron administradas vía oral a los ratones albinos CD-1 machos 24, 18 y 1 h previa a la experimentación biológica, para los controles positivos en caso de la actividad ansiolítica y anticonvulsiva, como grupo control se utilizó el fármaco diazepam (DZP) a una dosis de 1 mg/ kg vía intraperitoneal (*i.p.*) administrado 30 min previos a la experimentación, mientras que para el efecto antidepresivo se utilizó Imipramina (15 mg/kg *i.p.*). El SsEM reportó un efecto antidepresivo en el modelo biológico. Posteriormente mediante técnicas cromatográficas como la cromatografía en capa fina, se lograron identificar diversos compuestos dentro del extracto, entre ellos se identificó una proantocianidina polimérica epicatequina (4 β → 8)-epicatequina-(4 β → 8, 2 β → O → 7), a la cual se le puede atribuir el efecto antidepresivo obtenido.

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que casi mil millones de personas viven con algún trastorno mental (OMS_b), se estima que cada 40 segundos muere alguien por suicidio (OMS, 2019_b) y ahora se reconoce que la depresión y la ansiedad son los principales trastornos mentales discapacitantes y del mismo modo estadísticamente las mujeres son más vulnerables a padecer estos trastornos (OMS, 2021). En el tratamiento de los trastornos de ansiedad se emplean diferentes fármacos denominados ansiolíticos, éstos son sustancias depresoras del Sistema Nervioso Central (SNC) que a dosis relativamente bajas presentan propiedades ansiolíticas y a dosis altas ejercen efectos sedantes-hipnóticos (O'Donell y Shelton, 2011). El empleo crónico de estos fármacos puede generar dependencia y conlleva el riesgo de aparición de un fenómeno de rebote al suspender el tratamiento. Las benzodiacepinas son un grupo de ansiolíticos que se emplean en los tratamientos tanto agudos como crónicos de los trastornos de ansiedad, actúan de manera selectiva sobre subtipos específicos de receptores de tipo A del ácido gamma aminobutírico (GABA), que interviene en la transmisión sináptica inhibitora rápida de todo el Sistema Nervioso Central (O'Donell y Shelton, 2011).

Asimismo para el tratamiento de los trastornos depresivos se emplean fármacos que se encargan de aliviar la sintomatología causada por esta, los cuales se denominan fármacos antidepresivos, en donde en su gran mayoría se caracterizan por aumentar el número de neurotransmisores en el SNC gracias a sus mecanismos de acción como serotoninérgico, o de agonistas antagonistas de los receptores postsinápticos, por ejemplo los antidepresivos tricíclicos bloquean la captación por terminación presináptica de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y de noradrenalina de la hendidura sináptica, del mismo modo que los fármacos ansiolíticos generan efectos adversos en el paciente tales como alteraciones gastrointestinales, sedación, aumento de la presión arterial, temblor corporal, resequedad en la boca, entre otras.

Por otro lado, la epilepsia es una enfermedad crónica que acorta y afecta notoriamente la vida del paciente, es más frecuente en hombres que en mujeres y aproximadamente 50 millones de personas en el mundo padecen epilepsia, presentan cambios en funciones motoras, percepción sensorial y el comportamiento del individuo, debido a la alteración SNC caracterizada por el incremento y sincronización de la actividad neuronal causando crisis convulsivas recurrentes y espontáneas, (López-Meraz *et al.*, 2009; Rapacz *et al.*, 2017; Wahab *et al.*, 2009). Para el tratamiento de este padecimiento se utilizan medicamentos anticonvulsivos que son los encargados de inhibir los mecanismos bioquímicos que generar

las crisis convulsivas y la sintomatología de la epilepsia. Y dentro de estos fármacos podemos encontrar los siguientes medicamentos: fenobarbital, benzodiazepinas, gabapentina, pregabalina, entre otros; los cuales pueden causar diversos efectos colaterales al paciente como la diplopía, sedación, torpeza, náuseas, vómitos, alteraciones cognitivas, anorexia, diarrea, entre otros (Florez, 2001).

En México y en el mundo hay una gran historia cultural en el empleo de las plantas medicinales para el tratamiento de los nervios de entre los cuales podemos suponer que son efectivos contra la ansiedad y la depresión, del mismo modo también podemos encontrar plantas con compuestos activos que reportan actividad anticonvulsiva en modelos biológicos (Jiménez, A, 2017).

Existen varios modelos biológicos para la búsqueda de productos naturales que surgen como alternativas en el tratamiento para la ansiedad y depresión. Los modelos animales más utilizados para evaluar el efecto ansiolítico son el Laberinto Elevado en Forma de Cruz (LEC) es un modelo validado mundialmente con este fin (Zhang, 2004), el modelo mide la tasa de aproximación contra la evitación, al presentar una selección entre un ambiente que es seguro (brazos cerrados del laberinto) y un espacio que parece novedoso, pero con un alto nivel de riesgo (incremento en la exploración de los brazos abiertos) (File *et al.*, 2000).

En el caso de la depresión el modelo más utilizado para evaluar el efecto antidepresivo es la prueba de Nado Forzado (NF), donde su fundamento principal es la desesperanza aprendida, donde a los ratones se les somete a una situación estresante de la cual no pueden escapar, (Can *et al.*, 2012). En el caso de la epilepsia se utiliza un modelo llamado convulsiones inducidas con pentilentetrazol (PTZ), donde este se administra y es empleado para probar la actividad anticonvulsiva de los fármacos, debido a que induce convulsiones a los animales de experimentación (León-Mora *et al.*, 2019).

Aunque los modelos animales no representan todos los aspectos de la ansiedad, depresión y epilepsia de los humanos se vinculan con ciertos tipos de ansiedad, y constituyen una herramienta para la comprensión del probable mecanismo de acción ansiolítica de diferentes sustancias (Bourin, 2015). El uso de plantas medicinales ha estado presente desde tiempos precolombinos, por lo que a través del conocimiento empírico y posteriormente del científico de la mano han estudiado más a fondo la actividad ansiolítica de diversos ejemplares de plantas es por ello por lo que el uso de las plantas medicinales actualmente es fundamental para el tratamiento de enfermedades del SNC, al menos en la medicina tradicional, (Romero-Cerecero *et al.*, 2019). En la literatura existen estudios de actividad ansiolítica de la familia Sapindaceae, tal es el caso de *Cardiospermum halicacabum*, en el cual un extracto etanólico

aislado de la raíz, presento actividad ansiolítica utilizando el modelo LEC (Kumar et al., 2011), del mismo modo de la misma especie vegetal *Cardiospermum halicacabum* se aisló un extracto alcohólico de la raíz el cual se reportó con actividad biológica anticonvulsiva gracias al empleo de diversos modelos murinos como el modelo de convulsiones inducidas por pentilentetrazol (Dhayabaran et al., 2012). Por otro lado, dentro de la misma familia se evaluó un extracto etanólico aislado de las hojas de la especie *Blighia unijugata* el cual presentó un efecto antidepresivo, (Bakre et al., 2019).

En nuestro país, la planta *Serjania schiedeana* Schldl, (Sapindaceae) que se encuentra en la Reserva de la Biosfera Sierra de Huautla (REBIOSH) en el Estado de Morelos, ha sido reportada con actividad antiinflamatoria y se identificó una proantocianidina polimérica: epicatequina (4 β \rightarrow 8)-epicatequina-(4 β \rightarrow 8, 2 β \rightarrow O \rightarrow 7) (Salinas-Sánchez et al., 2017); también se han encontrado en el perfil fitoquímico alcaloides, flavonoides y taninos (Salinas-Sánchez et al., 2020). En la literatura se ha observado que hay pocos estudios farmacológicos de la especie, por este antecedente, el objetivo de la presente investigación es evaluar el perfil ansiolítico de un extracto de alta polaridad de *S. schiedeana* en modelos farmacológicos.

2. ANTECEDENTES

2.1 Enfermedades mentales.

Existe una gran variedad de enfermedades mentales, las cuales presentan un cuadro clínico propias de cada una, sin embargo, se caracterizan por la combinación de emociones, alteración del pensamiento y conducta, (OMS, 2019). La salud mental es fundamental todos los individuos y está relacionada con distintos ambientes, tanto personales como familiares, sin embargo, en la actualidad, las enfermedades mentales son uno de los principales padecimientos discapacitantes de la población a nivel mundial que afecta a la salud mental del individuo y del mismo modo contribuyen en los índices de mortalidad, según la OMS en el 2005 son responsables de la muerte de 1.2 millones de personas cada año. Estas han tenido un auge significativo dentro de los padecimientos de la sociedad en donde destaca la ansiedad y la depresión, en los cuales las mujeres presentan un mayor riesgo de padecer dichos trastornos, mientras que el porcentaje de hombres afectados por trastornos mentales es menor (Rodríguez, 2009).

2.2 Ansiedad.

El término ansiedad, hace referencia a una reacción emocional o adaptativa, ya sea de un sólo síntoma o el conjunto de estos, ante situaciones que según el paciente se interpretan

como amenazantes, cuando en realidad no lo son, es decir que patológicamente la ansiedad se describe según Flórez (2001) como la vivencia de un sentimiento de amenaza, de expectación tensa ante el futuro y de alteración del equilibrio psicosomático en ausencia de un peligro real o, por lo menos, desproporcionada en relación con el estímulo desencadenante. Del mismo modo, de acuerdo con la intensidad y frecuencia con la que se presente en el paciente se puede catalogar como una emoción normal o un trastorno psiquiátrico. Así mismo designa un estado emocional en el que se puede presentar una serie de cambios tanto fisiológicos como reacciones conductuales. Dentro de la sintomatología que puede presentar una crisis de ansiedad son el aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, así como también el aumento de la sudoración (Cruz-Morales *et al.*, 2003; Boyzo *et al.*, 2017).

2.2.1 Etiología de la ansiedad

Investigaciones farmacológicas y bioquímicas han arrojado que los Trastornos de Ansiedad (TA), pueden ser ocasionados como respuesta a terapias farmacológicas como lo es el Trastorno de Pánico, Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) a benzodiazepinas. El interés sobre el conocimiento sobre los mecanismos de ansiedad se vio agilizado debido al descubrimiento del complejo receptor GABA/BZ que influye en el comportamiento de sustancias ansiolíticas y sedantes. Sin embargo, actualmente los mecanismos generadores de ansiedad no se encuentran bien definidos, ya que el estudio de estos implica una diversidad de sistemas de neurotransmisión. Un grupo de investigadores en 1977 mediante técnicas de laboratorio sencillas pusieron en evidencia la inclinación de las benzodiazepinas por determinadas regiones del Sistema Nervioso Central (SNC) dando como resultado la hipótesis de que las benzodiazepinas eran ricas en determinados receptores, (Galletero *et al.*, 1989)

La serotonina y GABA, tienen la posibilidad de tener un doble efecto al actuar con distintos receptores; en pacientes con algún tipo de TA se ha registrado una notable disminución de serotonina 5-HT_{1A} el cual posee un efecto ansiolítico en diferentes estructuras cerebrales que están involucradas con la respuesta ansiosa. Existen neurotransmisores que son relacionados con la moderación a las respuestas de ansiedad como lo es el glutamato, neuroesteroides y opioides; en personas que padecen algún tipo de TA se ha documentado la existencia de una disminución de las reservas de glutamato a nivel hipocampal, así como también se ha registrado una disminución de alopregnanolona, y desregulación en el sistema opioide (Schartzberg *et al.*, 2009).

2.2.2. Clasificación de la ansiedad

Ansiedad aguda o normal

Se destaca por sus episodios poco frecuentes que intervienen de manera ligera o nula en la realización de la vida cotidiana, y su intensidad va desde leve a moderada, es decir que, se trata de un tipo de ansiedad el cual toda la población puede padecer y no representa una amenaza para la salud del individuo.

Ansiedad crónica o patológica

Por lo contrario, a la ansiedad normal, en la patológica se encuentran episodios frecuentes y duraderos, de intensidad muy alta, por lo que la vida cotidiana del individuo se encuentra comprometida, puesto que representa un obstáculo para realizar sus actividades diarias, ya que el sufrimiento que experimenta es duradero (Salaberría *et al.*, 1995). Algunos de los principales trastornos de ansiedad crónicos son las fobias, Trastorno de Pánico y Trastorno de Ansiedad Generalizada (Pelissolo, 2019).

2.2.3. Clasificación de los trastornos de ansiedad

Generalmente los TA producen un exceso de angustia, miedo, que se acompaña de altos niveles de preocupación y tensión ante una situación, (Maina *et al.*, 2016). Actualmente los TA forman parte de las enfermedades más comunes de la población. Según la OMS en el 2015, 264 millones de personas a nivel mundial padecen algún tipo de TA, lo que es equivalente al 3.6% de la población a nivel mundial, siendo mayor el porcentaje en pacientes femeninos con un 4.6%, mientras que en pacientes masculinos solo se presenta en un 2.6%. Dentro de los principales TA se encuentran los siguientes:

- **Fobias:**
 - **Fobia específica:** Se presenta en respuesta ante una situación u objetos específicos temidos y por consecuencia se da una conducta de evitación a estos.
 - **Fobia social:** Presencia de ansiedad como respuesta a situaciones sociales o actuaciones en público, por lo que el paciente tiende a tener comportamientos de evitación.
 - **Trastorno de angustia sin agorafobia:** Crisis de angustia recurrentes y sorpresivas que causan un estado de preocupación permanente al paciente
 - **Trastorno de angustia con agorafobia:** Se caracteriza por la presencia de crisis de angustia y agorafobia, de manera recurrente y sorpresiva.

- **Agorafobia sin historia de trastorno de angustia:** Existe la presencia de agorafobia y síntomas similares a la angustia, sin embargo, en este trastorno no existen antecedentes de crisis de angustia en el individuo (Escobar, 2010).
- **Trastorno de pánico:**
Dentro del cuadro clínico que presenta el paciente que experimenta este trastorno son los recidivantes e inesperados ataques de miedo, que tienen una duración de algunos minutos, acompañado de ansiedad, preocupación excesiva e incluso síntomas físicos como lo es la taquicardia, sudoración, escalofríos, temblores, hormigueo, dolor en el pecho, náuseas, entre otros. De este modo afecta en algunos casos sus actividades cotidianas. Generalmente se presentan ante un peligro irreal, es decir que se interpretan situaciones inofensivas como supuestas situaciones altamente peligrosas (NIMH, 2017).
- **Trastorno por estrés postraumático:**
Se trata de la reexperimentación de eventos traumáticos debido a la hiperactivación y conductas de evitación hacia el trauma.
- **Trastorno de ansiedad generalizada (TAG):**
Tipo de ansiedad crónica, en donde se presenta principalmente una preocupación excesiva, inquietud; el paciente tiende a imaginar situaciones catastróficas, a su vez puede experimentar, taquicardia, insomnio, ataques de pánico, dolor muscular, irritabilidad, falta de concentración, fatiga, tensión motora, (Escobar, 2010).
- **Trastorno de ansiedad no especificado:**
Se caracteriza por la presencia de síntomas de algún TA, sin embargo, no se puede llegar a realizar un diagnóstico concreto, ya que la sintomatología no cumple con los criterios de diagnóstico de los TA.
- **Trastorno inducido por sustancias o medicación:**
Se caracteriza a la presencia de crisis de angustia o ansiedad que experimenta el paciente, los cuales se desarrollan durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de una sustancia o por ingerir fármacos que capaces de producir estos síntomas (Tortella-Feliu, 2014).
- **Trastorno obsesivo compulsivo (TOC):**
Se considera uno de los TA más sobresalientes. Se caracteriza por presentar un cuadro clínico en donde existe la recurrencia de obsesiones que hacen referencia a pensamientos, impulsos e incluso imágenes que se perciben como ajenos, los cuales

son incapaces de controlar por el sujeto y como consecuencia le ocasionan ansiedad. Además, se presenta compulsiones que se presentan como pensamientos o comportamientos recurrentes. De manera general, el TOC involucra una pérdida de control en el paciente relacionado a sus conductas y pensamientos (Vallejo, 2001).

2.2.4. Farmacología

Los fármacos que actúan sobre el SNC fueron de los primeros medicamentos que el hombre primitivo descubrió y que hasta la actualidad son el grupo de fármacos más utilizados, muchos de estos se administran sin prescripción previa para aumentar la sensación de bienestar. Dentro de los fármacos más utilizados para el tratamiento de los TA, se encuentran las benzodiazepinas. (Katzung, *et al.*, 2013).

2.2.5 Fármacos ansiolíticos

Un fármaco ansiolítico es todo aquel medicamento que alivia o suprime la ansiedad, sin necesidad de producir efectos de sedación o sueño. Desde hace mucho tiempo se ha considerado el efecto ansiolítico como el primer paso de una línea de efectos progresivos: ansiolíticos → sedantes → hipnóticos, según lo anterior las dosis crecientes de cualquiera de los componentes ya mencionados pueden producir ansiólisis, sedación, sueño, anestesia, coma y muerte. Ahora bien, dicho fundamento se basaba en los efectos provocados por los fármacos barbitúricos, mepromato y benzodiazepinas. Con los barbitúricos era difícil diferenciar entre el efecto ansiolítico del sedante e hipnótico, sin embargo, con la llegada del mepromato tiene una marcada diferenciación entre ansiólisis y sedación. Finalmente, las benzodiazepinas han sido las sustancias que se han aproximado más a un ansiolítico, puesto que en dosis altas presentan efecto sedante e hipnótico y en dosis bajas efecto ansiolítico, (Flórez, 2001)

2.2.6. Clasificación de los fármacos ansiolíticos

Según Flórez en el 2001, desde el punto de vista funcional se clasifican en:

- a) Fármacos moduladores del receptor GABA_A: Benzodiazepinas
- b) Fármacos agonistas parciales de receptores 5-HT_{1A}: La azaspirodecanodiona busipirona
- c) Fármacos con acción antidepresiva
- d) Otros fármacos: Antihistamínicos, neurolépticos, bloqueantes, β-adrenérgicos, anticonvulsivos

Sternbarch en 1981 clasificó a los ansiolíticos en cinco distintos grupos, los cuales se exponen a continuación.

- **Barbitúricos:**

Desde hace mucho tiempo han sido utilizados como sedantes, sin embargo, su uso se ha remplazado por otros fármacos, ya que presentan una relación ansiólisis o sedación más favorable. Así mismo poseen propiedades ansiolíticas que han sido aprovechados en algunas ocasiones, en cambio su uso como ansiolítico es casi nulo, debido a que fueron remplazados por las benzodiazepinas. A excepción del fenobarbital, los barbitúricos se excretan en menor cantidad, sin presentar cambios. Las principales vías metabólicas implican oxidación mediante enzimas hepáticas para así poder formar alcoholes, ácidos y cetonas que en la orina se presentan como glucurónidos conjugados. La semivida de eliminación del fenobarbital es de cuatro a cinco días, mientras que de secobarbital y pentobarbital la eliminación es de 18 a 48 h, (Katzung, *et al.*, 2013).

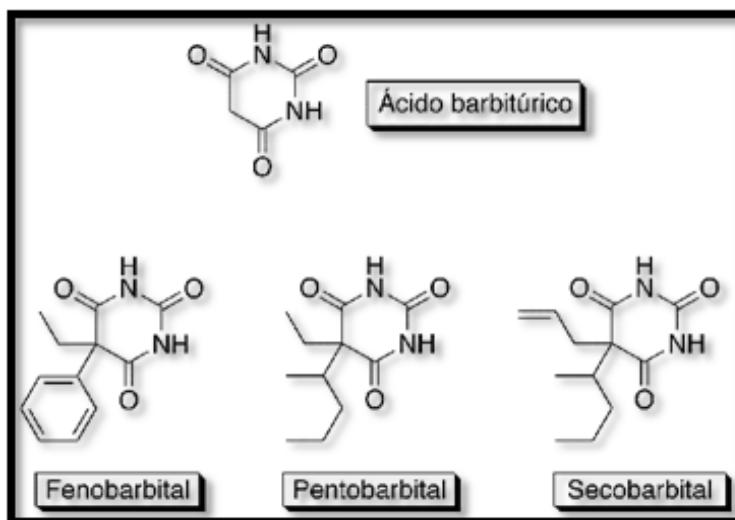


Figura 1. Estructura química de algunos barbitúricos

- **Propanodiolos:**

Dentro de esta clasificación el fármaco que destaca es el Meprobamato, el cual fue sintetizado en 1951. Marcó un avance en el ámbito farmacológico, debido a que posee un gran efecto ansiolítico específico, pese a lo anterior, estos fueron remplazados por los barbitúricos.

- **Compuestos químicamente heterogéneos**

En esta clasificación se encuentra la Benacticina, se trata de un agente anticolinérgico central, así como también dentro de este grupo podemos encontrar la Hidroxizina

que es derivada de la Piperectina, y a la Clormezanona que posee principalmente propiedades relajantes musculares. Estos compuestos en su mayoría de los casos no son ansiolíticos de elección.

- **1,4- Benzodiazepinas**

Las benzodiazepinas poseen químicamente tres principales características que son de gran importancia para su actividad biológica; las cuales son un anillo benzodiazepínico con nitrógenos en la posición 1 y 4, un radical en la posición 7 (generalmente se trata de un cloro) y un grupo fenilo en la posición 5. La primera benzodiazepina sintetizada fue clordiazepóxido, ésta se sintetizó entre 1955 y 1956, y posteriormente se comercializó en 1960 con el nombre de Librium.

- **1,5-Benzodiazepinas**

Este grupo de benzodiazepinas han sido introducidas recientemente y es el clobazam el fármaco que ha tenido un uso clínico.

2.3 Depresión.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2023) la depresión es un trastorno mental que ataca por lo menos a 300 millones de personas en el mundo y se caracteriza por presentar tristeza persistente, además de una falta de interés o placer en actividades que anteriormente para el paciente resultaban ser gratificantes y placenteras. El paciente generalmente se encuentra consiente de su estado de ánimo, además de que se siente abatido por su sufrimiento, (García, 2012). La depresión se asocia con la discapacidad, disminución de la calidad de vida, además de que es causante de diversas enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos y neuropsiquiátricos; así mismo es clasificada como un importante problema de salud pública en todo el mundo, (Yankelevitch-Yahav, 2015). Este padecimiento tiende a ser más frecuente en personas que padecen enfermedades somáticas crónicas o graves, y es más habitual en mujeres que en hombres, además de que esta enfermedad desencadena diversas sintomatologías.

Dentro de los signos y síntomas clínicos que puede presentar una persona que padece de depresión son:

- **Alteraciones emocionales:** en las cuales encontramos tristeza patológica o crónica, angustia e irritabilidad.
- **Alteración del pensamiento:** fallas de concentración y memoria, desinterés, desesperanza, pensamientos suicidas, entre otros

- **Alteraciones somáticas:** insomnio, hipersomnio, anorexia, hiperfagia, disminución o aumento del peso corporal y fatiga
- Alteraciones de la conducta: llanto, agitación, lentificación, aislamiento.

2.3.1 Etiología de la depresión

Dentro de la depresión mayor podemos encontrar que su etiología hasta la fecha resulta compleja de estudiar, sin embargo, principalmente deriva de tres factores importantes como lo son factores genéticos, biológicos y psicosociales, además de que resulta como consecuencia ante el desequilibrio químico entre la serotonina, noradrenalina y dopamina encefálicas.

