



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

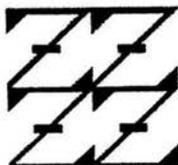
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**"ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO DE LA INTERACCIÓN
ENTRE *Ternstroemia pringlei* (FLOR DE TILA) Y
FÁRMACOS CON ACTIVIDAD DEPRESORA SOBRE EL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :

V I C T O R I A
R E Z A G U A D A R R A M A

U N A M
FES
ZARAGOZA



LO HUMANO ES
DE NUESTRA REFLEXION

MÉXICO, DF.

FEBRERO 2004

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

El presente proyecto de tesis se realizó en el laboratorio 126 del Departamento de Farmacia de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y contó con el financiamiento del proyecto PAPIIT IN 203902 de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través del proyecto 41231-M.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM por ser la Institución donde se definió mi futuro personal y profesional, porque fue mi casa y mi refugio. En especial a la FES-Z

Al Dr. Andrés Navarrete Castro por su apoyo, conocimientos y experiencia en la realización de este proyecto y por brindarme la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo.

Al Bioterio del Conjunto E de la Facultad de Química por la facilidades brindadas en el manejo y distribución de animales en la parte experimental de la tesis.

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) a través del Proyecto IN212300 y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CANACYT) a través del proyecto 41231-M por el financiamiento de la tesis.

A todos mis compañeros del Laboratorio 126, los que están y los que ya se fueron, por su apoyo y amistad.

A los profesores por la asesoría recibida para la realización de esta tesis.

A todos mis maestros que contribuyeron en mi formación.

DEDICATORIAS

A Dios

Por guiarme en la vida para seguir el camino adecuado,
abrirme las puertas a la felicidad y al conocimiento,
pero sobre todas las cosas por haberme dado
la capacidad para saber dirigirme por el mejor camino,
y encontrar a las personas más bellas.

A la memoria de mi madre

Una flor se marchitó antes de tiempo,
pero antes de irse dejó sus semillas
que germinaron y florecieron.
Gracias mamá por vivir en mi corazón
y darme esa fortaleza que me ha
permitido llegar a cumplir una de mis principales metas.
Porque a ti te debo mi ser entero, la fuerza y valor con
los que enfrento día a día la vida.

A mi padre

Porque me has dado lo más valioso que un padre
puede darle a un hijo, la oportunidad
de llegar a ser alguien en la vida.
Por tú nobleza, generosidad, apoyo y amor incondicional que
siempre me has brindado y me han permitido salir adelante.
Por tú ejemplo de lucha y superación constante
que siempre te ha caracterizado
aún en las situaciones más penosas y difíciles.

A mi abuelita

Que me ama ... como a su pequeño jardín.
A esos hermosos ojos de sol que iluminan
cada momento de mi vida... y pese a que el cansancio
cotidiano pretende ocultar su resplandor ... aún siento su calorcito.
Y que sin ser una buena tejedora de palabras
me ha regalado una vestimenta de confianza y cariño.

**Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

A mis hermanas

Por los momentos que hemos vivido juntas.
Y sobre todo porque sin sus gritos, ruidos y televisión
me hubiera dormido para más de tres exámenes.

A una persona especial

Que me ha brindado su apoyo en todo momento.
Que ha estado conmigo en las buenas y en las malas.
Con quien he vivido muchas experiencias especiales.
Quien me dio su amistad, su compañía y su cariño
sin necesidad de pedirselo.
Por los momentos vividos y por
los que nos quedad por compartir.
Porque a pesar de nuestras diferencias
nunca has dejado de demostrarme tu cariño.
Gracias por todo. Moy.

A mis compañeros y amigos

Que está por demás mencionarlos, que me han regalado
su sonrisa, amistad, afecto y.... algo más.
Muchísimas gracias por todo.

A mi familia

Porque siempre me dieron su cariño y ternura.
Por sus sabios consejos.

A tí

Quien, llenó de alegría y felicidad mi vida,
Por esto y muchas, muchas cosas más.
Y pase lo que pase siempre
estarás en mi mente y mi corazón.
Te amo.....