Dentro de los factores biológicos se han reportado alteraciones en diversos elementos que participan dentro de esta etiología como lo son neurotransmisores, citoquinas y hormonas, de igual manera se han reportado modificaciones en diversos sistemas del organismo como por ejemplo en el sistema inmunológico, endocrino y principalmente en el sistema nervioso. Se ha documentado que las personas que padecen depresión presentan una reducción de monoaminas biógenas (grupo de neurotransmisores) como serotonina, dopamina, debido a la inhibición de la captación del neurotransmisor por medio de las vesículas sinápticas en la célula presináptica. Así mismo la depresión también es asociada con alteraciones hipotalámicas en donde se presenta una secreción en exceso de corticotropina (ACTH) en la hipófisis, y de este modo induce el aumento de la secreción de cortisol por la glándula suprarrenal. Por lo que el aumento de la secreción de cortisol tiene como resultado final la hipersecreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) dentro del hipotálamo, los niveles de CRH están correlacionados con la depresión, es decir, pues la liberación de esta sustancia química es estimulada por la noradrenalina y acetilcolina (Montes, 2004; Fava *et al*, 2017).

2.3.2. Trastornos de depresión

Los trastornos depresivos se encuentran catalogados dentro de los trastornos afectivos, los cuales se clasifican principalmente en tres grupos:

- **Trastorno depresivo mayor:** También llamado como depresión unipolar, es caracterizado por presentar uno o más episodios depresivos sin antecedentes de episodios maníacos, mixtos o hipomaniacos. La sintomatología de este trastorno debe durar al menos dos semanas, entre los síntomas que presenta dicho padecimiento son estado de ánimo decaído casi la mayor parte del día y casi todos los días, además de que el interés y el placer en casi todas las actividades que realiza

el sujeto aminoran notoriamente, se presenta alteración tanto el peso y en el ciclo del sueño, fatiga y pérdida de energía, sentimientos de culpa, falta de valor, ansiedad, entre otros, (Montes, 2004).

- **Trastorno distímico o trastorno depresivo persistente:** Este trastorno se trata de una clasificación de depresión leve crónica, se caracteriza por tener un constante humor alterado, sin embargo, no existe algún registro de pacientes que presenten sintomatología de algún trastorno depresivo mayor, (Fernández-Argüelles, 2011).
- **Trastorno depresivo no especificado:** estos son clasificados principalmente por su etiología como lo es el trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo a otra enfermedad, trastorno depresivo inducido por otras sustancias o fármacos, entre otros. Se les llama de este modo debido a que no cumplen completamente con toda la sintomatología establecida para cada clasificación de los trastornos depresivos, pero que aun así son causantes del deterioro de del funcionamiento además de ser los causantes de diversos malestares físicos y clínicos, (Manual MSD, 2023). Entre los que destacan como:
 - **Depresión breve recurrente:** Se caracteriza por tener un recurrente estado de ánimo deprimido, y por lo menos cuatro síntomas de depresión durante 2 a 13 días cuando menos una vez al mes, presentándose mínimo durante doce meses consecutivos en un sujeto sin antecedentes de haber cumplido criterios para algún trastorno depresivo.
 - **Episodio depresivo de corta duración:** Se presenta entre 4 a 13 días, el individuo presenta afecto deprimido y al menos cuatro síntomas de un trastorno deprimido mayor asociados a malestares clínicamente significativos, el cual se presenta de manera constante por más de cuatro días y menos de catorce.
 - **Episodio depresivo con síntomas insuficientes:** Además de manifestar un ánimo decaído y afecto deprimido en el paciente, también ocasiona por lo menos cuatro síntomas de un trastorno depresivo mayor, que están asociados a un malestar clínicamente significativo, o deterioro que se mantiene constante por lo menos dos semanas, en un individuo en donde nunca ha presentado todos los criterios para algún otro tipo de trastorno depresivo mayor.

2.3.3. Farmacología

Los tratamientos farmacológicos para los distintos trastornos depresivos inician en 1957 con la iproniácida un fármaco de origen antituberculoso y al mismo tiempo Kuhn introduce la Imipramina, un fármaco que hasta la fecha es considerado uno de los principales medicamentos antidepresivos utilizados para el tratamiento de estas enfermedades mentales. Actualmente los antidepresivos se caracterizan por poseer un efecto serotoninérgico o catecolaminérgico, ya sea a nivel presináptico, o actuando como agonistas o antagonistas de los receptores postsinápticos. Dentro de la gran mayoría de estos fármacos poseen no solo un uso clínico para el tratamiento de la depresión, si no también poseen diversas propiedades farmacológicas capaces de tratar otras enfermedades tales como algunos trastornos de ansiedad, trastornos alimenticios, migraña, entre otros, (Heerlein, 2002).

2.3.4. Fármacos antidepresivos

Los fármacos antidepresivos son aquellos medicamentos que ayudan a aliviar la sintomatología que se describe con anterioridad. Fueron descubiertas en 1950 y han sido utilizados desde ese entonces como tratamiento para este padecimiento. Se caracterizan principalmente por aumentar el número de neurotransmisores en el SNC mediante sus mecanismos de acción, (Bened *et al.*, 2005; González *et al.*, 2006)

Para su tratamiento, generalmente depende del tipo de depresión del que se trata, si se presenta una depresión, por ejemplo:

Depresión leve: comúnmente se utiliza como primer y principal recurso la atención psicoterapéutica, en donde el especialista debe tratar con el paciente psicoeducación, reconocimiento y resolución de problemas y consejería de apoyo

Depresión moderada: se utilizan tratamientos farmacológicos y la hospitalización del paciente (en caso de ser requerido), para atender este padecimiento.

Depresión grave: para esta depresión se utilizan simultáneamente la psicoterapia y los fármacos antidepresivos (Ministerio de salud, 2013)

2.3.5. Clasificación de los fármacos antidepresivos

La manera más factible de clasificar a este grupo de fármacos es, antidepresivos de la primera generación que incluye a los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los antidepresivos de la segunda generación que abarca a los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) y diversas variantes.

Antidepresivos Tricíclicos (ADT):

Los Antidepresivos Tricíclicos (TCA) fueron la clase predominante de antidepresivos dentro de la década de 1980, hasta la introducción de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS), se consideran antidepresivos de la primera generación, son medicamentos utilizados no sólo para el tratamiento de los trastornos de depresión, sino también para una gran variedad de padecimientos como lo es el dolor neuropático, migraña, Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDH) entre otros. Dentro de su estructura química de estos compuestos, podemos encontrar que contienen por lo menos tres anillos. Dentro de este grupo farmacológico predominan medicamentos como Imipramina (IMI), desipramina, amitriptilina, nortripilina, doxepina, trimipramina, protriptilina y clomipramina, la cual la Imipramina fue el primer ADT utilizado para el tratamiento de los trastornos depresivos en 1950 y a raíz de ello este grupo de fármacos fue la principal terapia farmacológica para tratar la depresión. Por lo menos la IMI fue desarrollada en primera instancia y como objetivo principal para el tratamiento hipnótico de pacientes psicóticos y fue por casualidad que se encontró su efecto antidepresivo, (Arancibia *et al.*, 2023; Hoffman *et al.*, 2015; Katzung, *et al.*, 2013).

Los ADT se pueden clasificar de la siguiente manera: en aminas terciarias y en aminas secundarias, dependiendo de la presencia del grupo metilo en la cadena lateral de la propilamina.

Los ADT generalmente inhiben la recaptación presináptica de norepinefrina y serotonina, de este modo logran aumentar la cantidad de dichos neurotransmisores en los receptores del SNC; dentro de las aminas terciarias, especialmente la clomipramina es la principal inhibidora de la captación de serotonina, mientras que en las aminas secundarias son las principales inhibidoras de la recaptación de la norepinefrina, el uso de los TCA dentro de la clínica ha disminuido, sin embargo siguen reportando gran eficacia, así mismo se presentan grandes efectos colaterales en el paciente, lo cual es causante de la disminución de su uso (Flórez *et al.*, 2005; Hoffman *et al.*, 2015).

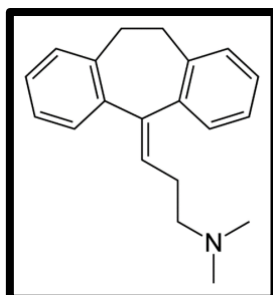


Figura 2. Estructura química de un antidepresivo tricíclico

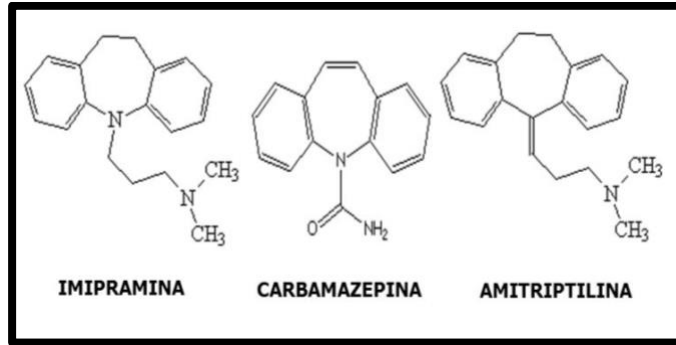


Figura 3. Estructura química de algunos antidepresivos tricíclicos.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS):

Son un grupo de fármacos químicamente heterogéneos, pertenecientes a los antidepresivos de segunda generación. Su introducción a la clínica es reciente, sin embargo, su uso ha sido muy extendido a lo largo de su aparición cuya funcionalidad principal es inhibir selectivamente la recaptación de serotonina y su afinidad por los receptores aminérgicos es baja; dentro de este grupo de fármacos podemos encontrar a citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y vilazodona.

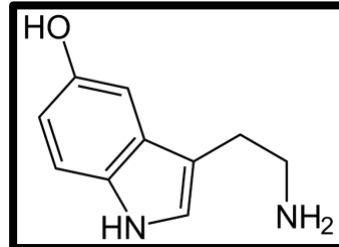


Figura 4. Estructura química de un ISRS

Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina y Noradrenalina (ISRSN):

Son grupos de antidepresivos que no solo se usan en el tratamiento de trastornos depresivos, si no también, para tratar otros padecimientos como lo son los Trastornos de Ansiedad Generalizada (TAG). Tienen similitud con el grupo de los ISRS, sin embargo, difieren en los efectos colaterales que presenta el paciente, esto debido a la manera en la que afectan a otros receptores; dentro de este grupo se encuentra la venlafaxina y duloxetina. Los efectos que provoca la venlafaxina *in vivo*, es similar a la IMI, sin embargo, la venlafaxina posee efectos colaterales escasos (Flórez *et al.*, 2005; Kamenetzky, *et al.*, 2006).

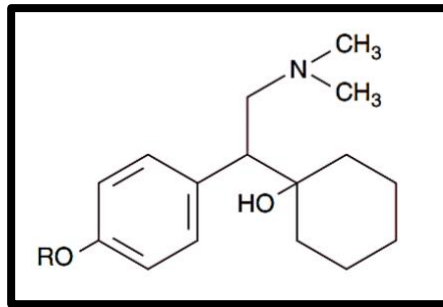


Figura 5. Estructura química de los ISRSN

2.3.5 Mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos

Todos los antidepresivos incrementan la neurotransmisión de monoaminas por varios mecanismos de acción en los que destacan la inhibición de la actividad de las moléculas transportadoras de serotonina (SERT) y noradrenalina (NET) o ambos transportadores de monoaminas dentro de la membrana presináptica de las correspondientes membranas cerebrales.

Dentro de la literatura científica se ha reportado que, pese a que la respuesta y acción bioquímica de los antidepresivos son inmediatos, el efecto antidepresivo en el paciente puede tardar en responder entre dos a tres semanas después de haber iniciado un tratamiento farmacológico ante este trastorno (Flórez *et al.*, 2005; Kamenetzky, *et al.*, 2006).

Antidepresivos tricíclicos:

Bloquean la captación por terminación presináptica de serotonina (5-HT) y de noradrenalina desde la hendidura sináptica, así mismo, poseen una gran afinidad por los ciertos receptores. Bloquean receptores muscarínicos e histaminérgicos.

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS):

Dentro de su mecanismo de acción de este grupo, podemos encontrar que actúan con una gran especificidad, de manera que ejercen una inhibición potente de la recaptación mediante las terminaciones nerviosas de la serotonina en la hendidura sináptica, mientras que solo presenta efectos mínimos en la recaptación de la noradrenalina.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina noradrenalina (IRSN):

Potencian la actividad neurotransmisora en el SNC, bloquean al transportador que se encarga de recaptar la norepinefrina y serotonina.

Inhibidores de la IMAO:

Bloquean principalmente IMAO_A y IMAO_B, enzimas neuronales que metabolizan las monoaminas. La inhibición de la MAO_A se ha relacionado con el efecto antidepresivo.

Antidepresivos atípicos:

Hablando específicamente del mecanismo de los fármacos pertenecientes a estos grupos encontramos que dentro del mecanismo de acción de la reboxetina encontramos que es un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina y la mirtazapina posee una propiedad que bloquea los receptores adrenérgicos, lo que tiene la capacidad de aumentar la cantidad presente de noradrenalina en la hendidura sináptica, (Dawson *et al.*, 2003)

Tabla 1. Principales antidepresivos y su mecanismo de acción (Dawson *et al.*, 2003)

Clase de antidepresivo	Ejemplos	Mecanismo de acción
Antidepresivos tricíclicos (ADT)	Lofepramina Imipramina Amitriptilina	Bloqueo inespecífico de la captación de monoaminas
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Bloqueo selectivo de la recaptación de 5-HT
Inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina	Bloqueo selectivo de la captación de 5-HT y noradrenalina
Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (IMAO)	Fenelzina Tranilcipromina	Bloqueo irreversible no competitivo y no selectivo de la MAO _A y MAO _B
Inhibidores reversibles de la MAOA (IRMA)	Moclobemida	Inhibición reversible y selectiva de la MAO _A
Atípicos	Reboxetina Mirtazapina	Actúan por varios mecanismos que no se conocen a detalle

5-HT, 5-hidroxitriptamina; MAO, monoaminoxidasa

2.3.6. Efectos colaterales de los fármacos antidepresivos

Dentro de los síntomas secundarios de los fármacos antidepresivos nos encontramos una gran variedad de estos, por lo que se pueden clasificar los efectos de manera general dentro de los cuales se pueden presentar alteraciones en el apetito (aumento o disminución), mareos y somnolencia, (García-Herrera *et al.*, 2013). Así mismo podemos encontrar efectos colaterales de acuerdo con la clasificación de los antidepresivos:

Antidepresivos tricíclicos:

Sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, hipotensión postural, riesgo de arritmias, sedación y aumento de peso.

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS):

Alteraciones gastrointestinales que causan el abandono al tratamiento farmacológico, nerviosismo y/o agitación alteraciones del sueño, náuseas, diarreas, insomnio, ansiedad y en algunos casos se ha reportado alteraciones sexuales.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina noradrenalina (IRSN):

Son similares a los efectos adversos de los ISRS, sin embargo, dentro de este grupo dichos efectos se presentan de manera escasa.

Inhibidores de la MAO:

Pueden ser causantes del aumento de la presión arterial, sedación o excitación conductual, debido a la excitación del SNC puede provocar temblor corporal, hipotensión postural y muscarínica causante de la sequedad de boca y visión borrosa, (Dawson *et al.*, 2013; Romero *et al.*, 2005).

2.4 Epilepsia

Le epilepsia es una enfermedad crónica definida por un conjunto de trastornos crónicos neurológicos, que acorta la vida y está asociado a varios tipos ataques convulsivantes y no convulsivantes recurrentes; los cuales son episodios repentinos y transitorios de descargas que son anormales y sincrónicas de un grupo de células del SNC. (Ramos-Morales *et al.*, 2012). Se trata de una alteración del SNC caracterizada por el incremento y sincronización de la actividad neuronal, se caracteriza por presentar crisis recurrentes y espontaneas, así mismo, posee cambios electroencefalográficos. Se trata de uno de los trastorno más graves y comunes dentro de la población. Aproximadamente 50 millones de personas en el mundo, padecen de epilepsia y por lo menos el 5 % de la población general, experimenta por lo menos una convulsión durante su vida. Estas crisis epilépticas afectan de manera marcada a la calidad de vida del paciente, debido a que esta se vuelve deficiente debido a los cambios que se presentan en las funciones motoras, percepción sensorial y comportamiento del individuo (López-Meraz *et al.*, 2009; Rapacz *et al.*, 2017; Wahab *et al.*, 2009).

Las crisis epilépticas son aquellas descargas neuronales anormales en el cerebro, decir, son alteraciones motoras y/o sensoriales recurrentes resultantes de una actividad excesiva de las neuronas; y se dividen en dos tipos: en crisis parciales y generalizadas.

Las crisis parciales son en donde los primeros signos clínicos tienen una activación inicial de un sistema de neuronas que se encuentra limitado a una parte del hemisferio cerebral; y que a la vez se dividen en crisis parciales simples que se caracteriza porque no existe alteración de nivel de conciencia.

Por otro lado, las crisis generalizadas se caracterizan por tener signos clínicos indicativos de la afección de ambos hemisferios cerebrales, inicialmente existe la alteración de la conciencia y manifestaciones motoras bilaterales, (Castillo *et al.*, 2021; López-Meraz *et al.*, 2009).

2.4.1. Etiología de la epilepsia

Este padecimiento se puede generar a raíz de consecuencias neurobiológicas, genética, metabólica, infecciosa, inmunitaria cognitivas, psicológicas, sociales e incluso desconocida; así mismo también se asocia la incidencia y prevalencia, a factores como la edad, sexo, zona geográfica de residencia e incluso el nivel socioeconómico del paciente.

Ahora bien, La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), clasifica a la etiología de esta enfermedad en tres tipos: epilepsia idiopática o primaria, epilepsia sintomática o secundaria y epilepsia criptogénica; en donde la más frecuente es la segunda.

Por definición la epilepsia idiopática o primaria se trata de aquella epilepsia la cual se caracteriza por tener un patrón electro clínico muy bien marcado y definido, como lo son las edades de aparición definidas y establecidas, la respuesta al tratamiento anticonvulsivo es favorable y el pronóstico es favorable, además de que las crisis están controladas y se sospecha del componente hereditario. Si embargo, su etiología se desconoce, es por lo que se le atribuye al factor hereditario.

Las principales causas de la epilepsia sintomática o secundaria son principalmente debido a diversas causas que ocasionan alteraciones que perjudican directamente al SNC, y éstas alteraciones se pueden rectificar con ayuda de imágenes clínicas y pruebas de laboratorio. Las causas generalmente son conocidas las cuales pueden ser hipoxia-isquemia, infecciones, traumatismos, malformaciones congénitas, alteraciones innatas del metabolismo, intoxicaciones, entre otras.

Para la epilepsia criptogénica es característica por tener pacientes los cuales no presentan antecedentes genéticos para la enfermedad, se trata de trastornos de causa desconocida además de que su sintomatología no cumple con los puntos prescritos anteriores de otras etiologías de epilepsia, su origen se desconoce, y no tiene las características electro clínicas bien definidas (Castillo *et al.*, 2021; López-Meraz *et al.*, 2009).

2.4.2. Clasificación de las crisis convulsivas

Crisis convulsivas o convulsiones: Presentan movimientos anormales y poco comunes tanto en el cuerpo, así como también en las extremidades del paciente, las convulsiones a su vez se subdividen en tónicas, clónicas y tónico-clónicas.

Las crisis o convulsiones clónicas son contracciones musculares que se presentan de manera brusca, masivas y bilaterales. Las convulsiones tónicas o también conocidas como extensión tónica son características por la contracción y flexión sostenida de las extremidades anteriores y posteriores. Para las crisis tónico-clónicas se presenta la sintomatología de ambos tipos de convulsiones escritos previamente.

Crisis no convulsivas: Se caracteriza por presentar una alteración parcial o total de la capacidad de respuesta, así mismo la pérdida del tono postural, y pueden presentar crisis de ausencia, mioclónicas y atónicas. Las primeras se destacan por presentar lapsos de inconsciencia, las crisis mioclónicas presentan contracciones musculares bruscas y leves, mientras que en las crisis atónicas se manifiesta la pérdida del tono postural y existe la posibilidad de que produzca la caída del paciente al suelo (López-Meraz *et al.*, 2009).

2.4.3. Clasificación de la epilepsia.

La ILAE (2017) presenta la siguiente clasificación de la epilepsia de la siguiente manera:

Epilepsia primaria o idiopática generalizada: Producen la pérdida de conciencia, la descarga se presenta de manera bilateral y simétrica para ambos hemisferios cerebrales y existen síntomas motores que afectan a las extremidades del cuerpo del paciente. Se divide en tónico-clónicas y en ausencias las cuales son capaces de provocar que el sujeto pierda la conciencia, otras clasificaciones de este tipo de epilepsia como mioclónicas o atónicas generalmente no suelen ocasionar la pérdida de la conciencia.

Epilepsia focal: También son conocidas como locales o parciales. Se caracterizan debido a que no existe la pérdida de conciencia o en caso de presentarse la pérdida de esta es de manera incompleta, y la descarga se origina en un área delimitada de la corteza cerebral. De manera general el paciente presenta sintomatología y signos muy variados como motores, sensitivos, sensoriales, psíquicos y vegetativos.

Epilepsia generalizada y focal (combinada): Es aquella epilepsia en donde el paciente experimenta tanto crisis de epilepsia tanto generalizadas como focales.

Epilepsia desconocida: Esta epilepsia se caracteriza porque el paciente presenta diversa sintomatología de epilepsia, sin embargo, el médico no puede diagnosticar ni clasificarla ni en epilepsia generalizada, focal o combinada, debido a la escasa información y la sintomatología no encaja en ninguna de estas.

2.4.4. Farmacología

Durante miles de años el tratamiento de los trastornos epilépticos se ha usado una gran variedad de terapias a base de hierbas y productos botánicos. La historia del descubrimiento

de esta gama de fármacos hasta la actualidad sigue siendo parte de una incógnita. Los fármacos anticonvulsivos se caracterizan por tener un enfoque tanto racional, como específico para su desarrollo; así como también poseen por objetivo principal el control de las convulsiones de dicha terapia farmacológica, dejando de lado la seguridad y tolerancia del paciente hacia el fármaco.

En 1857 Charles Locock usó el bromuro de potasio para el tratamiento de la epilepsia, y a raíz de este antecedente, tras varias investigaciones científicas a mediados del siglo XIX se reportó e informó que distintas sales orgánicas de bromuro producen efecto sedante; por lo que se aceptó el uso de este en la clínica; sin embargo, años más tarde se observó que el bromuro de potasio causaba impotencia, así que Charles Locock comenzó a emplearlo para tratar las convulsiones catameniales, lo cual tiempo después se convertiría en una terapia farmacológica para la epilepsia, lo que llevo a más médicos administrar este tratamiento farmacológico a pacientes que padecían convulsiones no controladas por alguna otra terapia. La eficacia de este compuesto resulto ser muy favorable a tal grado de sustituir otras terapias no farmacológicas para la epilepsia (Löscher, 2017).

El tratamiento farmacológico para la epilepsia se orienta principalmente a prevenir las crisis convulsivas, sin interferir con la función cerebral normal o producir algunos efectos que no son deseables y que afecten a la calidad de vida del paciente (Ramos-Morales *et al*, 2012). Además, es importante destacar la incorporación del fernobarbital en 1912 por Hauptmann en 1937, Merrit y Putnam sentaron las bases farmacológicas de la actividad de la fenitoína mediante la experimentación animal. Tiempo después

2.4.5. Fármacos anticonvulsivantes

La epilepsia es una enfermedad que carece de una cura, sin embargo, existen medicamentos encargados de inhibir los mecanismos bioquímicos que son causantes de la sintomatología de este desorden cerebral, dichos fármacos se denominan fármacos anticonvulsivos (Ramos-Morales *et al*, 2012). Durante las últimas décadas se han introducido a la clínica más de 15 fármacos anticonvulsivos, clasificados dentro de la tercera generación de medicamentos, los cuales han fungido como tratamiento alternativo de muchos tipos de convulsiones.

Los anticonvulsivos no solo se utilizan para tratar los trastornos epilépticos, sino también para atender una alta gama de padecimientos tales como migraña, cefalea, dolor neuropático, fibromialgia y trastorno bipolar, también se ha reportado su eficacia en el tratamiento de temblor esencial, miotonía, distonía, ansiedad, esquizofrenia, síndrome de piernas inquietas, fobia social, síndrome de estrés postraumático, entre otros. El principal objetivo de este

grupo de fármacos, es evitar la propagación de las descargas paroxísticas del foco al resto del cerebro y así evitar las crisis, sin embargo se trata de un tratamiento sintomático y no previenen el desarrollo de la epilepsia; sin embargo su objetivo principal, es suprimir y mejorar las crisis con los mínimos efectos colaterales, de este modo la calidad de vida del paciente puede mejorar, así mismo su integración social previniendo las alteraciones psiquiátricas asociadas a la epilepsia. (Flórez *et al.*, 2005).

2.4.6. Clasificación de los fármacos anticonvulsivos

Según Flórez (2005), clasifica a los fármacos anticonvulsivos por orden histórico de la siguiente manera:

- Primera generación: etosuximida, fenitoína, fenobarbital y primidona
- Segunda generación: Ácido valproico, benzodiazepinas y carbamazepina
- Tercera generación: Acetato de eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, lamatrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, retigabina, tiagabina, topiramato
- Uso restringido: Corticoides, estiripentol, rufinamida y vigabatrina.

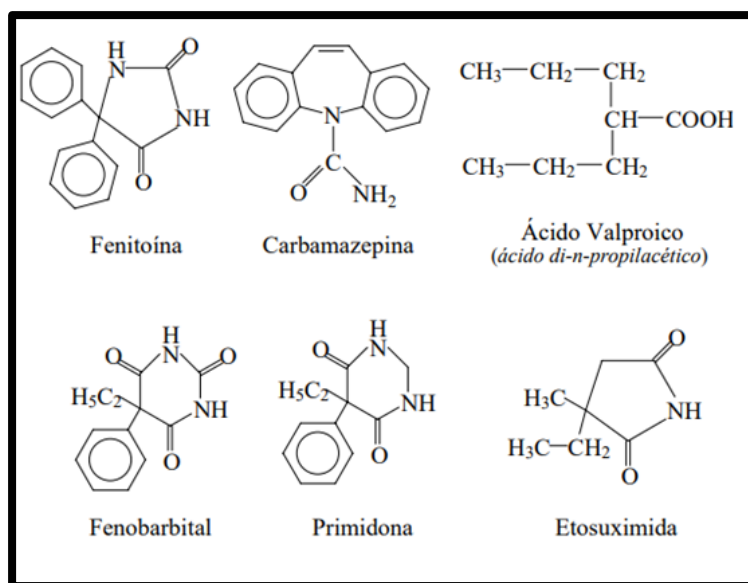


Figura 6. Estructura química de los principales fármacos anticonvulsivos más utilizados

2.4.7. Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivos

Según su clasificación histórica el mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivos es el siguiente:

- **Primera generación**

Fenitoína: Fármaco anticonvulsivo no sedante más antiguo, conocido por mucho tiempo como difenilhidantoína. Bloquea principalmente los canales de sodio dependientes de voltaje en estado inactivo, inhibiendo la propagación de descargas del foco epileptico.

Fenobarbital y primidona: La primidona es secretada por el organismo a fenobarbital y a fenialetilmalonamida. Su mecanismo de acción es similar al de la fenitoína. Aumenta el flujo de canales de iones cloro en el canal GABA_A.

- **Segunda generación**

Ácido valproico: No actúa sobre algún receptor farmacológico, sino sobre tres enzimas: inhibe las enzimas GABA-transaminasa y semialdehído, estimula enzima glutamato deshidrogenasa. Produce un aumento del neurotransmisor inhibitorio GABA.

Carbamazepina: Bloquea la frecuencia y el voltaje que es dependiente del canal de sodio inactivado. Inhibe la propagación del foco epiléptico.

Benzodiazepinas: En el tratamiento de la epilepsia se ha utilizado fármacos pertenecientes a este grupo como lo es el diazepam, clonazepam y midazolam, aunque bien, actualmente el último es el que predomina en el tratamiento de la epilepsia crónica.

- **Tercera generación**

Gabapentina y pregabalina: Antiepileptico derivado del neurotransmisor GABA; eficaz ante las crisis parciales. El mecanismo de acción no está del todo esclarecido, pero se tiene la teoría de que se une a receptores no GABA-érgicos específicos en neuronas del hipocampo hiperpolarizando el potencial de membrana.

Tiagabina: Derivado del ácido nipecótico se diseñó como un inhibidor de la captación del GABA en neuronas y células glía.

Topiramato: Antagoniza las descargas repetitivas de neuronas de la medula espinal en cultivo. Sus efectos pueden surgir a raíz de la acción primaria sobre las cinasas, alterando la fosforilación de los conductos iónicos con brecha de voltaje y ligando, (Bustamante, 2003; Katzung, *et al.*, 2013).

2.4.8. Efectos adversos

Según Flórez (2001), los principales efectos colaterales de los fármacos anticonvulsivos que destacan según su clasificación se han reportado de la siguiente manera:

- **Primera generación**

Fenitoína: Presentan nistagmo sin diplopía, disartria, visión borrosa, diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia y alteraciones mentales.

Fenobarbital y primidona: Causantes de somnolencia, que bien puede desaparecer con el tiempo, torpeza, sedación, incapacidad para concentrarse y alteraciones cognitivas.

- **Segunda generación**

Ácido valproico: Puede producir alteraciones gastrointestinales, por lo que se recomienda administrarse de forma gradual, puede ocasionar trastornos digestivos como dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y estreñimiento, así como también provoca aumento de peso, alopecia, temblor, agitación e incluso sedación.

Carbamazepina: Provoca mareos, ataxia, diplopía, somnolencia, náuseas, vómitos y astenia.

Benzodiazepinas: Las reacciones adversas más frecuentes que presentan los pacientes ante este tratamiento son somnolencia, cansancio, incoordinación muscular, hipotonía, ataxia, disartria y alteraciones cognitivas.

- **Tercera generación**

Gabapentina y pregabalina: Ocasionan somnolencia, temblor, diplopía y fatiga. A dosificación alta afecta directamente al SNC provocando ataxia, nistagmo, cefalea, temblor, diplopía e irritabilidad. En el aparato gastrointestinal provoca náuseas, vómitos, aumento de peso y dispepsia.

Tiagabina: Puede ocasionar mareo, temblor, dificultad para concentrarse, nerviosismo y dolor abdominal, somnolencia, astenia y cefaleas. Los efectos colaterales son más frecuentes al inicio del tratamiento.

Topiramato: Fatiga, somnolencia, náuseas, anorexia, pérdida de peso, parestesias, alteración en la concentración, confusión, cefaleas, ataxia, nerviosismo trastornos del habla, estos efectos se observan principalmente en los primeros meses en la que se comienza el tratamiento.

2.5. Benzodiazepinas (BZD)

Las benzodiazepinas (BZD) fueron descubiertas por Leo Sternback en 1930, y fue hasta 1957 que se introdujeron en el mercado farmacológico por medio del clordiazepóxido, la cual fue la primera benzodiazepina sintetizada. Y en 1963 se introdujo el diazepam.

El núcleo de las BZD es un anillo benzodiazepínico. La mayoría de BZD posee los N del anillo benzodiazepínico en la posición 1 y 4, sin embargo, algunas BZD se encuentra en la posición 1 y 5, como es el caso del clobazam. Absolutamente todas las BZD presentan un radical en la posición 7, el cual generalmente es Cl⁻ en el caso de diazepam, flurazepam,

oxazepam, entre otros, o bien puede presentarse NO₂ en el caso de nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam. Así mismo en la posición 1 puede poseer un radical metilo, en la posición 2 frecuentemente se encuentra un grupo carbonilo, y del mismo modo pueden estar hidroxiladas en la posición 3. Actualmente estas contribuyen al grupo de fármacos más utilizados para el tratamiento de la ansiedad, se usan más de 15 tipos de BZD para el tratamiento de una amplia gama de malestares psicológicos y físicos, debido a sus menores efectos secundarios y su menor riesgo de generar dependencia a comparación de los barbitúricos que antiguamente se utilizaban como fármaco sedante-hipnótico, sin embargo, estos fueron sustituidos por las BZD, es por ello por lo que, actualmente el uso de los barbitúricos en pacientes con ansiedad es mucho menor o casi nulo debido a que las benzodiacepinas demostraron un margen de seguridad y eficacia mucho mayor para el paciente, (Rosas-Gutiérrez, *et al.*, 2013; Flórez, 2001).

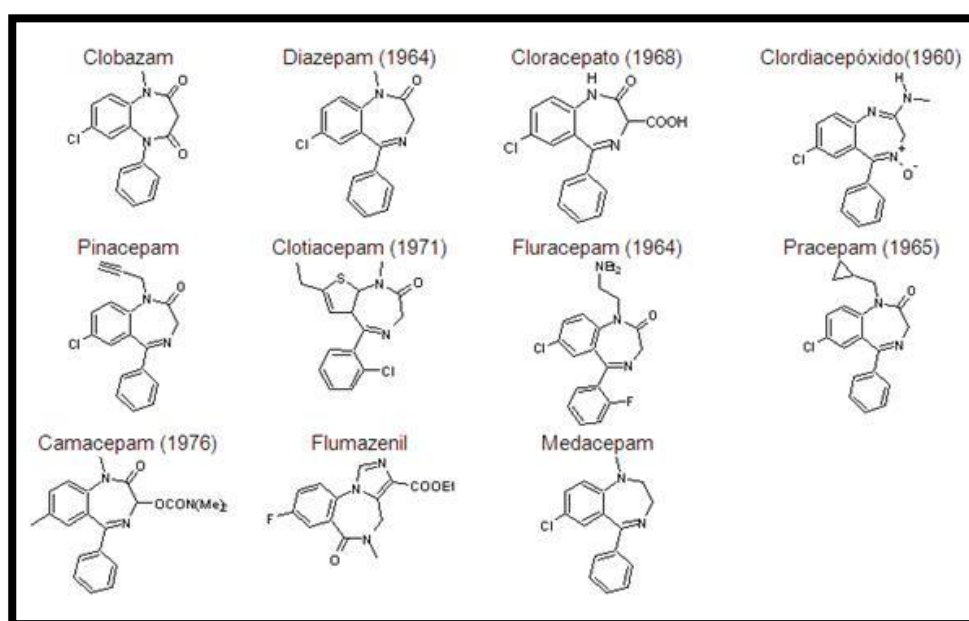


Figura 7. Estructura química de algunas benzodiacepinas

A pesar del incrementado enfoque que se les ha dado a las BZD en el uso como antidepresivo, éstas siguen permaneciendo como los principales ansiolíticos en farmacoterapia gracias a su eficacia, su inicio inmediato de sus acciones terapéuticas y perfil favorable de efectos colaterales. Algunos fármacos más utilizados pertenecientes a este grupo usadas como ansiolíticos son alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepate, diazepam, lorazepam, medazepam, nordazepam, oxazepam y el prazepam. Es

importante destacar las propiedades del clonazepam, que debido a su perfil tan eficaz tanto en el tratamiento de TP y TAG, así como también el uso convencional que se le ha conferido como anticonvulsivo, sus propiedades hipnóticas, miorrelajantes y amnésicas le han conferido un perfil de efectos secundarios mejor tolerados cuando se le da un uso ansiolítico o anticonvulsivo (Vantour, *et al.*, 2010). De igual manera el diazepam es el medicamento de las BZD más prescrito para tratar los TA y otros trastornos, su inicio de acción se da entre los 45 a 60 minutos después de la ingestión por vía oral, es por ello por lo que no se recomienda el uso en tratamientos cortos, (Rodríguez, 2016).

Del mismo modo podemos encontrar diversos efectos farmacológicos para el uso de las benzodiazepinas para el tratamiento de diversos padecimientos tales como:

- a) **Acción ansiolítica:** En pacientes con ansiedad alivian la tensión subjetiva y los síntomas objetivos como sudor, taquicardia, molestias digestivas, entre otros, la acción de estas puede manifestarse ya sea de manera curativa o profiláctica.
- b) **Acción sedante-hipnótica**
- c) **Acción miorrelajante:** La acción miorrelajante se ejerce sobre el SNC, en cuatro distintos niveles 1) en la medula espinal, donde facilita fenómenos de inhibición presináptica; 2) en la formación reticular activadora descendente del tronco del encéfalo; 3) en los ganglios basales y 4) en el cerebelo.
- d) **Acción anticonvulsiva:** Ejercen una acción anticonvulsiva generalizada que se aprecia en convulsiones provocadas por agentes tóxicos, así como también en convulsiones febriles. (Flórez, 2001).

2.5.1 Mecanismo de acción de las benzodiazepinas

El GABA puede activar dos tipos de receptores, GABA_B que es un receptor metabotrópico y encuentra acoplado a una proteína G, y otro receptor de tipo ionotrópico que es GABA_A; el cual es una glicoproteína heteropentamética que se forma a partir de la combinación de múltiples subunidades polipeptídicas. El receptor GABA_A es el receptor que más abunda en el SNC, presenta un poro conductor selectivo para iones Cl⁻.

La acción farmacológica que realizan las BZD depende del tipo de subunidad α que presente el receptor GABA_A, por ejemplo, en la subunidad α_1 regula acciones hipnóticas, anticonvulsivas, y sedantes, por otro lado, cuando se habla de la subunidad α_2 esta regula las acciones ansiolíticas y su expresión prevalece en la amígdala del lóbulo temporal, el hipocampo y el cuerpo estriado.

Todas las BZD que son utilizadas en los seres humanos tienen la capacidad de fijarse de manera específica a un sitio localizado en el complejo molecular del receptor GABA_A, el cual es llamado como sitio de unión benzodiazepínico teniendo como resultado de dicha interacción una modulación alostérica en el complejo, ya que modifica la disposición tridimensional del receptor y de esta manera permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando de este modo la probabilidad de la apertura del canal del Cl⁻ en respuesta al GABA, a dicho receptor además de fijarse las BZD, también se le fijan moléculas no benzodiazepínicas como ciclopirrolonas, imidazopiridinas, entre otras. (Rosas-Gutiérrez, *et al.*, 2013; Flórez, 2001).

Tabla 2. Clasificación de BZD según duración de acción, (Boletín Farmacológico, 2011).

Clasificación	BZD	Aplicaciones terapéuticas frecuentes
Acción corta	Midazolam	Medicación preanestésica
Acción intermedia	Alprazolam	Tratamiento sintomático de la ansiedad
	Lorazepam	Medicación preanestésica, tratamiento sintomático de la ansiedad
	Oxazepam	Tratamiento sintomático de la ansiedad
Acción larga	Diazepam	Convulsiones premedicación, anestésica, tratamiento sintomático de ansiedad
	Flurazepam	Insomnio

2.5.2 Efectos colaterales ante el uso de tratamientos farmacológicos con benzodiazepinas.

Como se ha mencionado anteriormente, el uso de las BZD como tratamiento farmacológico tiene un alto porcentaje de aceptación en la comunidad médica por su seguridad, sin embargo, es importante reconocer los efectos colaterales que estas pueden presentar ante su consumo. El tratamiento farmacológico de BZD debe ser corto y no más de tres meses, desde 1991 la prescripción de hipnóticos está limitada a cuatro semanas, mientras que para ansiolíticos se limita a 12 semanas, sin embargo, lo anterior se ha omitido y se han prescrito las benzodiazepinas incluso por años, causando efectos perjudiciales para el paciente, (Danza, *et al.*, 2009; Campagne, *et al.*, 2005).

Distintos estudios poblacionales que se han realizado en diversos países arrojan que la edad del paciente influye notoriamente en el consumo de las benzodiazepinas, debido a que las personas mayores de edad tienden a consumir estas sustancias a comparación de las personas jóvenes, a causa de la frecuencia en la que experimentan insomnio.

En el uso y consumo de las benzodiazepinas, a comparación de otras sustancias adictivas en donde los hombres destacan por la frecuencia del consumo, en el caso de la administración de las BZD las mujeres entre 35 y 64 años tienen a recurrir más al consumo de estos fármacos, ya que intervienen los niveles de progesterona, ya que incrementa su efecto y por consecuente favorece su uso y abuso (Rosas-Gutiérrez, *et al.*, 2013)

Las benzodiazepinas tienen un alto riesgo de dependencia fisiológica, las reacciones adversas que pueden aparecer con la administración o uso de estas puede ser: somnolencia, sedación, ataxia, disartria, disminución de las habilidades psicomotoras, confusión astenia muscular, amnesia anterógrada, vértigo, malestar estomacal, visión borrosa y cambios en la misma, dolor de cabeza, depresión, trastornos de la coordinación y ritmo cardiaco, temblor, debilidad, pesadillas, dolor de pecho, temblor, debilidad, efecto resaca. En ocasiones pueden producir conducta agresiva y hostil o un grado de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante.

Todas las benzodiazepinas pueden provocar dependencia tanto psicológica como física, tolerancia y posibilidad de inducir síntomas de abstinencia ya sea en prescripciones de dosis bajas (López, *et al.*, 2010).

Tabla 3. Riesgo de dependencia de las benzodiazepinas en relación con la duración del tratamiento. (López *et al.*, 2010)

Duración del tratamiento	Riesgo de dependencia
Menos de 4 meses	Ninguno
De 5-12 meses	5-10%
De 2- años	25-45%
De 6-8 años	Alrededor de 25%

2.6 Metabolitos

2.6.1. Metabolitos primarios

Las especies vegetales producen metabolitos primarios, estos son sustancias que intervienen o son productos finales de los ciclos metabólicos los cuales son indispensables en los procesos vitales de las plantas, como el del crecimiento, reproducción, fotosíntesis, respiración, transporte de solutos, síntesis de hormonas y proteínas, entre otros. En otras

palabras, los metabolitos primarios cumplen un rol importante en la supervivencia de las plantas y son producidos casi por las mismas rutas metabólicas (Guardiola y García 1990, Rogg, 2000).

Dentro de los metabolitos primarios que producen las plantas podemos encontrar carbohidratos (azúcares y polisacáridos), aminoácidos y proteínas, nucleótidos y ácidos nucleicos (ADN y ARN), lípidos y vitaminas. Dichos metabolitos se producen en la fotosíntesis debido a la unión de CO₂ con agua y el efecto de la energía lumínica permiten a la especie vegetal la producción de nutrientes, que posteriormente dan lugar a las unidades de azúcar como pentosas y hexosas por mencionar algunas, posterior a ello se originan oligosacáridos, polisacáridos y del mismo modo originan aminoácidos necesarios para la formación de proteínas y péptidos. (Seminario, 2000; Ramón-Ccana, 2017).

2.6.2. Metabolitos secundarios

Los metabolitos secundarios o compuestos bioactivos son aquellos compuestos orgánicos que no participan en el desarrollo de la planta, algunos de ellos los utiliza como modo de defensa ante el ataque de insectos, microorganismos y de adaptación de ambientes adversos, así mismo entiéndase como compuesto bioactivo a aquellos compuestos que tienen la capacidad de provocar efectos farmacológicos o toxicológicos en humanos y animales. En la actualidad muchas actividades biológicas de estos compuestos se desconocen. Estos metabolitos se encuentran clasificados en dos grandes grupos: nitrogenados y no nitrogenados. Los metabolitos secundarios que incluyen nitrógenos se dividen en terpenoides (carotenoides, fitoesteroles, tocoferoles), aminoácidos no proteicos aminos, glucósidos cianogénicos y glucosinolatos. Los no nitrogenados se dividen en terpenoides, poliacetilenos y fenilpropanoides, si bien la producción de los compuestos bioactivos se ven afectados si la especie se encuentra en cautiverio y no en su hábitat natural, puesto que en cautiverio sus parámetros fisicoquímicos y amenazas son alteradas. (Jiménez *et al.*, 2003; Dirzo, 1981).



Figura 8. Funciones ecológicas de los metabolitos secundarios (Chomel *et al.*, 2016)

2.7 Fitomedicamentos

Los fitomedicamentos o medicamentos fitoterápicos, se definen como medicamentos cuya sustancia activa que se obtienen a partir de especies vegetales tanto terrestres como acuáticas, a partir de procedimientos específicos y que se presenta su uso clínico mediante estudios correspondientes; sus propiedades farmacológicas se deben a la presencia de compuestos fitoquímicos. Como todo fármaco, los fitomedicamentos deben de cumplir con tres aspectos fundamentales, calidad en tanto la identidad, pureza y riqueza del material que se haya empleado, seguridad (eventos adversos, tóxicos e interacciones farmacológicas), y eficacia, el cual debe de ser benéfico para la salud del consumidor y debe de estar demostrado mediante estudios, (Jara *et al.*, 2021).

2.7 Disolventes

Los solventes o disolventes, se trata de un medio en donde se disuelve un compuesto, en donde por lo general, éste se encuentra en una mayor proporción en la solución. Los disolventes se encuentran clasificados en dos grandes grupos: polares y no polares. Sin embargo, el presente proyecto se enfoca en un disolvente catalogado como disolvente polar: metanol, (Reichardt, *et al.*, 2011).

2.7.1 Disolvente metanol

El disolvente metanol es un disolvente que permite extraer compuestos de polaridad alta, tales como, alcaloides, cumarinas, quinonas, triterpenos, esteroides, flavonoides, entre otros, (Ibáñez, 2004). Así mismo el metanol presenta un valor muy alto de calor latente de vaporización, su retención es elevada, (Masschelein-Kleiner, 2004).

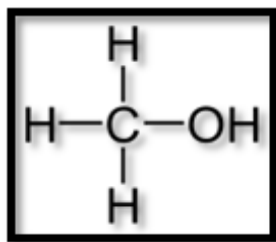


Figura. 9. Estructura química del metanol

2.8 Generalidades de la familia *Sapindaceae*

La distribución de la familia *Sapindaceae* es tropical y raramente en zona subtropical y templada. Aproximadamente está formada por 150 géneros, que contienen alrededor de 2000 especies cada uno. Al menos 300 son lianas herbáceas que generalmente son de porte arbóreo o grandes arbustos. Según la taxonomía la familia preside el orden *Sapindales* está estrechamente relacionada con las *Aceraceae*, *Hippocastanaceae* y *Melanthaceae*, (Lumbreras, *et al.*, 2009). Dentro de la familia de *Sapindaceae* se han documentado gracias a diversos estudios, diferentes propiedades como antiinflamatoria, efecto insecticida, antidiabéticas, antioxidantes, anticancerígenas y propiedades analgésicas, (Necchi, *et al.*, 2012; Salinas-Sánchez *et al.*, 2020; Goyal, 2014).

2.8.1 Género *Serjania*

El género *Serjania* es originario del Neotrópico, posee alrededor de 230 especies y su distribución va desde México hasta Argentina; aunque su distribución principal se encuentra al sur de México y en la costa atlántica de Brasil. En la literatura científica se describen varias especies con distintas propiedades biológicas, que se utilizan en la medicina tradicional como antiinflamatorios, así como también se utilizan para tratar problemas estomacales, úlceras, hipertensión y el tratamiento de la migraña y dolor; algunas especies tienen efectos insecticidas. En la tabla 3, se describen algunas propiedades biológicas de algunas especies del género.

Los estudios científicos sobre la química y farmacología del género *Serjania* han registrado diversas actividades biológicas para este, como por ejemplo que estas poseen propiedades inhibitoras de enzimas acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE), anticancerígena, analgésica, gastroprotectora, antibacteriana, antifúngica y algunas especies poseen propiedades repelentes para pulgones y escarabajos. En el género se han identificado distintos compuestos químicos: saponinas, flavonoides, terpenos, esteroides y alcaloides; por mencionar algunas, (Salinas-Sánchez *et al.*, 2020).

Serjania communis Cambess (Figura 10) ha sido reportada con actividad analgésica *in vivo* mediante el extracto ácido hidrometanólico de la corteza de sus ramas, gracias a dos tipos de ensayos utilizados para la evaluación de esta actividad, (Quintanilla *et al.*, 2014).