Que Dios me conceda hablar con
sensatez y que mis pensamientos sean
dignos de sus dones, pues él es quien
guía la sabiduría y dirige a los sabios.

Él me dio el verdadero conocimiento
de las cosas, para conocer como está hecho
el mundo; como se distinguen las plantas
y para qué sirven las raíces.

Sab. 7, 15, 17, 20

**Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

INDICE

Resumen	i
Lista de Cuadros	iv
Lista de Figuras	iv

INTRODUCCIÓN	1
---------------------------	---

I. MARCO TEÓRICO	4
-------------------------------	---

A. FÁRMACOS CON ACTIVIDAD SOBRE EL SNC UTILIZADOS EN LA INTERACCIÓN.....	4
---	---

1. Buspirona.....	4
2. Diacepam.....	5
3. Difenhidramina.....	5
4. Etanol.....	5
5. Haloperidol.....	6
6. Pentobarbital.....	6

B. PLANTAS CON ACTIVIDAD NEUROFARMACOLÓGICA.....	8
--	---

1. Almizcle.....	8
2. Amapola de California.....	8
3. Barberry.....	9
4. Betónica.....	9
5. Calderona amarilla.....	9
6. Carpintera.....	10
7. Chamomila.....	11
8. Fo-ti.....	11
9. Ginkgo.....	12

**Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

10. Ginseng.....	12
11. Hierba de San Juan.....	13
12. Kava-kava.....	13
13. Lavándula.....	14
14. Lúpulo.....	14
15. Ilama.....	15
16. Marihuana.....	15
17. <i>Nerium oleander</i>	16
18. Nuez moscada.....	16
19. Pasiflora.....	17
20. Ruda.....	17
21. Valeriana.....	18
C. GENERALIDADES DE LA FLOR DE TILA.....	19
1. Nombre científico.....	19
2. Nombre común.....	19
3. Clasificación taxonómica.....	19
4. Descripción.....	19
5. Fuentes botánicas.....	21
6. Composición química.....	21
7. Historia y usos comunes.....	21
8. Actividad farmacológica.....	22
D. INTERACCIONES PLANTA – FÁRMACO.....	23
E. ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO.....	24
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
III. HIPÓTESIS.....	31

**Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

IV. OBJETIVOS	32
A. OBJETIVO GENERAL.....	32
B. OBJETIVOS PARTICULARES.....	32
V. MATERIALES Y MÉTODOS	33
A. Material vegetal.....	33
B. Preparación de los extractos.....	33
C. Animales.....	34
D. Fármacos y dosificación.....	34
E. Prueba de exploración en tubo.....	36
F. Determinación de las curvas dosis-respuesta.....	37
G. Estudio de interacción.....	37
H. Análisis estadístico.....	37
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	39
VII. CONCLUSIONES	62
VIII. PERSPECTIVAS	63
REFERENCIAS	64

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

Resumen

Como parte de un estudio sistemático de la interacción entre plantas medicinales y fármacos, en el presente trabajo de tesis se describe, mediante un análisis isoblográfico, la interacción entre el extracto acuoso de *Ternstroemia pringlei* Standl, mejor conocida como flor de tila, y fármacos con actividad depresora sobre el Sistema Nervioso Central (diacepam, difenhidramina, etanol, buspirona, haloperidol y pentobarbital) y con el extracto hidroalcohólico de *Valeriana edulis* ssp *procera*. Con el propósito de conocer cuáles son los efectos potenciales al administrar simultáneamente dichas sustancias.

Como primer paso se determinó la DE_{50} a través de la construcción de las curvas dosis respuesta individual de cada fármaco y del extracto de las plantas, se realizó el cálculo teórico de las dosis aditivas de las combinaciones planta-fármaco. En seguida se determinó la DE_{50} de las combinaciones planta-fármaco en una proporción fija 1:1. Lo anterior se llevó a cabo en un modelo de exploración en ratones macho ICR.