Figura 10. *Serjania communis* Cambess

Serjania triquetra Radkl (Figura 11) se usa tradicionalmente en las comunidades para tratar las afecciones en los riñones, este uso generalmente se le da en los estados de Puebla, Guerrero, Michoacán y Morelos; así mismo se ha empleado como diurético, utilizando el tallo o toda la planta para ser ingerida en forma de té. Del mismo modo se ha registrado su prescripción para atender enfermedades como la hepatitis o la ictericia infecciosa, que en este caso se puede administrar en baños de forma oral, también se ha registrado su uso para hemorragias uterinas.



Figura 11. *Serjania triquetra* Radkl

Las especies de este género no solo se usan como planta medicinal, si no como plantas ornamentales, como lo es *Serjania marginata* Casar (Figura 12), que además se utiliza para combatir el dolor estomacal, (Weiss, 2014).



Figura 12. *Serjania marginata* Casar

Tabla 4. Actividades reportadas para el género *Serjania* (Quintanilla et al., 2014)

Nombre común	Parte de la planta	Extracto	Propiedad	
<i>S. caracasana</i>	Parte aérea	Etanol	Gastroprotectoria	
<i>S. communis</i>	Corteza de ramas	Etano/Agua	Analgésica	
<i>S. erecta</i>	Parte aérea	Etanol/Agua	Antiinflamatorio	
		Acetato de etilo		
		Hexano		
		Diclorometano		
	Hojas	Agua	Antioxidante	
		Metanol	Gastroprotectoria	
<i>S. glabrata</i>	Parte aérea	Cloroformo	Antioxidante	
		Fracción flavonoides		con
		Fracción flavonoides		con
<i>S. gonicarpa</i>	Hojas	Fracción con taninos	Antioxidante	
<i>S. glabrata</i>	Parte aérea	Metanol	Antioxidante	
<i>S. gonicarpa</i>	Hojas	Metanol	Citotoxicidad en las células del carcinoma de la nasofaringe	
<i>S. lethalis</i>	Hojas	Etanol	Contra <i>Staphylococcus aureus</i>	
			Contra larvas do 4°	

			estadio de <i>Aedes aegypti</i>
	Ramas	Metanol/Agua Acetato de etila	Contra <i>Staphylococcus aureus</i>
	Corteza de ramas	Etanol	Contra larvas de 3° estadio de <i>Aedes aegypti</i>
			Contra células tumorales del cerebro
			Células de carcinoma de colón humano
			Células de melanoma
			Células leucémicas
			Inhibe la producción de NO por macrófagos
	Madera de las ramas	Etanol	Inhibe la producción de NO por macrófagos
	Corteza de la raíz	Etanol	Contra larvas de 3° estadio de <i>Aedes aegyptis</i>
			Contra promastigotes de <i>Leishmania donovani</i>
		Hexano	Células tumorales del cerebro
			Células de carcinoma de colón humano
			Células del melanoma
			Células leucémicas
<i>S. meridionalis</i>	Hojas	Metano	Repelencia contra <i>Myzus persicae</i> y <i>Epilachna paenulata</i>
<i>S. tenuifolia</i>	Ramas	Etano	Actividad contra <i>Leishmania amazonensis</i>
<i>S. yucateensis</i>	Hojas	Etano	Actividad contras tripomastigotas de <i>T. cruzi</i>

2.8.2 *Serjania schiedeana*

Serjania schiedeana, es comúnmente conocida como “Bejuco de tres costillas” o “Cuapalachtli”. Ha sido reportada para tratar la inflamación del riñón, disminuir el dolor tanto de cintura, así como también de espalda, del mismo modo se utiliza pata curar heridas, golpes y moretones, por los pobladores de la Reserva de la Biosfera de la Sierra de Huautla (REBIOSH) (Maldonado 1997; Maldonado *et al.*, 2004). Así mismo gracias a estudios científicos se identificó una proantocianidina polimérica: epicatequina ($4\beta \rightarrow 8$)-epicatequina-($4\beta \rightarrow 8, 2 \beta \rightarrow O \rightarrow 7$) (Salinas-Sánchez *et al.*, 2017); también se han encontrado en el perfil fitoquímico alcaloides, flavonoides y taninos (Salinas-Sánchez *et al.*, 2020).



Figura 13. *Serjania schiedeana*

En México la especie vegetal *Serjania schiedeana*, se encuentra ubicada dentro del bosque tropical caducifolio, bosque de Quercus, matorral espinoso, vegetación riparia y secundaria, (Soto, 2019). Sin embargo, el área donde fue nuestra colecta es en la Reserva de la Biosfera de la Sierra de Huautla, localizada al sur del estado de Morelos; sin embargo, también se encuentra distribuida en otros estados de la República Mexicana

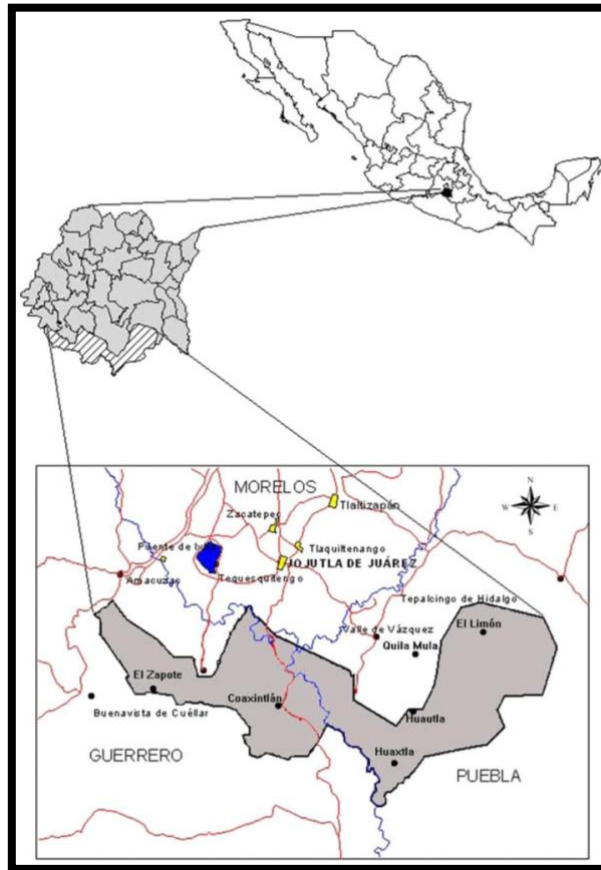


Figura 14. Mapa de la Reserva de la Biosfera de la Sierra de Huautla
Créditos de la imagen: Valenzuela-Galván, 2013.

S. schiedeana, se trata de una especie vegetal que se presenta como un arbusto trepador, con tallos leñosos en su centro, mientras que el tejido circundante presenta una característica triangular de manera externa.

Presenta unas hojas romboides que están cubiertas de pelos (tricomas), en ambos lados, tallos divididos en tres partes o costillas, corteza parda tomentosa e interior blanco, hojas imparipinnadas, con peciolo no surcado, tomentoso, estípulas deltoides, hirsutas, con raquis surcado, áptero, presenta inflorescencias en panículas terminales y axilares, pedúnculo angulado, surcado y setoso, flores zigomorfas, sepalos ovado-elíptico, pubescentes, glabros, pétalos cocleariformes, con papilas internas, estambres con filamentos amarillo-rojo, setosos en la base del filamento, frutos ovado-oblongos alas pardas, corrugadas, hispidas, mericarpo blanco, liso y tomentoso amarillo, semillas pardo-oscuros, globosas de 5.5 a 6 mm de largo. Florece de septiembre a enero, marzo, junio y julio.

En ciertas ocasiones *S. schiedeana* puede ser confundida con más integrantes de su género como lo son *S. lobulata* y *S. triquetra* sin embargo una manera de identificar con certeza nuestra especie de interés es que esta presenta corteza tomentosa con tricomas blancos y la

cresta interna de los apéndices petaloides son ovalados. (Fernández de Caleyá *et al.*, 2010; Calónico-Soto, Jorge *et al.*, 2019; Salinas-Sánchez *et al.*, 2017; Soto, 2029).

2.8.3 Clasificación taxonómica

Reino: Plantae

División: Tracheophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Sapindales

Familia: Sapindaceae

Género: *Serjania*

Especie: *Serjania schiedeana* Schldtl



Figura 15. Ejemplar de *S. schiedeana*



Figura 16. Hoja de *S. schiedeana*

2.9 Modelos farmacológicos

Muchos investigadores coinciden que existen algunas funciones cerebrales del ser humano que están estrechamente relacionadas con algunas especies de otros mamíferos como lo es el afecto, la función cognoscitiva y la conducta, (Gómez *et al.*, 2002).

Se han desarrollado distintos modelos farmacológicos o también llamados modelos animales para poder estudiar y evaluar la ansiedad, así como también otros trastornos que afectan la salud mental de muchas personas. Los modelos animales permiten un mayor control

experimental, así como también una posibilidad mayor de manipular variables tanto ambientales, así como también psicológicas, fisiológicas, genéticas y neurofisiológicas. Del mismo modo los modelos farmacológicos facilitan el tratar las psicopatologías, (Kamenetzky, *et al.*, 2006).

A lo largo de la historia se han desarrollado grupos de modelos animales para el estudio de una amplia gama de enfermedades mentales como lo son la depresión, ansiedad y epilepsia.

2.9.1 Modelos farmacológicos utilizados para evaluar la ansiedad

Ahora bien, por otro lado, para el estudio de la ansiedad se emplean modelos que utilizan conductas condicionadas, a estos paradigmas se les conoce como modelos conflicto, así como también se utilizan conductas no condicionadas.

Los modelos animales condicionados presentan limitación en cuanto a su uso; debido a que los roedores son expuestos a estímulos no habituales. Estos modelos permiten un control más preciso de los niveles de conducta basal, sin embargo, se requiere que los ejemplares a experimenta sean previamente entrenados y que se incluya en el diseño en el modelo experimental más grupos de ejemplares. Por otro lado, se tienen los modelos animales no condicionados, que utilizan conductas no condicionadas, ya que este tipo de paradigmas demuestran más variabilidad en los valores conductuales basales, así que tienen un valor de validez neurobiológico más alto, los ejemplares no requieren de entrenamiento previo, (Gómez *et al.*, 2002).

Tabla 5. Los modelos animales utilizados en el estudio de la ansiedad. (Rodgers, 1997)

Respuestas condicionadas	Respuestas no condicionadas
1. Pruebas de conflicto: Pruebas de Geller-Seifter Prueba de Vogel	1. Pruebas exploratorias: Laberinto elevado en cruz Transiciones luz/oscuridad A campo abierto
2. Otras Evitación activa/pasiva Supresión condicionada a la ingesta de líquidos Respuesta emocional condicionada Vocalizaciones ultrasónicas condicionadas	2. Pruebas sociales: Vocalizaciones ultrasónicas inducidas por separación Interacción social 3. Otras: Hiponeofagia Conducta defensiva de enterramiento

2.9.1.1 Laberinto Elevado en Forma de Cruz (LEC)

El Laberinto en Cruz Elevado (LCE), se ha utilizado para medir el comportamiento incondicionado o espontaneo en roedores, debido a que se crea un ambiente de aproximación y evitación a estos. Este modelo se utiliza en el estudio para distintos TA. Este modelo

farmacológico evalúa la exploración del roedor en un nuevo ambiente que presenta dos zonas distintas; ya que posee dos brazos abiertos y dos brazos cerrados, y se evalúa el tiempo y la frecuencia que tiene el roedor en dichas zonas, así mismo se evalúa el head-deeping, que consiste en que el roedor se asome por debajo de los brazos abiertos. En el LCE, el roedor experimenta conflicto entre la evitación y el acercamiento, debido a que evita los brazos abiertos por temor, puesto que en su hábitat el porcentaje de ser depredado es mayor, por otro lado, la conducta exploratoria lo lleva a recorrer los brazos cerrados. Este modelo actualmente es altamente utilizado debido a ciertos factores y ventajas como sus características, facilidad de su aplicación y que el roedor no requiere entrenamiento. La administración de fármacos ansiolíticos (diazepam y otras benzodiazepinas) incrementa en el roedor las visitas en los brazos abiertos; por el contrario, cuando se administra en el roedor fármacos ansiogénicos ocasionan un efecto viceversa, puesto que las entradas a los brazos cerrados son más frecuentes (Gallegos *et al.*, 2014; Miranda *et al.*, 2009).

2.9.1.2 Campo Abierto (CA)

La prueba de Campo Abierto (CA), siempre ha sido un modelo farmacológico utilizado frecuentemente por los investigadores para medir los niveles de ansiedad utilizando roedores. El modelo consiste en una caja rectangular o circular con paredes de vidrios transparentes y fondo negro; las paredes impiden la salida del roedor. Desde sus inicios el modelo ha sido utilizado para medir la reacción del roedor ante espacios que no poseen salida, el tiempo de duración del CA varía, puesto que va desde los dos hasta los 30 minutos, en donde se evalúa principalmente el comportamiento exploratorio y la respuesta ante el ambiente novedoso que se le presenta al roedor. En términos generales se registra el tiempo, frecuencia en el que el roedor pasa en el centro y en el área periférica que por lo general se encuentra menormente expuesto por ser más oscura, por lo que este se siente seguro, a diferencia del área central, que bien su conducta exploratoria lo hace frecuentar dicha área. Se espera que los ejemplares menor ansiosos, pasen un mayor tiempo en el área central y los que presenten ansiedad permanecerán más tiempo en la periferia, (Gallegos, *et al.*, 2014).

2.9.2 Prueba de Nado Forzado (NF)

La prueba de Nado Forzado (NF) o también conocida como prueba de Natación Forzada, monitorea el comportamiento depresivo de los animales a prueba, es el modelo murino más utilizado para evaluar el efecto antidepresivo y la eficacia de los metabolitos secundarios cuando se busca un nuevo fármaco para tratar la depresión. Fue descubierto en 1977 por Porsolt, y años más tarde en 1997 fue modificado por Lucky.

El principio de este modelo se basa en la desesperanza aprendida, en donde si a un individuo (es este caso a los roedores) se le somete a una situación estresante, la cual no puede ser controlada ni mucho menos puede escapar, por consecuente comienza a desarrollar en primera instancia ansiedad y si el evento continuo finalmente se tiende a desarrollar depresión.

Metodológicamente la prueba consiste en colocar a los roedores de estudio en un cilindro lleno de agua a una capacidad de la cual les sea imposible escapar, sin embargo, pasado el tiempo comienzan a desarrollar un fenómeno llamado inmovilidad, lo cual es indicativo de la interrupción de la conducta encaminada al escape. Dicho cilindro debe de ser transparente para que sea posible medir los parámetros de movimiento que ejerce el roedor, se recomienda que este sea de 50 cm de alto por 20 cm de diámetro, de los cuales 30 cm debe de ser rellenado de agua a 25 °C. La prueba de NF se realiza generalmente en dos días, en el primero cada roedor de todos los grupos a emplear, se somete a un entrenamiento 24 h previas a la prueba durante 15 min; sin embargo, la prueba de NF dura 5 min, los cuales son registrados en segundos, se evalúa la conducta del roedor en tiempo de inmovilidad, en donde el roedor no hace el mínimo intento por escapar, más que los movimientos que utiliza para tener la nariz a flote y fuera del agua, así mismo en este modelo evalúa el tiempo de movilidad de los roedores. Estos parámetros evaluativos reportan que entre más tiempo de movilidad tenga el ratón, es decir que, este se mantenga activo, escale y nade y exista una disminución del tiempo de inmovilidad son resultados indicativos de un efecto antidepresivo (Can *et al.*, 2012; Díaz-Véliz *et al.*, 2012).

2.9.3 Convulsiones inducidas por Pentilentetrazol (CIP)

El pentilentetrazol (PTZ), también es conocido como Metrazol, Cardiazol o Pentetrazol, la cual fue sintetizada en 1924 y fue usada en varios laboratorios para probar la actividad anticonvulsiva de los fármacos, induciendo convulsiones a animales de experimentación debido a que estimula el SN; ya que penetra fácilmente a través de las membranas biológicas. Se trata de un convulsivante y es un antagonista no competitivo de los receptores GABA_A, resulta útil para evaluar nuevos fármacos para el tratamiento de convulsiones, las cuales se presentan de manera muy similar en los roedores como en los humanos.

La prueba consiste en la administración de PTZ, el cual segundos después de haber sido administrado comenzará a provocar en el roedor movimientos faciales, piloerección, cola erguida, así como también notoriamente ocasionará espasmos musculares provenientes del cuello y tronco, propagándose así hasta las extremidades, de este modo desencadena la fase

clónica o convulsiones clónicas la cual genera movimientos involuntarios y bruscos, seguidas de crisis convulsivas tónicas que generan la extensión excesiva de las extremidades, e incluso puede generar crisis convulsivas tónicas-clónicas que es la mezcla de ambas características de las crisis convulsivas explicadas con anterioridad, (León-Mora *et al.*, 2019).

3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La depresión, ansiedad y epilepsia actualmente son enfermedades a nivel del SNC que atacan a toda la población por igual, no tienen distinción, y que a la larga pueden generar una serie de padecimientos que ponen en mayor riesgo la salud del paciente. Es por ello, por lo que se busca obtener extractos de *Serjania schiedeana* Schltidl que presenten efecto antidepresivo, ansiolítico y anticonvulsivo en modelos biológicos.

4. JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud, ha documentado que la ansiedad, depresión y epilepsia actualmente son las enfermedades mentales más discapacitantes que afectan a la población, en donde se ven afectados tanto hombres como mujeres, sin embargo, se han registrado porcentajes mayores de afectaciones de ansiedad y depresión inclinadas hacia las mujeres; mientras que para el caso de la epilepsia la incidencia es más frecuente en los hombres. La ansiedad es una enfermedad grave, debido a que limita al paciente al realizar sus actividades diarias, afectando su salud mental, ya que el sufrimiento que atraviesa es duradero y persiste, debido a que son episodios de ansiedad recurrentes (Haseitel *et al.*, 2015; Salaberría *et al.*, 1995). Desde hace varias décadas la ansiedad es tratada con la buspirona y el grupo de las benzodiazepinas, aunque estas últimas presentan efectos muy dispares para el paciente e incluso generan dependencia si estas se prescriben a largo plazo (3 meses), sin embargo, pese a lo anterior se siguen medicando, excediendo el límite de medicación, ocasionando efectos colaterales al paciente (Capafons, 2001).

Del mismo modo, la depresión es una enfermedad que se asocia con la discapacidad y la disminución de la calidad de vida asimismo desencadena una serie de enfermedades en el paciente como cardiovasculares, trastornos metabólicos, por lo que la vuelve un problema de salud pública a nivel mundial (Yankelevitch-Yahav, 2015). Actualmente este padecimiento es tratado con medicamentos antidepresivos pertenecientes al grupo de los antidepresivos tricíclicos, sin embargo, estos poseen efectos colaterales en el paciente que

afectan el día al día de este, produciendo efectos como sedación, torpeza e incluso dependencia, (Dawson *et al.*, 2013).

En el caso de la epilepsia, se trata de una enfermedad crónica en donde los hombres se ven más afectados ante este padecimiento manifestando crisis epilépticas recurrentes y espontáneas, se trata de uno de los padecimientos más graves a nivel mundial y que hasta la actualidad no tiene cura, sin embargo es tratada con fármacos anticonvulsivos que inhiben los mecanismos bioquímicos causantes de su sintomatología, los cuales pueden causar, anorexia, vómitos, mareos, alteraciones gastrointestinales, somnolencia, entre otros, ((Ramos-Morales *et al.*, 2012; Florez, 2001).

Se han registrado especies del género *Serjania* que se utilizan como plantas medicinales en distintos estados de la República Mexicana para tratar diversos padecimientos como el malestar estomacal, enfermedades como la hepatitis, hemorragias uterinas, así mismo se utiliza como diurética y analgésica. Del mismo modo se ha reportado gracias a distintas pruebas que en el género se han identificado compuestos químicos como saponinas, flavonoides, terpenos, esteroides y alcaloides.

Serjania schiedeana, se encuentra en la REBIOSH en el estado de Morelos y ha sido reportada con actividad antiinflamatoria y se identificó una proantocianidina polimérica: epicatequina (4 β \rightarrow 8)-epicatequina-, además se ha documentado que dentro del perfil fitoquímico se encontraron alcaloides, flavonoides y taninos (Salinas-Sánchez *et al.*, 2020). Es por ello, que en el presente proyecto se busca evaluar el perfil ansiolítico de un extracto metanólico obtenido a partir de *Serjania schiedeana* Schltdl, en modelos farmacológicos y así mismo pueda sentar las bases como una alternativa en el tratamiento de este padecimiento de salud mental.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿*Serjania schiedeana* Schltdl será capaz de producir compuestos químicos para regular la comunicación neuronal en ratones?

6. HIPOTESIS

Debido a que algunas especies de la familia Sapindaceae, son capaces de inducir efecto ansiolítico, antidepresivo y anticonvulsivo en modelos *in vivo*, el extracto metanólico aislado de hojas de *Serjania schiedeana* Schltdl presentará alguna de estos efectos farmacológicos.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Evaluar la capacidad ansiolítica, antidepresiva y anticonvulsiva de un extracto metanólico aislado de hojas de *Serjania schiedeana* Schltldl en modelos neurofarmacológicos.

7.2 Objetivos específicos

1. Colectar la especie en su hábitat natural y obtener una identificación científica.
2. Obtener un extracto metanólico de las hojas de *Serjania schiedeana* Schltldl.
3. Evaluar el efecto ansiolítico de dicho extracto en el modelo de laberinto elevado en forma de cruz y campo abierto.
4. Evaluar el efecto antidepresivo del extracto metanólico en el modelo de nado forzado.
5. Evaluar la capacidad anticonvulsiva del extracto metanólico en la prueba de convulsiones inducidas con pentilentetrazol.
6. Fraccionar por cromatografía el extracto aislado.
7. Determinar el grupo de productos naturales presentes en el extracto de polaridad alta mediante técnicas cromatográficas.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Diseño experimental

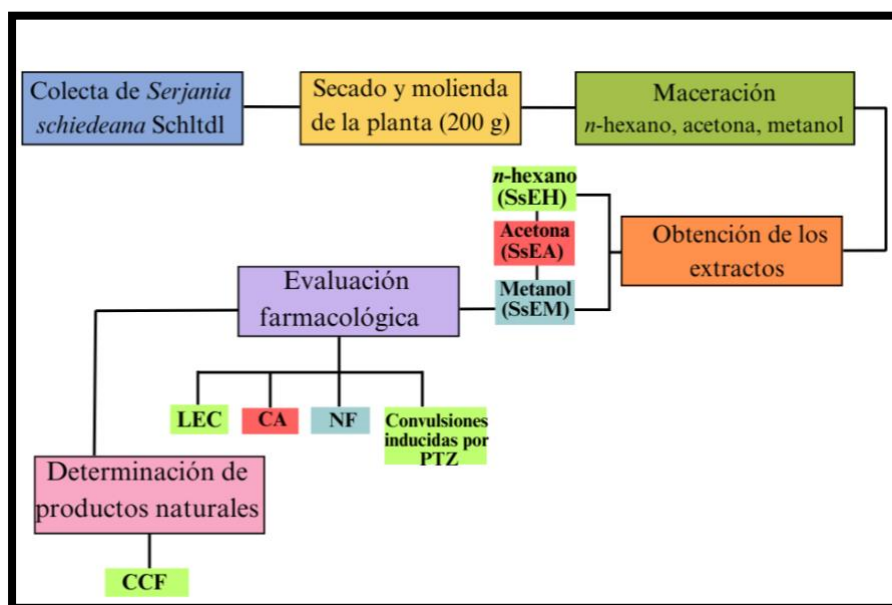


Figura 17. Metodología para utilizar en el presente proyecto

8.2 Recoleta del material vegetal e identificación científica

La colecta se realizó en el mes de mayo del 2022, en la carretera que conecta a Tilzapotla con la localidad de El Salto. Municipio de Puente de Ixtla, Morelos con coordenadas: 18.477446° N, -99.279396° O y a una altitud de 1,127 msnm, dentro de la REBIOSH. Se obtuvieron 810 g de hoja de *Serjania schiedeana* Schltl,



Figura 18. Colecta de la parte aérea de *Serjania schiedeana* Schltl



Figura 19. Colecta de *Serjania schiedeana* Schltl

8.2 Obtención del extracto de metanol de *Serjania schiedeana*

El material vegetal de *S. schiedeana* fue secado en la sombra a temperatura ambiente, durante 15 días, posteriormente a ello las partes aéreas fueron molidas por separado, con un molino manual hasta obtener partículas de 3-5 mm.