Los resultados se analizaron estadísticamente a través de un análisis isoblográfico recomendado por Tallarida (2000), considerando diferencias significativas para una $p < 0.05$, con el propósito de conocer el tipo de interacción entre el extracto acuoso de *T. pringlei* y los fármacos depresores del SNC.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

En general todos los fármacos y extractos de prueba mostraron actividad depresora del SNC, con efecto dependiente de la dosis. El haloperidol fue el compuesto más activo, seguido de buspirona, diazepam, pentobarbital, difenhidramina, *Ternstroemia pringlei*, *Valeriana edulis* y etanol. Las interacciones entre buspirona + flor de tila y diazepam + flor de tila indican una interacción aditiva en la combinación evaluada, en contraste en la administración simultánea de flor de tila + difenhidramina, flor de tila + haloperidol y flor de tila + pentobarbital presentaron un efecto sinergista en las combinaciones de dosis evaluadas. En la combinación flor de tila + valeriana existe una interacción sinergista entre estos dos extractos. Para la combinación de flor de tila + etanol se presentó una atenuación del efecto.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación sustentan que el extracto acuoso de *T. pringlei* en estudio presenta actividad depresora sobre el SNC, justificando el uso tradicional de ésta como agente auxiliar para inducir el sueño, como tranquilizante y como ansiolítico. Además el efecto sinergista, demostrado a través del análisis isoblográfico, con difenhidramina, haloperidol, pentobarbital y valeriana, sugiere que deben tomarse precauciones al administrar simultáneamente la flor de tila con esos fármacos ya que pudiesen presentarse efectos tóxicos de consideración. Las mismas precauciones se deben considerar en la administración simultánea con el extracto de valeriana. En contraste, el efecto aditivo observado con diazepam y buspirona, indican que de manera predecible se pueden disminuir las dosis de estos fármacos y aumentar la dosis de

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

flor de tila para alcanzar el mismo efecto sedante pero con una disminución de los efectos secundarios de diacepam y buspirona. Finalmente este es el primer estudio de la interacción entre fármacos depresores del sistema nervioso central y una planta medicinal mexicana.

**Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

Lista de Cuadros.

Cuadro 1. Valores de la $DE_{50} \pm EEM$ de los fármacos y extractos individuales sobre ratones ICR macho.....	49
Cuadro 2. Valores de la $DE_{50} \pm EEM$ de la interacción del extracto con cada fármaco sobre ratones ICR macho.....	50
Cuadro 3. Concentraciones efectivas teóricas (Z_{teo}) \pm EEM y experimentales (Z_{exp}) \pm EEM de las combinaciones que provocan el 50% de la dosis efectiva de los compuestos en ratones ICR macho.....	51

Lista de Figuras

Figura 1. Fotografía del fruto de <i>Ternstroemia pringlei</i> Standl.....	20
Figura 2. Isoblograma.....	27
Figura 3. Prueba de exploración en tubo.....	36
Figura 4. Dosis respuesta gradual del extracto acuoso de <i>T. pringlei</i> Standl.....	41
Figura 5. Dosis respuesta gradual del extracto hidroalcohólico de <i>Valeriana edulis</i> ssp <i>procera</i>	42
Figura 6. Dosis respuesta gradual de buspirona.....	43
Figura 7. Dosis respuesta gradual de diacepam.....	44
Figura 8. Dosis respuesta gradual de difenhidramina.....	45
Figura 9. Dosis respuesta gradual de etanol.....	46
Figura 10. Dosis respuesta gradual de haloperidol.....	47
Figura 11. Dosis respuesta gradual de pentobarbital.....	48

**Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

Figura 12. Isoblograma de la interacción entre <i>Ternstroemia pringlei</i> Standl y buspirona.....	55
Figura 13. Isoblograma de la interacción entre <i>Ternstroemia pringlei</i> Standl y diacepam.....	56
Figura 14. Isoblograma de la interacción entre <i>Ternstroemia pringlei</i> Standl y difenhidramina.....	57
Figura 15. Isoblograma de la interacción entre <i>Ternstroemia pringlei</i> Standl y etanol.....	58
Figura 16. Isoblograma de la interacción entre <i>Ternstroemia pringlei</i> Standl y haloperidol.....	59
Figura 17. Isoblograma de la interacción entre <i>Ternstroemia pringlei</i> Standl y pentobarbital.....	60
Figura 18. Isoblograma de la interacción entre <i>Ternstroemia pringlei</i> Standl y <i>Valeriana edulis</i> ssp <i>procera</i>	61

INTRODUCCIÓN

El desarrollo científico y tecnológico ha proporcionado un gran número de satisfactores que nos permite tener una vida más cómoda y saludable. Los avances médicos, han logrado ampliar la esperanza de vida en cerca de 40 años; en la década de los 20's, el promedio de vida apenas alcanzaba los 30 años, mientras que hoy en día la cifra es en promedio, de 70 años (OMS, 2000). Para el caso de México la esperanza de vida es de 73.7 para hombres y 78.2 para mujeres (INEGI, 2003).

Al mismo tiempo, este desarrollo ha promovido un crecimiento acelerado que ha agravado ciertos problemas de salud, como el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio, todos estos padecimientos relacionados con el sistema nervioso. Por esta razón es que al hablar de medicamentos, por ejemplo las benzodiacepinas se encuentran como uno de los productos farmacéuticos más consumidos en el mundo industrializado (Roth, 1990).

En este mismo sentido, la síntesis de nuevos compuestos con actividad neurofarmacológica, ha incorporado importantes sustancias a la terapéutica de trastornos neuropsiquiátricos; la fluoxetina, la buspirona y el zolpidem, son algunos ejemplos. En cambio, todas estas sustancias presentan ciertos inconvenientes debido a sus efectos colaterales.

Desde tiempos remotos, el hombre ha buscado en el mundo vegetal su alimento y cura. En el pasado las plantas fueron utilizadas "enteras" y sobre la base de un conocimiento empírico. Posteriormente, el estudio de las plantas se

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

caracterizó por la identificación botánica de las especies consideradas como medicinales. A partir de entonces se ha puesto atención en la identificación, caracterización y análisis de los principios activos que expliquen las propiedades de las plantas. En los últimos años, las plantas medicinales son utilizadas para la preparación de tinturas y extractos, o particularmente como materia prima para obtener principios activos puros. Los productos elaborados con plantas medicinales ofrecen resultados satisfactorios solamente cuando son química y farmacológicamente dosificables, lo que indica la necesidad de estudios farmacológicos (Pesce, 1992).

Sin embargo, no todo está hecho y menos en un país con tanta riqueza de flora medicinal como el nuestro. En este sentido son muchas las especies vegetales a las que se les atribuye actividad neurofarmacológica que faltan por estudiar. Entre ellas se encuentra *Ternstroemia pringlei* Standl., mejor conocida como flor de tila.

La flor de tila tiene usos medicinales diversos que han sido difundidos a través de todo el país; entre ellos están el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y hematológicas, así como el tratamiento de padecimientos psiquiátricos como la ansiedad y el insomnio (Frei et al., 1998).

Por lo contrario, a pesar de que la flor de tila es una planta ampliamente utilizada para el tratamiento de la ansiedad, no existe ningún reporte científico o estudio sistemático sobre su actividad neurofarmacológica. De ahí la importancia de realizar un estudio preliminar sobre su actividad que pueda proporcionar las bases que sustenten su uso tradicional.

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

Son muchos los aspectos que se desconocen en general de las especies de *Ternstroemia*. Uno de estos aspectos es que si bien puede esperarse, de una manera lógica, que exista interacción con otros fármacos que tienen acción sobre el sistema nervioso central, no existe un estudio que de manera clara señale la existencia o no de tal interacción y menos aún el tipo de interacción que se pudiese presentar. En los últimos años el estudio de la interacción entre dos sustancias activas se ha realizado utilizando el análisis isobolográfico, que ofrece una evaluación rigurosa de la interacción entre dos sustancias activas, para definir una simple adición de los efectos individuales, una atenuación o un sinérgismo entre ellas. La aplicación de esta metodología se ha dado tanto en estudios en animales de laboratorio como en estudios clínicos. Lo anterior puede proporcionar las bases experimentales de las interacciones que pudiesen presentarse en aquellos pacientes que utilicen concomitantemente flor de tila y otro fármaco con acción depresora del sistema nervioso central.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

I. MARCO TEÓRICO

A continuación se describirán algunos aspectos generales de los fármacos utilizados en este estudio que tienen efecto sobre el sistema nervioso central (SNC).