Figura 20. Parte aérea (hoja) de *Serjania schiedeana* seca



Figura 21. Partículas de hoja de *Serjania schiedeana*

Seguido a esto se extrajo el material vegetal por maceración sucesivamente con los siguientes disolventes: *n*-hexano, acetona y metanol, lo anterior para remover los compuestos que no son de interés en la realización del presente proyecto utilizando *n*-hexano y acetona. La extracción fue llevada a cabo durante dos días por duplicado, empleando un volumen de extracción de 1 L de disolvente por 200 g de material vegetal. El disolvente fue eliminado a través de destilación a presión reducida en un rotavapor BUCHI 215, a una temperatura de 45° C a 70 revoluciones por minuto. Posterior a la destilación el extracto fue secado totalmente a temperatura ambiente y para su almacenamiento se refrigeró a -18 ° C (en un congelador marca Mabe) hasta realizar las pruebas farmacológicas.



Figura 22. Incorporación del disolvente metanólico para la maceración del material vegetal



Figura 23. Filtración del disolvente metanol del material vegetal para posteriormente efectuar su destilación



Figura 24. Destilación



Figura 25. Extracto metanólico de *Serjania schiedeana* completamente seco



Figura 26. Rotavapor BUCHI 215

8.3 Modelos farmacológicos

8.3.1 Animales de experimentación

Para la experimentación se emplearon ratones macho (*Mus musculus*) CD-1 en un rango de peso de 17 - 23 g (animales adultos), los cuales se adquirieron en el bioterio de la Facultad de Medicina de la UAEM. El manejo de los animales de experimentación se llevó a cabo siguiendo la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Los ratones se mantuvieron en cajas de acrílico con una cama limpia de viruta de madera, a una temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $70\% \pm 5\%$ de humedad, con ciclos de 12 h de luz y oscuridad, con libre acceso al agua y alimento balanceado para roedor (Formulab Diet 5008, LabDiet®).



Figura 27. Ratones macho (*Mus musculus*) CD-1.

8.3.2. Tratamientos

Se formaron seis grupos con una $n=6$ ratones de los cuales cuatro corresponden a los grupos experimentales, y dos grupos a los controles: positivo (Diazepam) en el caso de la ansiedad, (Imipramina) para depresión y negativo (Vehículo). Dichos tratamientos se administraron en un tiempo de 24, 18 y 1 h previo a la experimentación para cada uno de los modelos animales.

Grupo 1: Extracto metanólico de *Serjania schiedean* (SsEM, 50 mg/kg, v.o.)

Grupo 2: Extracto metanólico de *Serjania schiedean* (SsEM, 100 mg/kg, v.o.)

Grupo 3: Extracto metanólico de *Serjania schiedean* (SsEM, 200 mg/kg, v.o.)

Grupo 4: Extracto metanólico de *Serjania schiedean* (SsEM, 400 mg/kg, v.o.)

Grupo 5: Diazepam (1 mg/kg, i.p.); Imipramina (15 mg/kg, i.p)

Grupo 6: Vehículo (Agua, 100 μL /10 g, v.o.)

8.3.3 Laberinto de cruz elevado (LEC).

Se formaron de igual manera seis grupos compuestos de cinco roedores cada uno, donde a cuatro de estos grupos fue administrado por SsEM *v.o.* en la siguiente dosificación T1 50 mg/kg; T2 100 mg/kg; T3 200 mg/kg; T4 400 mg/kg, mientras que a los dos restantes uno fue utilizado como control negativo administrando agua a (100 μ L/10 g, *v.o.*) y un control positivo donde se utilizó diazepam (1 mg/kg, *i.p.*). Todos los tratamientos fueron administrados a 24, 18 y 1 h previa a la experimentación.

Para la evaluación de este modelo farmacológico se utilizó un laberinto construido de acrílico el cual tiene forma de cruz, el centro tiene una superficie de 5 x 5 cm, así mismo posee los brazos abiertos y cerrados de 30 cm de largo x 5 cm de ancho; la altura de las paredes de los brazos cerrados de 15 cm. Los animales fueron colocados en el centro del laberinto y se registraron por 5 min los parámetros de: tiempo de permanencia en brazos abiertos (TA) y brazos cerrados (TC), además de algunos parámetros etológicos como estiramientos verticales, acicalamiento, asomadas. Un aumento en TA y por tanto en el porcentaje de TA es indicativo de disminución de la ansiedad.



Figura 28. Modelo farmacológico Laberinto Elevado en Forma de Cruz (LEC)

8.3.4 Prueba de campo abierto.

El dispositivo que se empleó para esta prueba es una caja construida con acrílico, la cual tiene paredes transparentes y un fondo negro (30 x 30 x 15 cm). El fondo está dividido en 9 cuadrados de la misma área; el dispositivo estará elevado del suelo 5 cm. La prueba consistió en colocar en el dispositivo al roedor y durante 5 min se registró el número de cruces totales en la superficie del campo (suma del número de cruces al cuadrante del centro y a la periferia) y la frecuencia de estiramientos verticales.

Se formaron de igual manera seis grupos compuestos de cinco roedores cada uno, donde a cuatro de estos grupos fue administrado por SsEM *v.o.* en la siguiente dosificación T1 50 mg/kg; T2 100 mg/kg; T3 200 mg/kg; T4 400 mg/kg, mientras que a los dos restantes uno fue utilizado como control negativo administrando agua a (100 μ L/10 g, *v.o.*) y un control positivo donde se utilizó Diazepam (1 mg/kg, *i.p.*). Todos los tratamientos fueron administrados a 24, 18 y 1 h previa a la experimentación.

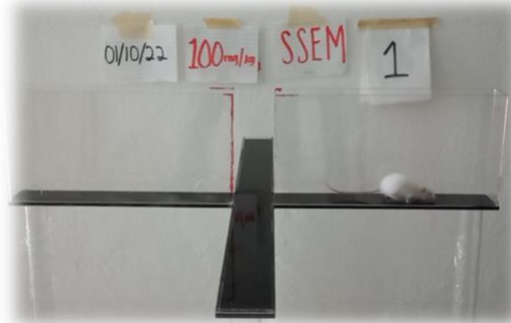


Figura 29. Ratón CD-1 en modelo farmacológico Laberinto Elevado en Forma de Cruz (LEC)



Figura 30. Modelo farmacológico: Campo Abierto (CA)

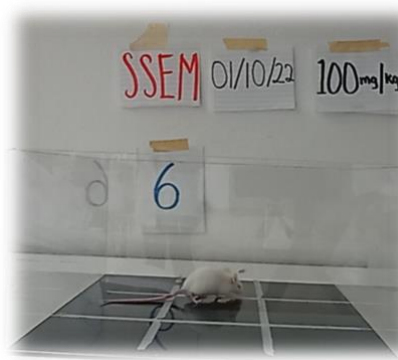


Figura 31. Ratón CD-1 en modelo farmacológico: Campo Abierto (CA)

8.3.5 Nado Forzado

Para realizar la prueba de nado forzado (NF) para cada uno de los seis grupos de experimentación se utilizaron cilindros de plástico de 20 cm de alto, con un diámetro de 12 cm, estos fueron colocados en una superficie plana, cada cilindro fue llenado con agua (25 \pm 1 ° C) hasta alcanzar una profundidad de 16 cm. Dichos cilindros se separaron con un dispositivo de seis divisiones, de este modo permite el registro simultaneo del comportamiento de los seis roedores de cada grupo experimental. El experimento cuenta con tres fases:

La primera consiste en la etapa de entrenamiento para generar en los roedores el estado de “desesperanza aprendida”, en donde se incorporaron los roedores a los cilindros llenos de agua, durante 15 min, y una vez pasado este tiempo, fueron secados con un paño limpio y puestos nuevamente en su respectiva caja.

La segunda etapa de la prueba consiste en la administración el tratamiento correspondiente a cada uno de los roedores de los grupos experimentales.

Finalmente, la tercera etapa consiste en la fase experimental, donde nuevamente cada uno de los roedores de los grupos formados se exponen al cilindro lleno de agua durante 5 min, durante este tiempo se evalúa el parámetro “tiempo de inmovilidad” para cada roedor, este consiste en que los ratones sólo realizan los movimientos mínimos requeridos para mantener su hocico a flote fuera del agua y puedan seguir respirando (Figura 21).

Una vez finalizada la prueba para cada grupo experimental los roedores son extraídos de los cilindros para posteriormente ser secados y puesto bajo luz en su respectiva cama de aserrín. Cada sesión experimental fue videograbada para su posterior análisis.



Figura 32. Prueba de Nado Forzado

8.3.6 Convulsiones inducidas por pentilentetrazol (PTZ)

Para esta prueba 30 min previos a la experimentación a cada uno de los roedores de los seis grupos se les administro vía intraperitoneal (1 mg/kg), así como también fue administrado v.o 24, 18 1 h antes previa a la experimentación con SsEM, y finalmente se les administró pentilentetrazol (PTZ) a cada roedor a una dosis de (100 mg/kg) vía intraperitoneal, colocándose enseguida en una caja transparente de plexiglás para ser sometidos a observación durante 30 min, en los cuales se registraron y evaluaron los siguiente parámetros:

- Latencia: Tiempo en el que ocurre la primera convulsión ya sea tónica o clónica, a partir de que se administró el PTZ.
- Número de convulsiones tónicas
- Numero de convulsiones clónicas
- Numero de convulsiones tónico-clónicas
- Tiempo de muerte



Figura 33. Roedor sometido a la prueba de convulsiones inducidas por PTZ

8.4 Análisis de los extractos de *S. schiedeana* mediante Cromatografía en Capa Fina (CCF).

Los extractos de *S. schiedeana*: *n*-hexano (SsEH), acetona (SsEA) y metanol (SsEM), fueron analizados mediante Cromatografía en Capa Fina (CCF), en la cual el extracto fue aplicado en donde se encuentra la capa fina de dicho gel (fase normal). Se utilizaron reveladores para observar e identificar compuestos como flavonoides y terpenos. Las placas cromatográficas fueron reveladas con 2-aminoetildifenil borinato (NP-PEG) y 4- hidroxibenzaldehído (Komarovsky) y de este modo se pudiese dar la correcta identificación de compuestos como flavonoides y terpenoides respectivamente. Finalmente se observaron en una lampara de luz UV 95-0021-12 (115v) Uvp Uvgl-25 254/365 nm donde se marcaron las bandas de compuestos.

8.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de una sola vía seguida de una Post prueba de Tukey con un nivel de significancia de $*p < 0.05$ (Dagnino, 2014).

9. RESULTADOS

De la colecta del material vegetal de *Serjania schiedeana* Schltdl, se obtuvieron 810 g de hojas frescas, y 200 g de planta seca. Una muestra del material vegetal se depositó en el herbario HUMO del Centro de Investigación de Biodiversidad y Conservación (CIByC-UAEM) para obtener una identificación taxonómica y un número de folio 31088 por el curador M. en C. Gabriel Flores Franco (Ver anexo).

Una vez molida la planta seca fue extraída en primera instancia con el disolvente *n*-hexano para remover la mayor cantidad de grasas y aceites contenidas en el material vegetal, este extracto (SsEH) se obtuvo con un rendimiento de 7.35%. Posteriormente fue posible realizar otra extracción con acetona, este extracto fue nombrado SsEA, el cual tuvo un rendimiento del 7.44%, por último, una vez realizado el procedimiento para la evaporación del disolvente, fue posible macerar el mismo, con metanol (SsEM), obteniendo un rendimiento de 6.89% (Ver Figura 34).

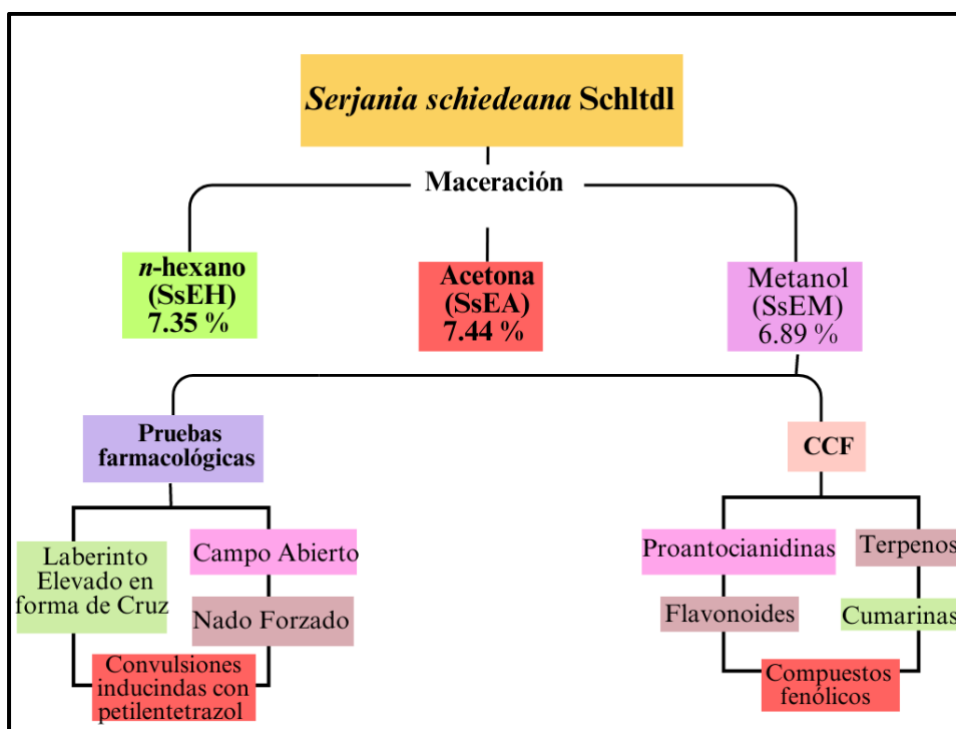


Figura 32. Estrategia de separación fitoquímica de *Serjania schiedeana* Schlttdl.

9.1 Perfil químico de los extractos de *Serjania schiedeana* Schlttdl.

La Figura 35, nos muestra la cromatografía en placa fina (CCF) donde se observa el corrimiento de los tres extractos de *Serjania schiedeana* en fase normal, con un sistema 7:3 hexano-acetona, revelada con reactivo de 4 hidroxibenzoaldéhid (Komarovsky) para la determinación de terpenos, y vista en Luz ultravioleta (LUV) de onda corta a 254 nm en donde se pueden apreciar manchas oscuras que generalmente determinan la presencia de compuestos de tipo terpenoide en todos los extractos.

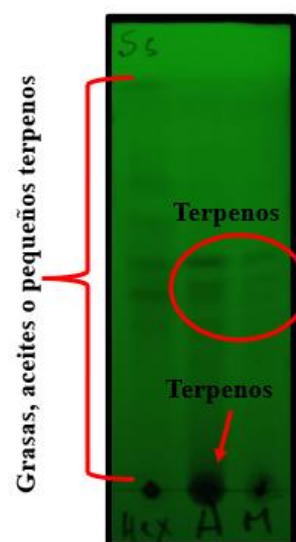


Figura 35. Placa cromatográfica en capa fina de fase normal de SsEH, SsEA y SsEM bajo luz de onda corta a 254 nm, revelada con reactivo 2-amino etildifenil borinato. SsEH=

La Figura 36 nos muestra la CCF, en ella se puede apreciar el corrimiento de los tres extractos (SsEH, SsEA y SsEM), con un sistema 7:3 hexano acetona, se logra ver una mancha azul cielo intensa la cual generalmente determina la presencia de compuestos de tipo cumarina de baja polaridad, esta placa fue revelada con reactivo de Komarovsky y vista en LUV de onda larga a 365 nm.

Extracto hexánico de *Serjania schiedeana*. SsEA= Extracto acetónico de *Serjania schiedeana*. SsEM= Extracto metanólico de *Serjania schiedeana*



Figura 36. Placa cromatográfica en capa fina de fase normal de SsEH, SsEA y SsEM bajo luz de onda larga a 365 nm, revelada con reactivo 2-amino etildifenil borinato. SsEH= Extracto hexánico de *Serjania schiedeana*. SsEA= Extracto acetónico de *Serjania schiedeana*. SsEM= Extracto metanólico de *Serjania schiedeana*

La Figura 37 nos muestra la CCF de dos extractos obtenidos de *Serjania schiedeana* (SsEA y SsEM) la cual fue eluida en un sistema 95:05 diclorometano:metanol, y revelada con reactivo de Komarovsky, y observada en LUV de onda larga a 365 nm, en ella se puede apreciar algunas manchas las pertenecen al grupo de las cumarinas.

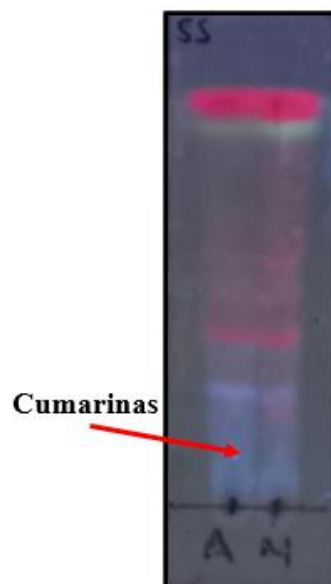


Figura 37. Placa cromatográfica en capa fina de fase normal de SsEA y SsEM bajo luz de onda larga a 365 nm, revelada con reactivo de Komarovsky, SsEA= Extracto acetónico de *Serjania schiedeana*. SsEM= Extracto metanólico de *Serjania schiedeana*

La Figura 38 nos muestra la CCF de SsEA y SsEM, eluida en un sistema 95:05 diclorometano:metanol reveladas con reactivo 2-amino etildifenil borinato (NP-PEG), en esta placa podemos observar en una longitud de onda de 365 nm (onda larga) la presencia de compuestos de tipo flavonoide manchas azules y amarillas las cuales se observan en la parte baja de la placa lo que quiere decir que son los compuestos más polares que están presentes en esta especie vegetal.



Flavonoides

Figura 38. Placa cromatográfica en capa fina de fase normal de SsEA y SsEM bajo luz de onda larga a 365 nm, revelada con reactivo 2-amino etildifenil borinato SsEA= Extracto acetónico de *Serjania schiedeana*. SsEM= Extracto metanólico de *Serjania schiedeana*

En la Figura 39 se observa la CCF de SsEM reveladas con reactivo Sulfato cérico amoniacal, eluida en un sistema 95:05 diclorometano:metanol en donde se observa la presencia de la una proantocianidina (Ver Figura 38), la cual fue aislada con anterioridad por nuestro equipo de trabajo, (Sánchez-Sánchez, 2015; Salinas-Sánchez *et al.*, 2017).

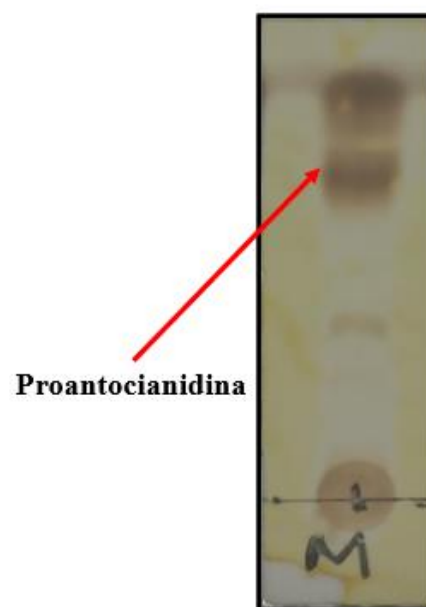


Figura 39. Placa cromatográfica en capa fina de fase normal de SsEM, revelada con reactivo Sulfato cérico amoniacal. SsEA= Extracto acetónico de *Serjania schiedeana*. SsEM= Extracto metanólico de *Serjania schiedeana*

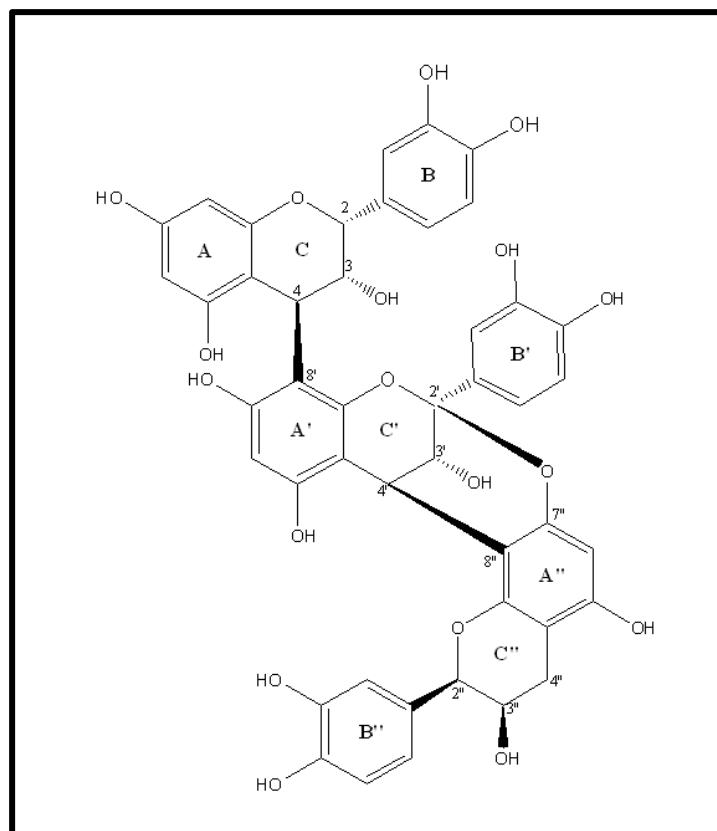


Figura 40. Estructura química de la proantocianidina la proantocianidina polimérica: epicatequina ($4\beta \rightarrow 8$)-epicatequina-($4\beta \rightarrow 8, 2\beta \rightarrow O \rightarrow 7$), del SsEM

9.2 Farmacología

9.2.1 Efecto ansiolítico de SsEM en Laberinto Elevado en forma de Cruz

En la Figura 41 se muestra el porcentaje de las entradas a los brazos abiertos de los ratones CD-1, expuestos en la prueba de Laberinto Elevado en forma de Cruz; se aprecia que el grupo de DZP (1 mg/kg, *i.p.*) incrementó el porcentaje de entradas a los brazos abiertos en comparación del vehículo ($p < 0.001$), este resultado es característico de los fármacos ansiolíticos. El grupo de SsEM (50 kg/mg, *v.o.*) incrementó el porcentaje de entradas con una diferencia significativa de $p < 0.05$ en comparación del vehículo. Las dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg de SsEM no presentaron diferencia significativa en comparación del vehículo ($p > 0.05$).

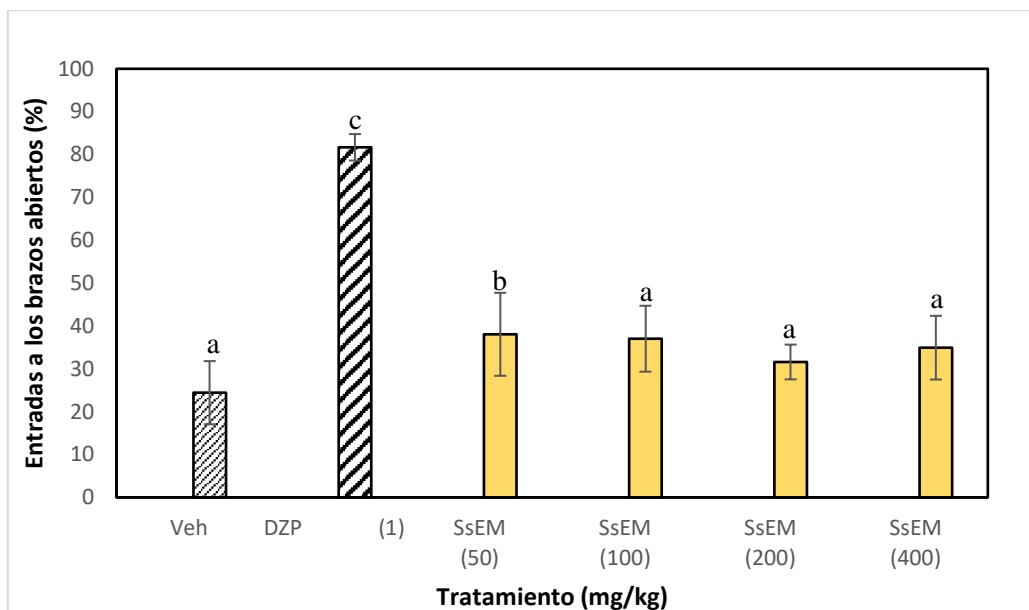


Figura 41. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltidl (SsEM) sobre el porcentaje del tiempo en los brazos abiertos de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de Laberinto Elevado en Forma de Cruz (LEC). $b = p < 0.05$ $c = p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, diazepam; SsEM, extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltidl.

En la Figura 42 se aprecia el porcentaje de la permanencia en los brazos abiertos del modelo de Laberinto Elevado en forma de Cruz, los resultados expresan que el grupo de DZP (1 mg/kg, *i.p.*) aumentó el tiempo de permanencia a los brazos abiertos en comparación del vehículo ($p < 0.001$). Las dosis de 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg de SsEM, no presentaron diferencia significativa en comparación del vehículo ($p > 0.05$).

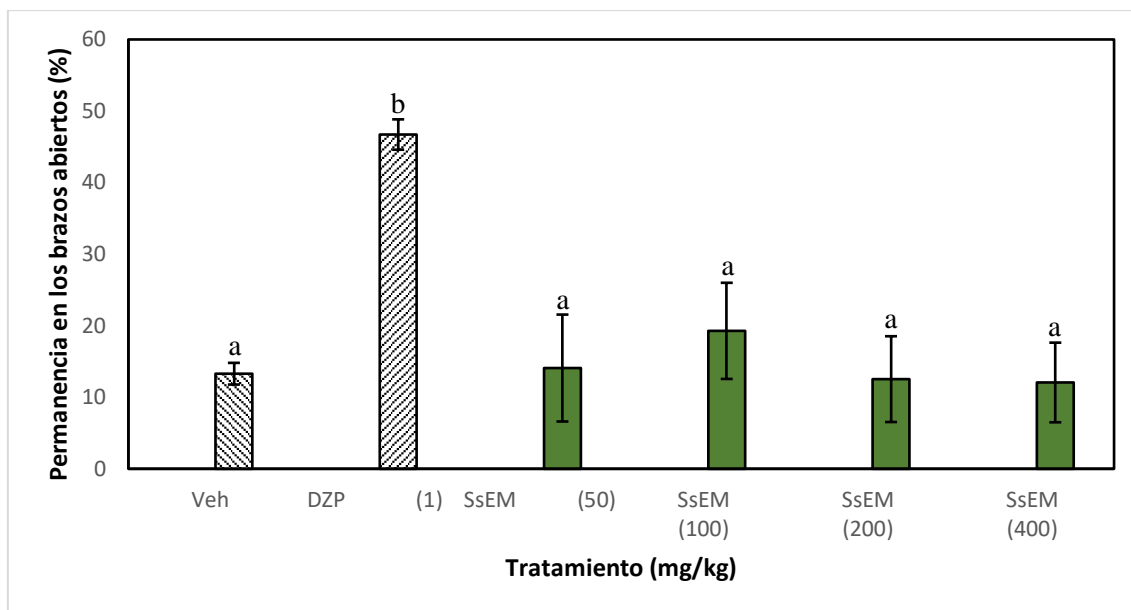


Figura 42. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl (SsEM) sobre el porcentaje del de las entradas a los brazos abiertos de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de LEC. $b = p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl

En la Figura 43 se muestran los estiramientos verticales realizados por los ratones CD-1 en el modelo de Laberinto Elevado en forma de Cruz, se aprecia que el grupo de DZP (1 mg/kg, *i.p.*), disminuyó los estiramientos verticales en comparación del vehículo ($p < 0.05$). Los grupos de SsEM de 100 mg/kg y 400 mg/kg muestran una reducción de estiramientos verticales a comparación del vehículo con una significancia de $p < 0.05$, las dosis de 50 mg/kg y 200 mg/kg de SsEM no presentaron diferencia significativa en comparación del vehículo ($p > 0.05$).

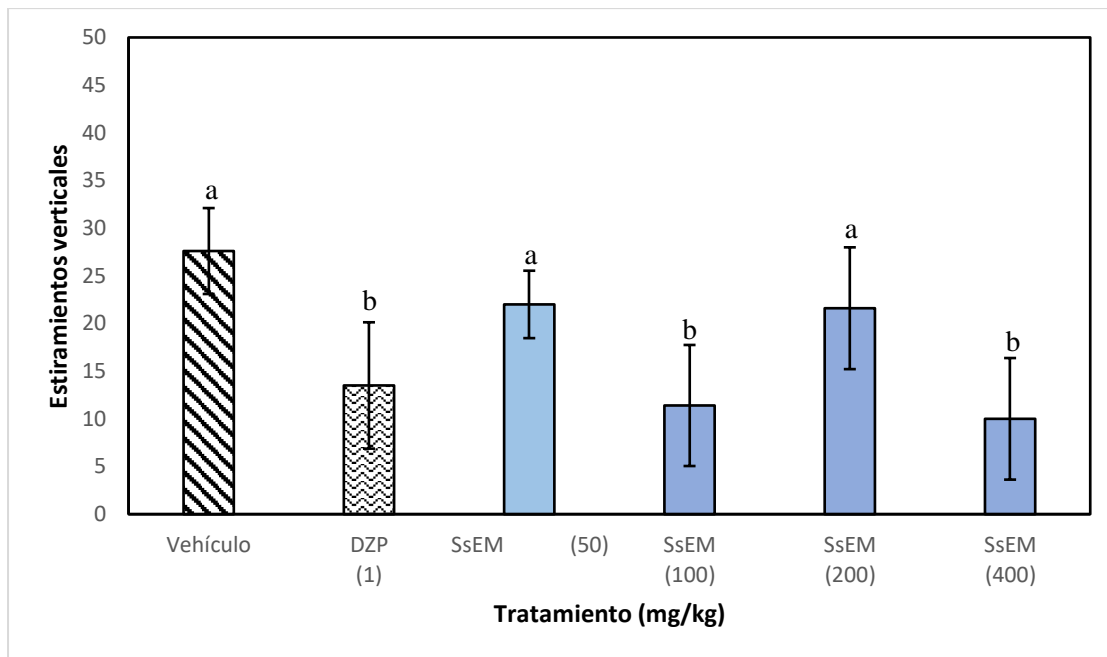


Figura 43. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltl. (SsEM) sobre los estiramientos verticales de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de LEC. $b = p < 0.05$ con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltl.

9.2.2 Efecto sobre la actividad motora espontánea de SsEM en Campo Abierto

En la Figura 44 se representa los cruces totales realizados por los ratones CD-1 en la prueba de Campo Abierto. Se observa que el grupo de DZP (1 mg/kg, *i.p.*) no presentó diferencia significativa a comparación del vehículo ($p > 0.05$). El grupo de (100 mg/kg, *v.o*) de SsEM, aumentó los cruces en comparación del vehículo ($p < 0.05$). El grupo de 200 mg/kg y 400 mg/kg (*v.o*) de SsEM aumentaron el número de cruces en comparación del vehículo ($p < 0.001$). Lo cual es indicativo que las diferentes dosis del extracto modifican la actividad motora espontánea similar a como lo hacen los fármacos estimulantes tales como las anfetaminas.

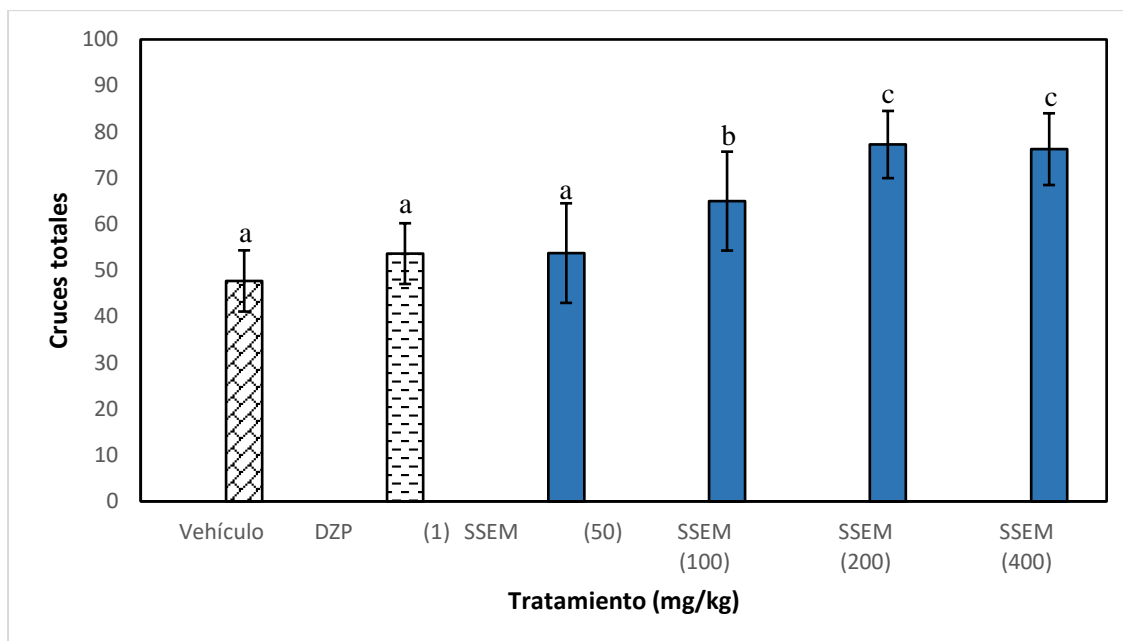


Figura 44. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* (Ss.) Schltdl. (SsEM) sobre el número total de cruces de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de CA. $b = p < 0.05$, $c = p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl.

En la Figura 45 se muestran los resultados obtenidos para el parámetro del os cruces en el centro realizados por los ratones CD-1 en la prueba de Campo Abierto. El grupo de DZP (1 mg/kg, *i.p.*) no aumentó significativamente el número de cruces en el centro, en comparación del vehículo ($p > 0.05$). Las dosis 50 mg/kg y 100 mg/kg (*v.o.*) de SsEM no presentaron diferencia significativa a comparación del vehículo, ($p > 0.05$). El grupo de (200 mg/kg, *v.o.*) aumentó significativamente el número de cruces en el centro de los ratones a comparación del vehículo ($p < 0.001$), la dosis de 400 mg/kg (*v.o.*) también aumentó los cruces en el centro de manera significativa a comparación del vehículo ($p < 0.05$) lo cual evidencia un incremento en la actividad motora espontanea similar a los fármacos estimulantes.

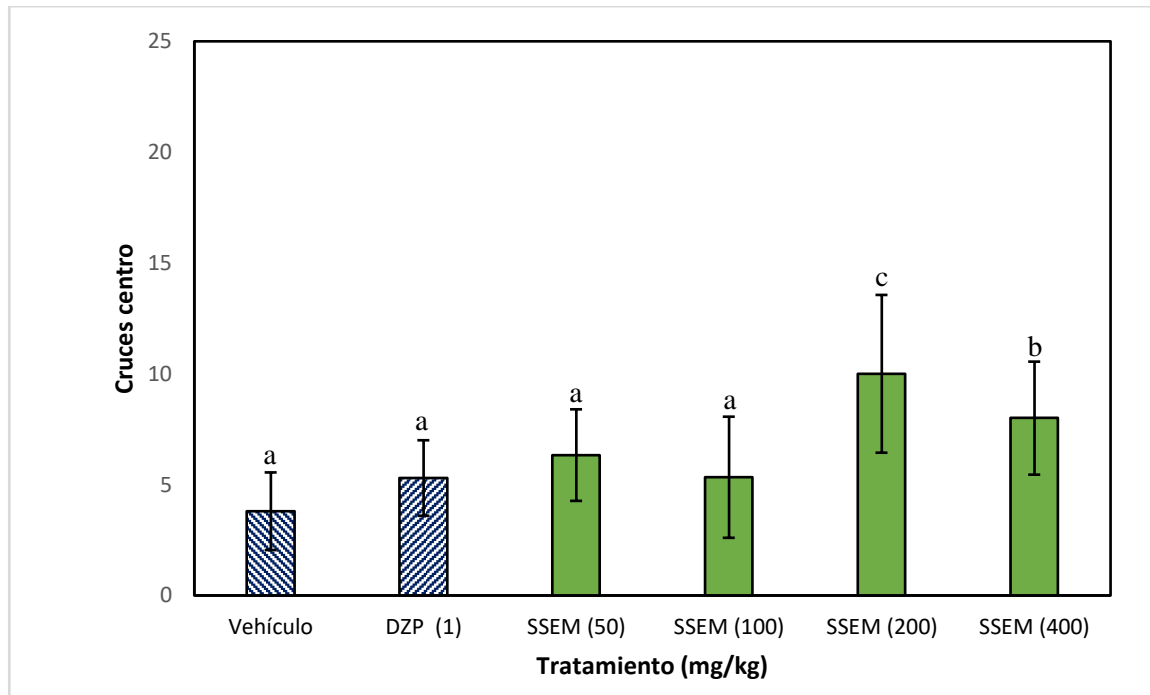


Figura 45. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl (SsEM) sobre el número de cruces en el centro de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de CA. $b = p < 0.05$, $c = p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl.

9.2.3 Efecto antidepresivo de SsEM en la prueba de Nado Forzado

En la Figura 46 se muestra que el grupo que recibió Imipramina (15 mg/kg, *v.o.*) presentó una disminución estadísticamente diferente del grupo vehículo ($p < 0.001$), este resultado es característico de los fármacos antidepresivos. De manera similar, los grupos que recibieron las diferentes dosis de SsEM (50, 100, 200, 400 mg/kg, *v.o.*) indujeron una disminución en el tiempo de inmovilidad estadísticamente diferente del grupo vehículo ($p < 0.001$).

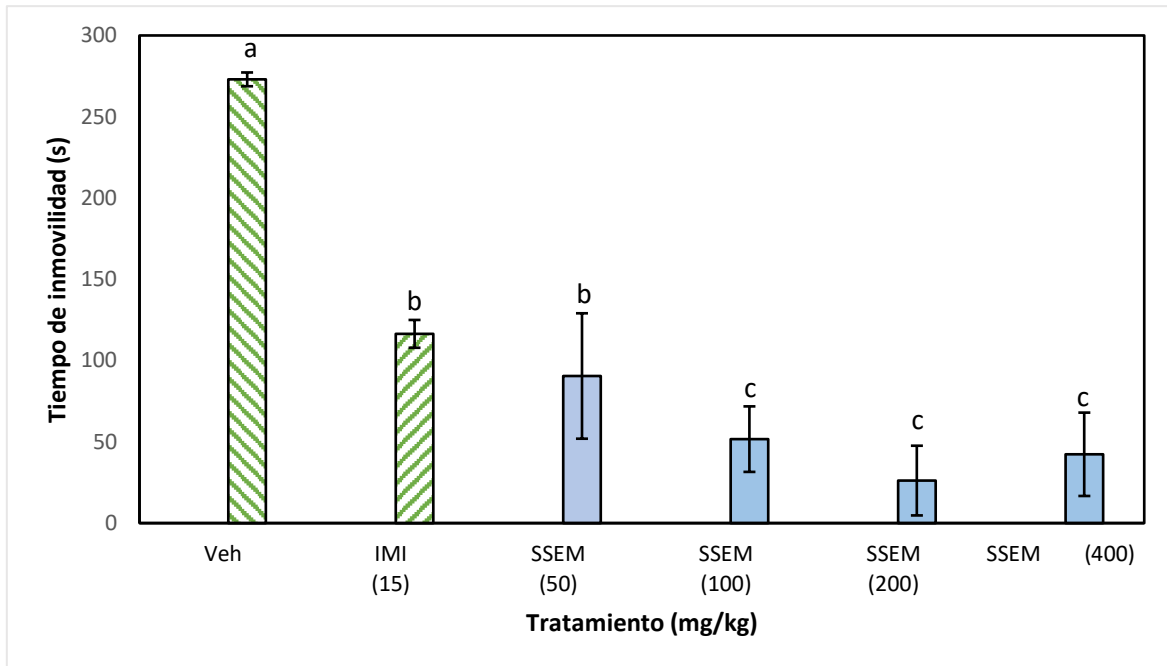


Figura 46. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltidl (SsEM) sobre el tiempo de inmovilidad de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de Nado forzado. $b = p < 0.05$, $c = p < 0.001$ con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); IMI, clorhidrato de Imipramina; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltidl.

9.2.4 Efecto anticonvulsivo de SsEM en el modelo de Convulsiones inducidas por pentilentetrazol (PTZ)

En la Figura 47 se muestra que el grupo que recibió DZP (1 mg/kg, *i.p.*), presentó una disminución de las convulsiones tónicas en comparación del grupo vehículo, lo cual resulta estadísticamente diferente del grupo utilizado como vehículo ($p < 0.001$). Sin embargo, para los grupos experimentales (50, 100, 200, 400 mg/kg, *v.o.*) no presentaron dicha disminución en cuanto al número de convulsiones tónicas, por lo que no existe una diferencia significativa, ($p > 0.05$).

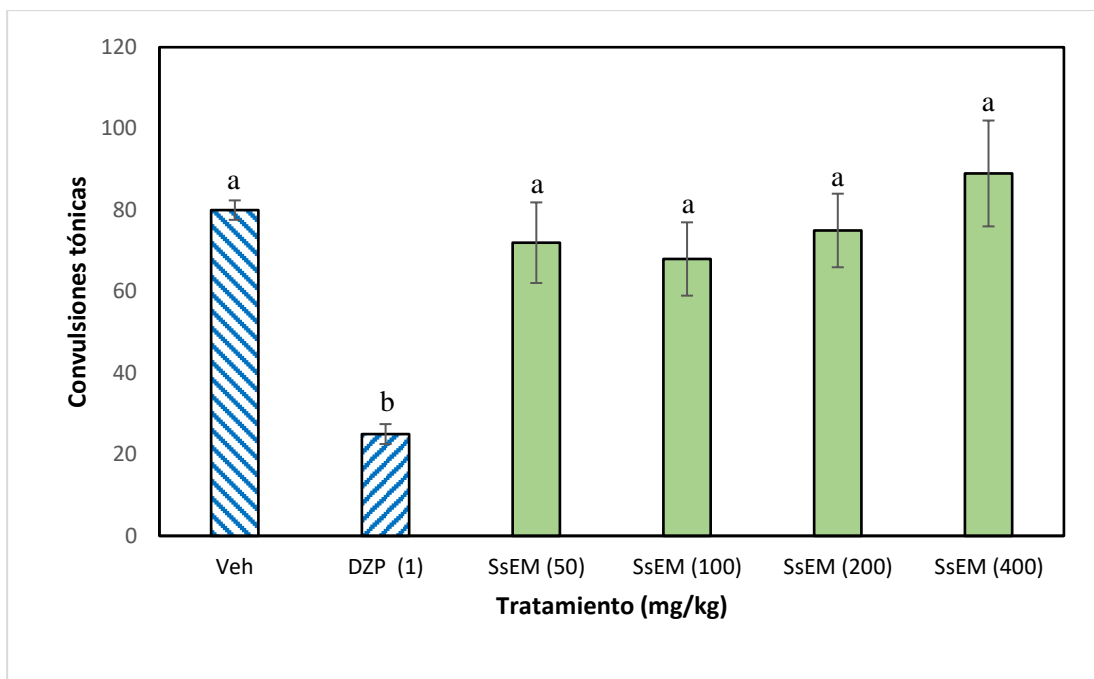


Figura 47. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltidl (SsEM) sobre el número de convulsiones tónicas de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de Convulsiones inducidas por con Pentilentetrazol (CIP). $b = p < 0.05$, con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, Diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltidl.

En la Figura 48 se muestra el número de convulsiones clónicas, en donde se aprecia que el grupo DZP (1 mg/kg *i.p.*), presentó una disminución de estas estadísticamente diferente en comparación del vehículo ($p < 0.001$). El resto de los grupos experimentales de los tratamientos (50 – 400 mg/kg, *v.o.*) no presentó una disminución significativamente diferente en el número de convulsiones clónicas en comparación del vehículo, ($p > 0.05$).

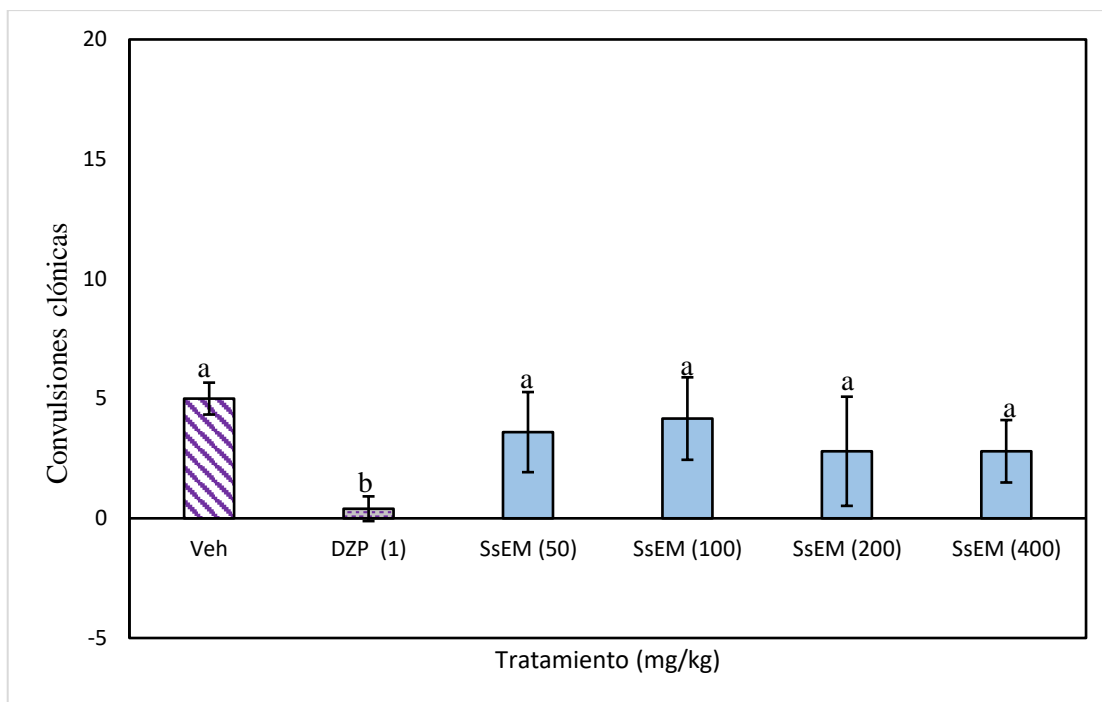


Figura 48. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schlttl (SsEM) sobre el número de convulsiones clónicas de los ratones CD-1expuestos a la prueba de Convulsiones inducidas por con Pentilentetrazol (CIP). $b = p < 0.05$, con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, Diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schlttl .

En la Figura 49 se muestra el número total de convulsiones tónico-clónicas, en donde se reporta que el grupo de DZP (1 mg/kg, *i.p.*) disminuyó significativamente la aparición de las convulsiones tónico-clónicas en comparación con el vehículo, ($p < 0.001$). Mientras que en el resto de los grupos experimentales correspondientes a los tratamientos de SsEM (50, 100, 200, 400 mg/kg, *v.o.*), no inhibieron la aparición de dichas convulsiones, lo cual significa que no existe una diferencia estadísticamente significativa en comparación del vehículo ($p > 0.05$).

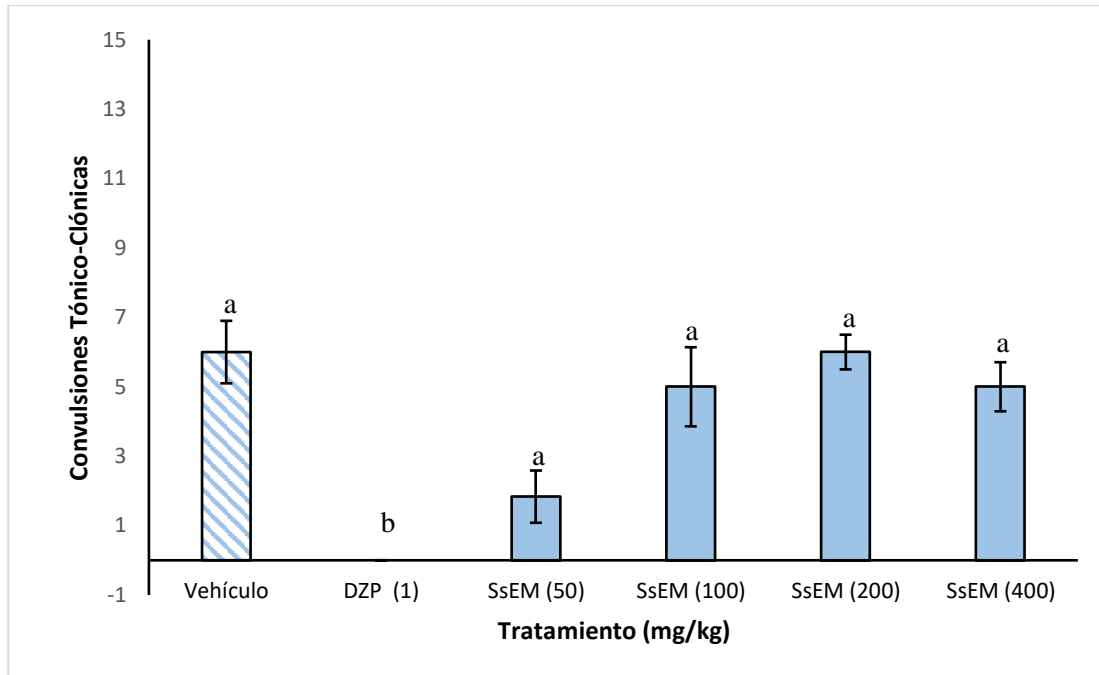


Figura 49. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl (SsEM) sobre el número de convulsiones tónico-clónicas de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de Convulsiones inducidas por con Pentilentetrazol (CIP). $b = p < 0.05$, con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, Diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltdl.

El número total de convulsiones se muestra en la Figura 50, el grupo que recibió el vehículo presentó 91.00 ± 2.91 convulsiones totales. El grupo que recibió el fármaco DZP (1 mg/kg, *i.p.*) indujo una disminución de convulsiones totales en los ratones CD-1 a un valor de 25.40 ± 1.30 , por lo que existe un resultado significativamente diferente al compararlo con el vehículo, ($p < 0.001$). Mientras que para el resto de los grupos experimentales dosificados (50, 100, 200, 400 mg/kg, *v.o.*) no presentaron una diferencia estadísticamente significativa en comparación del vehículo ($p > 0.05$).

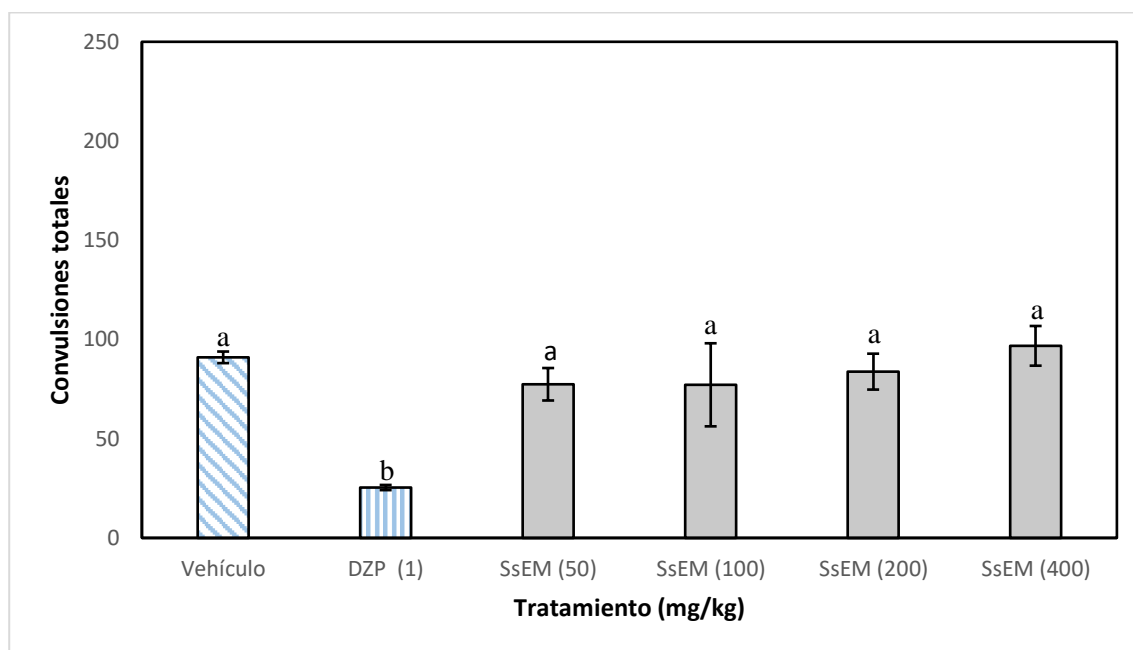


Figura 50. Efecto de la administración oral del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltidl (SsEM) sobre el número de convulsiones totales de los ratones CD-1 expuestos a la prueba de Convulsiones inducidas por con Pentilentetrazol (CIP). $b = p < 0.05$, con ANOVA seguida de una prueba *post hoc* de Tukey (media \pm D.S.). Veh, vehículo (100 μ L/10g); DZP, Diazepam; SsEM extracto metanólico de *Serjania schiedeana* Schltidl.

9.2.5 Tiempo de latencia de las convulsiones tónicas, clónicas, totales y tiempo de muerte

Dentro del modelo de convulsiones inducidas por pentilentetrazol, se reporta lo siguiente. El grupo vehículo (10 μ L/10 g, *v.o.*) presentó una media en el tiempo de latencia de las convulsiones tónicas de 69.50 s, mientras que DZP (1 mg/kg, *i.p.*) presentó una media de 175.66 s, por lo que estadísticamente, lo hace significativamente diferente en comparación del vehículo ($p < 0.05$). El resto de los grupos experimentales (50, 100, 200, 400 mg/kg, *v.o.*) no presentaron valores de medias con una diferencia significativa en comparación del vehículo ($p > 0.05$).

Para el caso de la latencia de las convulsiones clónicas (s), el grupo vehículo (10 μ L/10 g, *v.o.*) reportó una media 74.50 s, mientras que el grupo de DZP presentó un aumento en el tiempo de la latencia de 215.40 s, por lo que existe una diferencia significativa en comparación del vehículo ($p < 0.05$). Mientras que las dosis de los grupos experimentales de (50, 100, 400 mg/kg *v.o.*) no reportaron diferencia significativa en comparación del vehículo ($p > 0.05$).

Para el análisis del número de las convulsiones totales, el grupo vehículo presentó una media de 91.00 ± 2.91 , mientras que el grupo que recibió DZP (1 mg/kg, *i.p.*) presentó una

diminución en el número de convulsiones totales de 25.40 ± 1.3038 , por lo tanto, existe una diferencia significativa en comparación del grupo vehículo ($p < 0.05$). El resto de los grupos experimentales (50, 100, 200, 400 mg/kg, *v.o.*) no presentaron una diferencia estadísticamente significativa en comparación del vehículo ($p > 0.05$).

Para el parámetro tiempo de muerte (s), el grupo vehículo (10 μ L/10 g, *v.o.*) presentó una media 315.00 ± 3.45 s, mientras que el grupo que recibió DZP (1 mg/kg, *i.p.*), no se presentó ninguna muerte, por lo que lo es significativamente diferente en comparación del vehículo ($p < 0.05$). El resto de las dosis no presentó diferencia significativa en comparación del vehículo ($p > 0.05$).

Al analizar el parámetro de protección contra la mortalidad, en el grupo vehículo muestra que el porcentaje de sobrevivencia del 66.66 %. En comparación con el vehículo el grupo control positivo DZP (1 mg/kg, *i.p.*) indujo una protección del 100 % contra la mortalidad de los ratones. Asimismo, se presenta un 100 % de protección contra la mortalidad del grupo de (50 mg/kg, *v.o.*) de SsEM. Para el grupo de (100 y 400 mg/kg *v.o.*) SsEM indujeron una protección contra la mortalidad del 50 %; mientras que para el grupo experimental de (400 mg/kg *v.o.*) sólo tuvieron una protección contra la mortalidad en un 33.33 % (Ver tabla 6).

Tabla 6. Efecto anticonvulsivo del extracto metanólico de *Serjania schiedeana* (SsEM) sobre las convulsiones inducidas con PTZ en ratones CD-1.

Tratamiento (mg/kg)	Latencia Convulsiones Tónicas (s) media \pm DE	Latencia Convulsiones Clónicas (s) media \pm DE	Convulsiones totales (s) media \pm DE	Tiempo de muerte (s) media \pm DE	Protección contra la mortalidad (%)
Veh (10 μ L/10 g)	69.50 \pm 23.79	74.50 \pm 27.57	91.00 \pm 2.91	315.00 \pm 3.45	66.66
DZP (1.0)	175.66 \pm 42.70 *	215.40 \pm 91.19 *	25.40 \pm 1.30 *	0.00 \pm 0.00 **	100.00 *
SsEM (50)	64.83 \pm 22.39	80.80 \pm 42.14	77.43 \pm 8.18	0.00 \pm 0.00	100.00 *
SsEM (100)	72.66 \pm 25.87	98.20 \pm 53.67	77.16 \pm 20.92	73.50 \pm 147.00	50.00
SsEM (200)	74.33 \pm 70.64	82.66 \pm 53.31	83.80 \pm 9.04	211.25 \pm 263.95	33.33
SsEM (400)	115.75 \pm 77.17	110.16 \pm 46.70	96.80 \pm 10.00	42.25 \pm 84.50	50.00

Los datos se presentan como la media \pm desviación estándar con $n=6$. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ comparado con el vehículo usando un ANOVA y una prueba *post hoc* de Tukey. Veh, vehículo; DZP, diazepam; SsEM, extracto metanólico de *Serjania schiedeana*.

9.2.6. Resultados de la evaluación neurofarmacológica del extracto de SsEM.

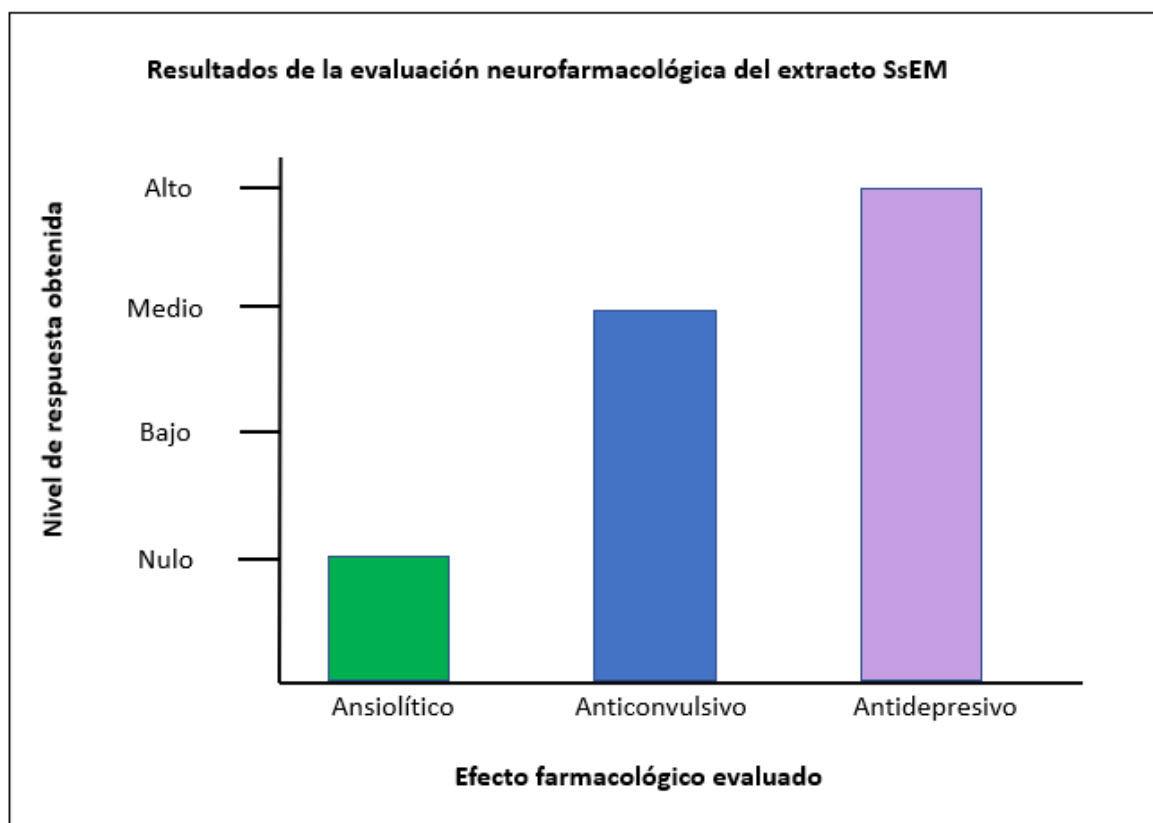


Figura 51. Resultados de la evaluación neurofarmacológica del extracto SsEM.

En la figura 51. se muestran los resultados de las evaluaciones neurofarmacológicas realizadas al extracto metanólico de *Serjania schiedeana* (SsEM). SsEM no presentó efecto ansiolítico en la prueba de Laberinto Elevado en forma de Cruz; SsEM presenta resultados alentadores en la prueba de Convulsiones Inducidas con Pentilentetrazol pues protege a los ratones de la muerte, a pesar de no modificar el número de convulsiones; SsEM presentó el mejor efecto biológico al mostrar en el modelo de Nado Forzado un efecto del tipo antidepresivo similar al presentado por el fármaco antidepresivo Imipramina.

10. DISCUSIÓN

La especie vegetal *Serjania schiediana* o también conocida como “Bejuco de tres costillas”, durante mucho tiempo ha sido utilizada dentro de la medicina tradicional para tratar diversos padecimientos como lo es la inflamación del riñón, dolor de cintura, así como también de espalda, a su vez se utiliza para curar heridas y golpes (Maldonado 1997; Maldonado *et al.*, 2004). Gracias a dicho conocimiento tradicional, se han abierto las puertas para el estudio y análisis de su fitoquímica y de este modo pueda surgir una alternativa terapéutica más para diversas enfermedades, un aspecto muy deseable es que esta nueva alternativa no presente efectos secundarios no deseados, o éstos sean mínimos. En el presente proyecto de investigación se encontró que el extracto metanólico aislado de hojas de *Serjania schiediana*, posee un efecto antidepresivo en el modelo de nado forzado, ya que presentó una disminución en el tiempo de inmovilidad del ratón estadísticamente diferente del grupo vehículo ($p < 0.001$), este comportamiento lo presentan de forma característica los fármacos con efecto antidepresivo. En la literatura científica se encuentran disponibles poco estudios fitoquímicos y farmacológicos de especies del género *Serjania*, sin embargo, se pueden encontrar estudios farmacológicos donde se reportan varias actividades biológicas, tal es el caso de *S. caracasana* la cual posee actividad gastroprotectora; también se ha reportado que *S. communis* tiene propiedades analgésicas, *S. erecta*, antiinflamatorias y antioxidantes; *S. gonocarpaha* ha sido reportada con actividad citotóxica en las células del carcinoma de nasofaringe; *S. lethalis*, presenta efecto antibacteriano contra *Staphylococcus aureus* y efecto larvicida contra de *Aedes aegypti*, células del carcinoma del colon humano, así mismo especies como *S. meridionalis* han reportado actividad repelente contra *Myzus persicae* y *Epilachna paenulata*, (Quintanilla *et al.*, 2014). En los estudios fitoquímicos reportados en el género *Serjania* se han identificado saponinas, flavonoides, terpenos, esteroides y alcaloides (Salinas-Sánchez *et al.*, 2020). En el presente trabajo se corroboró mediante cromatografía en capa fina, la presencia de compuestos de tipo cumarina, terpenos, compuestos fenólicos y flavonoide; además se determinó por la misma técnica la presencia de una proantocianidina aislada con anterioridad por nuestro grupo de trabajo, la cual se ha reportado que induce efecto antiinflamatorio mediante dos ensayos farmacológicos en ratones: prueba de inflamación articular inducida por el 12-*O*-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) y artritis inducida por caolín/carragenina (K/C) (Salinas-Sánchez *et al.*, 2017). Se ha descrito actividad antidepresiva para este tipo de compuestos, por ejemplo, Jiang X *et al.*, (2017) demostraron en una prueba de conducta depresiva que el tiempo de inmovilidad de la prueba

de NF y en la prueba de suspensión de la cola (TST) se incrementó cuando a los ratones se les administró una dosis única de lipopolisacáridos (LPS) (0.83 mg/kg, *i.p.*), mientras que estas alteraciones se revirtieron con el tratamiento con proantocianidina (80 mg/kg, *v.o.*). Ahora bien, Xu *et al.*, (2010) demostraron que los niveles de noradrenalina y dopamina aumentan cuando se administraron dosis más altas de proantocianidinas en la corteza frontal como en el hipocampo, lo cual significa que estos efectos fueron similares a los efectos observados por el antidepresivo Imipramina (10 mg/kg), los modelos animales utilizados fueron NF y suspensión de cola de ratón, en donde las proantocianidinas demostraron reducir el tiempo de inmovilidad del ratón en dichos modelos farmacológicos. Por otro lado, se ha reportado que compuestos del tipo flavonoide extraídos de diversas especies vegetales han presentado actividad antidepresiva en modelos animales. El mecanismo de acción de los flavonoides con efecto antidepresivo en ratas es la reversión de las atenuaciones del neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), noradrenalina (NA), dopamina (DA) y el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y la regulación del gen para la expresión del receptor de neurotransmisor. En este caso una fracción de flavonoides que fue obtenida a partir de un extracto crudo de *Hypericum perforatum* indujo significativamente el tiempo de inmovilidad en las pruebas de NF, mostrando un efecto similar a los antidepresivos en los ratones (Guan *et al.*, 2016). Khan *et al.*, (2018) reportan que el efecto antidepresivo de los flavonoides está estrictamente relacionado principalmente con el aumento del contenido de aminas biógenas, esto debido a la restricción de la recaptación de aminas biógenas en las hendiduras sinápticas. Algunos reportes científicos señalan que los flavonoides pueden elevar el contenido de 5-HT, DA y NA en la hendidura sináptica y por lo tanto reducen la sintomatología clínica de la depresión.

Para el caso de las cumarinas, investigaciones previas reportan el efecto antidepresivo de la escopoletina en modelos farmacológicos como lo es la prueba de suspensión de la cola de ratón, sin embargo, no reportan un resultado significativamente diferente a su control negativo en la prueba de NF en animales no estresados (Capra *et al.*, 2010). Por otra parte, del mismo modo existen investigaciones dentro de la literatura científica donde se ha puesto a prueba a los terpenos en modelos animales como lo es la prueba de NF, en donde se demostró que los terpenos indujeron una disminución del tiempo de inmovilidad en los ratones estadísticamente significativa (Kubacka *et al.*, 2006). Lorigoooin *et al.*, (2021), realizaron un estudio en donde utilizan el limoneno, un terpeno muy común dentro de los cítricos y en donde gracias a su estudio pudieron reportar que este posee un efecto en la actividad de los neurotransmisores ocasionando así un efecto antidepresivo, efecto que fue

demostrado mediante NF, obteniendo como resultados que este terpeno reduce el tiempo de inmovilidad de los ratones en la prueba de manera estadísticamente significativa en comparación del vehículo.

Por otra parte, Jahani *et al*, (2019) en su investigación reportan que en el modelo de nado forzado los compuestos fenólicos inducen una disminución significativa del tiempo de inmovilidad de los ratones a dosis de 100, 200 y 400 mg/kg en comparación del grupo utilizado como vehículo, obteniendo resultados similares al grupo de control positivo en donde se les administró fármacos antidepresivos convencionales como fluoxetina e Imipramina. Can *et al*, (2011) reportaron que en los compuestos fenólicos podemos encontrar una gran variedad de constituyentes químicos, dentro de este grupo se han realizado diversos estudios mediante modelos farmacológicos como lo es NF, para probar los compuestos que han sido aislados, tal es el caso de la rutina, un flavonoide, que se le atribuye la actividad antidepresiva, debido a la alta concentración de esta en el extracto metanólico de *Hypericum montbretti*, en este estudio se propone que el mecanismo de acción de los flavonoides se da por inhibir la enzima monoamino oxidasa (MAO).

11. CONCLUSIONES

- El extracto metanólico de *Serjania schiedeana* (SsEM) no presentó efecto ansiolítico en el modelo de laberinto elevado en forma de cruz y campo abierto.
- El extracto metanólico *Serjania schiedeana* (SsEM) no presentó efecto anticonvulsivo en la prueba de convulsiones inducidas con pentilentetrazol.
- El extracto metanólico de *Serjania schiedeana* (SsEM) presentó un efecto antidepresivo en la prueba de Nado Forzado (NF).
- En el extracto SsEM se identificó la presencia de la proantocianidina polimérica: epicatequina (4 β \rightarrow 8)-epicatequina-(4 β \rightarrow 8, 2 β \rightarrow O \rightarrow 7), terpenos, flavonoides, cumarinas y compuestos fenólicos.

12. PERSPECTIVAS

Comparar el efecto antidepresivo del SsEM contra otros fármacos antidepresivos como Inhibidores de la recaptación de monoaminas, inhibidores de la monoaminoxidasa, antagonistas de los receptores, y psicoestimulantes antidepresivos.

Realizar un fraccionamiento mediante técnicas cromatográficas del extracto metanólico de hojas de *Serjania schiedeana* (SsEM) y la posterior identificación química de algunos de los compuestos pertenecientes al grupo de los terpenos, flavonoides, cumarinas, compuestos fenólicos.

Evaluar algunos de los compuestos puros aislados a partir de SsEM, en el modelo de nado forzado y determinar su efecto antidepresivo.

13. REFERENCIAS

- Arancibia, V. V., Lara, B., & Basauri, S. (2023).** Intoxicación por antidepresivos tricíclicos. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 48(1), 31-38.
- Bakre, A. G., Olayemi, J. O., Ojo, O. R., Odusanya, S. T., Agu, G. A., & Aderibigbe, A. O. (2019).** Antidepressant-like effect of ethanol extract of *Blighia unijugata* Bak.(Sapindaceae) leaves in acute and chronic models of depression in mice. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 34(2), 191-199.
- Bourin, M. (2015),** Animal models for anxiolytic-like drugs: a perspective. **Dialogues in Clinical Neuroscience**. 17 (03): 295-303.
- Boyzo, B. L. A., Bautista, F. J. O., & Coronel, H. R.** Niveles de ansiedad en una población mexicana. 150 M533–SCDD-Ed. 22 **Biblioteca Alberto Quijano Guerrero**, 75.
- Bustamante, S. E. (2003).** Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes. *Biblioteca virtual universal*.
- Calónico-Soto, Jorge.** (2019) Flora de Guerrero no. 85 : Sapindaceae. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias, 87-99.
- Campagne, D. M., & García-Campayo, J. (2005).** El inadecuado uso de las benzodiazepinas. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 31(8), 319-324.
- Can, A., Dao, D. T., Arad, M., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., & Gould, T. D. (2012).** The mouse forced swim test. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (59), e3638.
- Can, Ö. D., Ismail, I. B., Öztürk, Y., Öztürk, N., Potoğlu-Erkara, İ., Sagratini, G., ... & Maggi, F. (2011).** New antidepressant drug candidate: *Hypericum montbretti* extract. *Natural Product Research*, 25(15), 1469-1472.
- Capafons, A. (2001).** Tratamientos psicológicos eficaces para la ansiedad generalizada. **Psicothema**, 13(3), 442-446.
- Capra, J. C., Cunha, M. P., Machado, D. G., Zomkowski, A. D., Mendes, B. G., Santos, A. R. S., ... & Rodrigues, A. L. S. (2010).** Antidepressant-like effect of scopoletin, a coumarin isolated from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) in mice: evidence for the involvement of monoaminergic systems. *European Journal of Pharmacology*, 643(2-3), 232-238.
- Castillo Rimarachin, M. E., & Neira Diaz, R. R. (2021).** Etiología de la epilepsia y características de las crisis epilépticas en los pacientes del servicio de neurología del hospital nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2017-2018.

- Chomel, M., Guittonny-Larchevêque, M., Fernandez, C., Gallet, C., DesRochers, A., Paré, D., y Baldy, V. (2016). Plant secondary metabolites: a key driver of litter decomposition and soil nutrient cycling. *Journal of Ecology*, 104(6), 1527–1541. <https://doi.org/10.1111/1365-2745.12644>.
- Cruz-Morales, S. E., González-Reyes, M. R., Gómez-Romero, J., & Arriaga, J. C. (2003).** Modelos de ansiedad. *Revista Mexicana de Análisis de la conducta*, 28(1), 93-105.
- Dagnino, J. (2014).** Análisis de varianza. *Revista chilena de anestesia*, 43(4), 306-310.
- Danza, Á., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. (2009).** Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas: Benzodiazepine-related risks. *Archivos de medicina interna*, 31(4), 103-108
- Dawson US, Taylor MN y Reide PJ, (2003).** Lo esencial en la farmacología. 2th ed. España: El sevier
- DE LA ILAE, D. D. P. (2017).** Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*, 58(4), 512-521.
- Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Serjania schiedeana* Schlttdl.,** ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En Portal de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:19903>
- Dhayabaran, D., Florance, J., & Krsihnadas, N. (2012).** Anticonvulsant activity of alcoholic root extract of *Cardiospermum halicacabum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22, 323-329.
- Díaz-Véliz, G., & Mora, S. (2012).** Uso de modelos animales en el estudio de plantas medicinales con propiedades ansiolíticas y antidepresivas. *Rev Farmacol Chile*, 5(1), 21.
- Dirzo, R. (1985).** Metabolitos secundarios en las plantas.
- Engel J Jr.** International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42: 796-803.
- Escobar, F. (2010).** Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de ansiedad. *Guía de Manejo de Neurología [Internet]. Bogota (Col): Asociación Colombiana de Neurología*, 177-89.

- Fava, M., Østergaard, S. D., & Cassano, P. (2017).** Trastornos del estado de ánimo: trastornos depresivos (trastorno de depresión mayor).
- Fernández de Caleyá, P.B.; Espejo-Serna, M.A.; López-Ferrari, A.R.** Herbario de la Real Expedición Botánica de Nueva España (1787–1803); Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) **Real Jardín Botánico**: Madrid, Spain, 2010.
- Fernández-Argüelles, P. (2011).** Estudio psicológico del trastorno distímico en la mujer. *Actas Esp Psiquiatr*, 39(5), 331-3.
- File, S. E., Kenny, P. J., Cheeta, S. (2000).** The Role of the Dorsal Hippocampal Serotonergic and cholinergic Sytems in the modulation of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 66 (1):65-72. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057\(00\)00198-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057(00)00198-2).
- Flórez, J.:** FARMACOLOGÍA HUMANA, Editorial Masson-Salvat Medicina. 4° o 5° edición. 2001.
- Gallegos, A. M., & Castillo, S. S. (2014).** Modelos animales de miedo y ansiedad: descripciones neuro-conductuales. *Actualidades en psicología*, 28(117), 1-12.
- Galletero, J., Guimón, J., Echeburúa, E., Yllá, L., & González de Rivera, L. (1989).** Etiología de la ansiedad. *Monografías de Psiquiatría*, 1(4), 1-11.
- García, H. B. (2012).** La depresión: etiología y tratamiento. *Ciencia y sociedad*, 37(2), 183-197.
- García-Herrera, J., & Nogueras Morillas, E. (2013).** Guía de Autoayuda para la Depresión y los Trastornos de Ansiedad.
- Gómez, C., Saldívar-González, J. A., & Rodríguez, R. (2002).** Modelos animales para el estudio de la ansiedad: una aproximación crítica. *Salud Mental*, 25(1), 14-24.
- Gonzalez, C., Quijada, M., Retamal, P., Salinas, J., & Vera, P. (2006).** **Guia Clínica: Tratamiento de Personas con Depresión. Ministerio de Salud.**
- Goyal, S. (2014).** Plantas medicinales del género Sapindus (Sapindaceae)-Una revisión de su botánica, fitoquímica, actividad biológica y usos tradicionales. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 4 (5), 7-20.
- Guan, L. P., & Liu, B. Y. (2016).** Antidepressant-like effects and mechanisms of flavonoids and related analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 121, 47-57.
- Guardiola B, JL; García L, A.** 1990. Fisiología vegetal I: nutrición y transporte. Madrid, España, SINTESIS. 397 p.
- Haseitel, M, & Silva, E. (2015).** Trastornos hormonales en pacientes con epilepsia. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 52(2), 108-112.

- Heerlein, Andrés. (2002).** Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40(Supl. 1), 21-45. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000500003>
- Hoffman RS., Howlan MA, Lewin NA, Nelson LS & Goldfrank LR. (2015)** Goldfrank's Toxicologic Emergencies. (Mc Graw Hill Education) (10th ed.)
- Ibáñez, L. A. (2004).** Caracterización química y efecto antiinflamatorio del extracto metanólico de las hojas de pelargonium robertianum L, «Geranio», en mus musculus. **Horizonte Médico (Lima)**, 4(2), 82-86.
- Istilli, P. T., Miasso, A. I., Padovan, C. M., Crippa, J. A., & Tirapelli, C. R. (2010).** Antidepresivos: uso y conocimiento entre estudiantes de enfermería. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 18, 421-428.
- Jahani, R., Khaledyan, D., Jahani, A., Jamshidi, E., Kamalinejad, M., Khoramjouy, M., & Faizi, M. (2019).** Evaluation and comparison of the antidepressant-like activity of Artemisia dracunculoides and Stachys lavandulifolia ethanolic extracts: an in vivo study. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 14(6), 544.
- Jara, J., Wood, P. I., & Speranza, N. (2021)** Fitomedicamentos: lugar en la terapéutica desde la mirada farmacológica.
- Jerez, C. G. (2014).** Estudio criminológico y criminalístico de riesgos de adicción y dependencia por el uso continuado y no prescrito de productos medicamentosos: barbitúricos o sedantes. **Universidad Mariano Galvez De Guatemala.**
- Jiang, X., Liu, J., Lin, Q., Mao, K., Tian, F., Jing, C., ... & Pang, C. (2017).** Proanthocyanidin prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice via neuroinflammatory pathway. *Brain research bulletin*, 135, 40-46.
- Jiménez, AA. (2017).** Medicina tradicional. Boletín CONAMED-OPS. Julio-Agosto. 31-34.
- Jiménez, G. S., Ducoing, H. P., & Sosa, M. R. (2003).** La participación de los metabolitos secundarios en la defensa de las plantas. **Revista mexicana de fitopatología**, 21(3), 355-363
- Kamenetzky, G., & Mustaca, A. (2006).** Alcoholismo y ansiedad: modelos animales. **International journal of psychology and psychological therapy**, 6(3), 343-364.
- Katzung, B. G., Trevor, A. J., Masters, S. B. (2013).** Farmacología básica y clínica (12a. ed.). México: **McGraw-Hill**. p. 373.

- Khan, H., Perviz, S., Sureda, A., Nabavi, S. M., & Tejada, S. (2018).** Current standing of plant derived flavonoids as an antidepressant. *Food and Chemical Toxicology*, *119*, 176-188.
- Kubacka, M., Librowski, T., Czarnecki, R., Frackowiak, B., & Lochynski, S. (2006).** Anticonvulsant and antidepressant activity of the selected terpene GABA derivatives in experimental tests in mice. *Pharmacological reports*, *58*(6), 936.
- Kumar R, Muruganathan G, Nandakumar K, Talwar S.** Isolation of anxiolytic principle from ethanolic root extract of *Cardiospermum halicacabum*. *Phytomedicine*. **2011** Jan 15;18(2-3):219-23. doi: **10.1016/j.phymed.2010.07.002**. Epub 2010 Aug 22. PMID: 20732800.
- León Mora, J. P.** Evaluación del efecto neuroprotector de Fenobarbital y WIN en el modelo de epilepsia inducida por Pentilentetrazol (PTZ) en ratones CD1.
- López Vantour, A., Aroche Arzuaga, A., Bestard Romero, J., & Ocaña Fontela, N. (2010).** Uso y abuso de las benzodiazepinas. *Medisan*, *14*(4), 0-0.
- López-Meraz, M. L., Rocha, L., Miquel, M., Hernández, M. E., Cárdenas, R. T., Coria-Ávila, G. A., ... & Manzo, J. (2009).** Conceptos básicos de la epilepsia. *Revista Médica de La Universidad Veracruzana*, *9*(2), 31-37.
- Lorigooini, Z., Boroujeni, S. N., Sayyadi-Shahraki, M., Rahimi-Madiseh, M., Bijad, E., & Amini-Khoei, H. (2021).** Limonene through attenuation of neuroinflammation and nitrite level exerts antidepressant-like effect on mouse model of maternal separation stress. *Behavioural neurology*, *2021*.
- Löscher, W. (2017).** Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochemical research*, *42*, 1873-1888.
- Lumbreras, E. L., & de Lorenzo Cáceres, J. M. S. (2009).** *Dodonaea viscosa* Jacq.(Sapindaceae), novedad florística para la península Ibérica. *Flora Montiberica*, *(43)*, 3-7.
- Maina G, Mauri M, Rossi A.** Anxiety and depression *Journal of Psychopathology* **2016**;22:236-250.
- Maldonado AB. 1997.** Aprovechamiento de los recursos florísticos de la Sierra de Huautla, Morelos. Tesis de Maestría en Ciencias. **Universidad Nacional Autónoma de México.** Ciudad de México, México
- Maldonado B, Ortiz A, Dorado O. 2004.** Preparados galénicos e imágenes de plantas medicinales. Una alternativa para promotoras de la salud en la Reserva de la Biosfera

Sierra de Huautla. **Centro de Educación Ambiental e Investigación Sierra de Huautla. Morelos, México**

Masschelein-Kleiner, L. (2004). Les solvantes (pp. 142-142). Santiago de Chile: **Centro Nacional de Conservación y Restauración.**

Mihic S, & Harris R (2017). Hipnóticos y sedantes. Brunton L.L., & Chabner B.A., & Knollmann B.C.(Eds.), *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e.* **McGraw Hill**

Ministerio de salud. (2013). Guía clínica. Depresión en personas de 15 años y más. MINSAL.

Miranda, D. A., Conde, C. A., Celis, C., & Corzo, S. P. (2009). Modelado del comportamiento de ratas en laberinto en cruz elevado basado en redes neuronales artificiales. *Revista Colombiana de Física*, 41(2), 406.

Montes, C. (2004). La depresión y su etiología: Una patología compleja. *Academia Biomédica Digital*, ISSN-e, 1-15.

National Institute of Mental Health (NIMH), (2017). <http://www.nimh.nih.gov/index.shtml>. Consultado el 4 de abril del 2022

Necchi, R. M. M., Ercolani, C., Dalmora, S. L., & Manfron, M. P. (2012). ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY AND CONCENTRATIONS OF POLYPHENOLS, FLAVONOIDS ETHANOL EXTRACT OF *Dodonaea viscosa* (SAPINDACEAE). *Saúde (Santa Maria)*, 38(1), 113-120.

O'Donell, J.M., & Shelton, R. C. (2011). Drug therapy of depression and anxiety disorders. In *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* twelfth edition ed.; L. Brunton, B.A.C.B.K., Ed.; McGraw-Hill Education: 2011; pp. 397-415.

OMA. (2023). Depresión

OMS (2019_a). Trastornos mentales

OMS. (2019_b). Cada 40 segundos se suicida una persona. Ginebra, Suiza. Disponible en: [<https://www.who.int/es/news/item/09-09-2019-suicide-one-person-dies-every-40-seconds>] Fecha de acceso: [20-mayo-2022].

OMS. (2020_a). 2020: Un año desafiante para la salud mental.

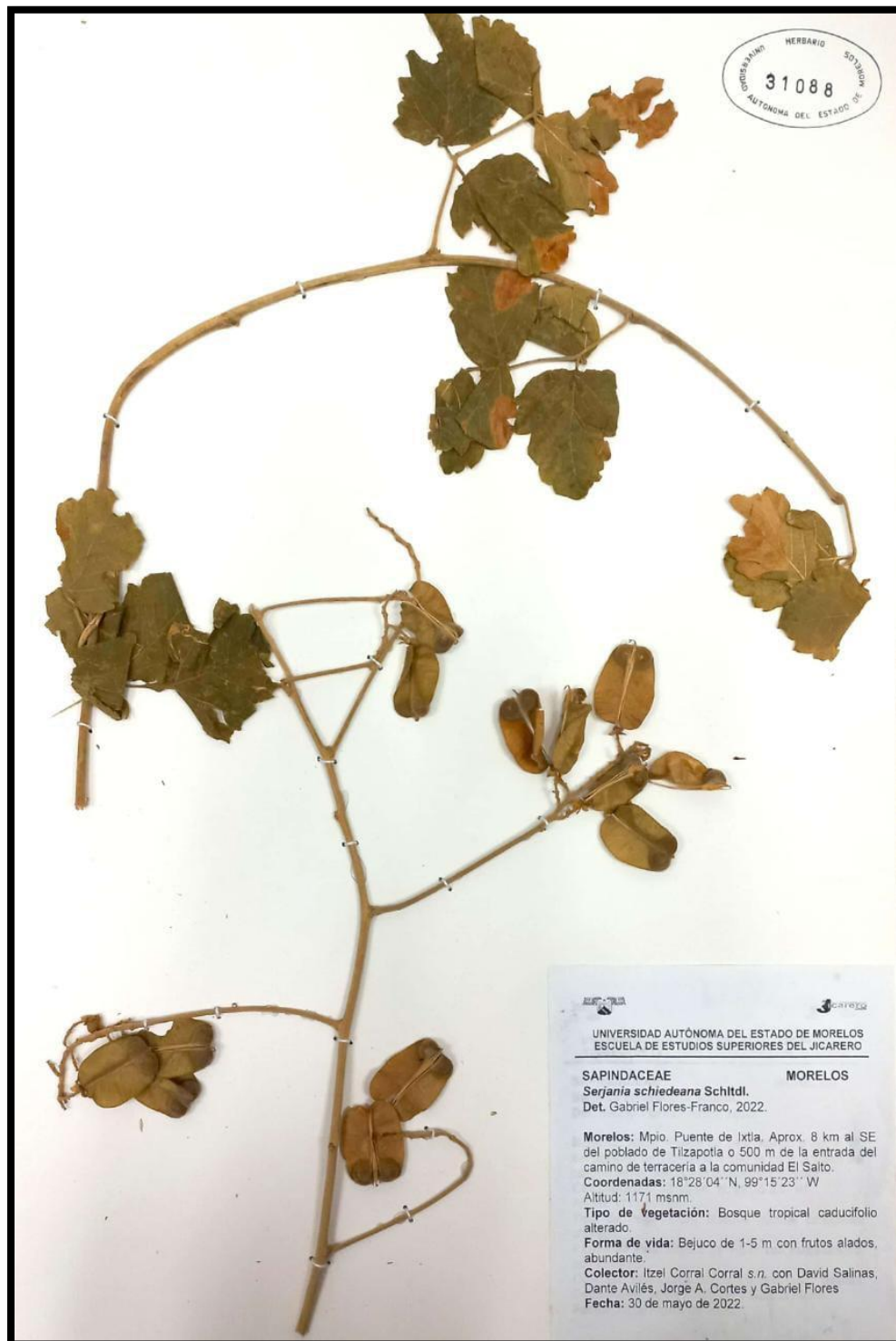
OMS. (2020_b). *Día Mundial de la Salud Mental: una oportunidad para impulsar un aumento a gran escala de la inversión en salud mental.* Ginebra, Suiza. Disponible en: [<https://www.who.int/es/news/item/27-08-2020-world-mental-health-day-an-opportunity-to-kick-start-a-massive-scale-up-in-investment-in-mental-health>]. Fecha de acceso: 20-mayo-2022.

- Organización Mundial de la Salud. (2015).** Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias
- Pelissolo, A. (2019).** Trastornos de ansiedad y fóbicos. *EMC-Tratado de Medicina*, 23(2), 1-8.
- Quintanilla, RHR y Pinto, AC (2014).** Constituyentes Químicos y Propiedades Biológicas de Especies del Género Serjania. *Revista Virtual de Química*, 6 (6), 1583-1606
- Ramón Ccana, F. C. (2017).** Efecto del estrés abiótico post-cosecha en las características físico-químicas y de algunos metabolitos primarios de mashua morada (*Tropaeolum tuberosum* Ruíz & Pavón).
- Ramos-Morales, F. R., Correa-Basurto, J., Saavedra-Vélez, M., Acosta-Hernández, M. E., Gasca-Pérez, E., Pérez-Palacios, A., & Trujillo-Ferrara, J. (2012).** Modelo PTZ: un screening primario para el desarrollo de nuevas moléculas con actividad anticonvulsivante. *Archivos de Neurociencias*, 17(1), 45-48.
- Rapacz, A., Kamiński, K., Obniska, J., Koczurkiewicz, P., Pękala, E., & Filipek, B. (2017).** Analgesic, antiallodynic, and anticonvulsant activity of novel hybrid molecules derived from N-benzyl-2-(2, 5-dioxopyrrolidin-1-yl) propanamide and 2-(2, 5-dioxopyrrolidin-1-yl) butanamide in animal models of pain and epilepsy. *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 390, 567-579.
- Rodgers, R.J. (1997).** Animal models of anxiety: where next? *Behav Pharmacol*, 8:477-496.
- Rodríguez Chala, H. (2016).** Tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para la ansiedad al tratamiento estomatológico. *Revista Cubana de Estomatología*, 53(4), 277-290.
- Rodríguez, J. J., Kohn, R., & Aguilar-Gaxiola, S. (Eds.). (2009).** *Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe* (No. 632). **Pan American Health Org**
- Rogg, H. 2000.** Manejo integrado y control biológico de plagas y enfermedades. Quito, Ecuador. **Corporación Proexant.**
- Romero, C., & González, J. B. (2005).** Antidepresivos: revisión. *Farmacia profesional*, 19(10), 76-80.
- Romero-Cerecero O, Islas-Garduño AL, Tortoriello-García J.** Uso de plantas medicinales en pacientes con síntomas de ansiedad generalizada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019; 57 (6): 364-370.
- Rosas-Gutiérrez I, Simón-Arceo K, Mercado F.** Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Salud Mental.* 2013;36(4):325-329.

- Salaberría, K.,** Fernández-Montalvo, J., & Echeburúa, E. (1995). Ansiedad normal, ansiedad patológica y trastornos de ansiedad: ¿un camino discontinuo? *Boletín de Psicología*, 48, 67-81.
- Salinas-Sánchez, D.O.,** Avilés-Montes, D. Aldana-Llanos, L. Gutiérrez -Ochoa, M., Figueroa-Brito, R., Sotelo-Leyva, C. (2020). Efecto insecticida de *Serjania chideana* para el control de *Spodoptera frugiperda* bajo condiciones de laboratorio e invernadero. *Southwestern Entomologist*. 45 (2): 521-530. <https://doi.org/10.3958/059.045.0220>
- Salinas-Sánchez, D.O.,** Jiménez-Ferrer, E., Sánchez-Sánchez, V., Zamilpa, A., González-Cortazar, M., Tortoriello, J., Herrera-Ruíz, M. (2017). Anti-Inflammatory Activity of a Polymeric Proanthocyanidin from *Serjania schiedeana*. *Molecules*.22. 863; doi:10.3390/molecules22060863.
- Schartzberg A,** Nemeroff C. *The American Psychiatry Textbook of Psychopharmacology*. 4 ed. American Psychiatry Publishing Inc; 2009
- Seminario, K.** 2002. IV SEMINARIO NACIONAL frutales de clima frío moderado. Medellin, Colombia
- Soto, J. C.,** & Tapia, J. E. H. (2019). *Flora De Guerrero*.
- Sternbach, L.H.,** 1981. *The Chemistry of Anxiolytics*. En: *Psychotropic Agents. Part II: Anxiolytics, Gerontopsychopharmacological Agents, and Psychomotor Stimulants*. Eds.: F. Hoffmeister y G. Stille. Springer-Verlag. Berlín.
- Tortella-Feliú, M.** (2014). Los Trastornos de Ansiedad en el DSM-5. *Cuadernos de medicina psicosomática y psiquiatria de enlace*, (110), 62-69.
- Vallejo, M.** (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para el trastorno obsesivo compulsivo. *Psicothema*, 13(3),419-427. ISSN: 0214-9915. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=72713307>
- Weiss, M. B.** (2014). Avaliação de atividade mutagênica de *Astronium fraxinifolium*, *Astronium urundeuva* e *Serjania marginata* Casar.
- Xu, Y.,** Li, S., Chen, R., Li, G., Barish, P. A., You, W., ... & Ogle, W. O. (2010). Antidepressant-like effect of low molecular proanthocyanidin in mice: involvement of monoaminergic system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 94(3), 447-453.
- Yankelevitch-Yahav, R.,** Franko, M., Huly, A., & Doron, R. (2015). The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (97), e52587.

Zhang, Z. (2004). Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. **Life Science.** 75: 1659-1699.

14. ANEXO



Anexo a. *Serjania schiedeana* Schlttdl colectada en El Salto, Municipio de Puente de Ixtla. Morelos. Muestra de la especie depositada en el herbario HUMO con número de registro 31088