A. FÁRMACOS CON ACTIVIDAD SOBRE EL SNC UTILIZADOS EN LA INTERACCIÓN

1. Buspirona

La buspirona alivia la ansiedad sin casos marcados de efectos sedantes y eufóricos. La buspirona no interactúa directamente con el sistema GABA/érgico y ejerce su efecto ansiolítico por acción como un agonista parcial de los receptores 5HT_{1A} cerebrales. Los efectos ansiolíticos de la buspirona pueden llevar más de una semana para establecerse, haciendo estos fármacos adecuados principalmente para generalizar los estados de ansiedad. La buspirona causa menores daños psicomotores que el diazepam y no afecta la habilidad de instinto, no potencia los efectos depresores del SNC de sedantes-hipnóticos convencionales como el etanol o antidepresivos tricíclicos y pacientes geriátricos no parecen ser más sensibles a estas acciones (Trevor y Way, 2001).

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

2. Diacepam

El diacepam tiene afinidad por los receptores GABA_A/canal de cloro presentes en la membrana neuronal en el SNC. Para el diacepam son bien conocidos sus efectos sedantes y ansiolíticos (Trevor y Way, 2001).

3. Difenhidramina

La difenhidramina es un antagonista histamínico H₁ de la primera generación. La difenhidramina presenta una alta sedación marcada. A dosis ordinarias, ocasionalmente en niños (raro en adultos) manifiesta mayor excitación más que sedación. A niveles muy altos de dosis tóxica, presenta estimulación, agitación y constantes convulsiones que pueden preceder al coma (Trevor y Way, 2001).

4. Etanol

El SNC está marcadamente afectado por el consumo constante de etanol. El alcohol es un depresor del SNC que causa sedación y alivia la ansiedad, a concentraciones altas en sangre provoca intoxicación o embriaguez y puede producir coma, depresión respiratoria y hasta la muerte (Trevor y Way, 2001).

5. Haloperidol

El antagonista dopaminérgico D₂, haloperidol, actúa sobre el receptor GABA/canal cloro (Trevor y Way, 2001), es un prototipo antipsicótico. En extensos trabajos de experiencias clínicas con pacientes esquizofrénicos, el haloperidol está indicado como primera línea de tratamiento de los síntomas. Como todos los neurolepticos, el haloperidol después de una sobredosis, produce un efecto limitado sobre los síntomas negativos de esquizofrenia, tales como apatía, carencia de instinto, abstinencia social y depresión (Megens et al., 1992). La administración de haloperidol en animales de experimentación comúnmente resulta en catalepsia, un fenómeno definido como el largo periodo de mantenimiento de un animal en una postura anormal (Bethany et al., 1993).

6. Pentobarbital

El pentobarbital es un antagonista de los receptores GABA_A, produce altos grados de depresión del SNC, con acción de una leve sedación a una anestesia general. Las propiedades ansiolíticas del pentobarbital no son equivalentes a las ejercidas por las benzodiazepinas, especialmente con respecto al grado de sedación que estas producen. El pentobarbital tiene efectos eufóricos mayores que las benzodiazepinas (Charney et al., 2001).

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

También se ha recurrido a utilizar sustancias de origen natural como ansiolíticos, tal es el caso de los fitofármacos.

Los fitofármacos son medicamentos cuya sustancia activa está contenida en el extracto de una determinada planta, a diferencia de un fármaco químico que proviene de una molécula químicamente sintetizada, aislada o identificada.

La medicina herbolaria forma parte de una terapéutica farmacológica racional, dentro de la medicina científica, su eficacia y tolerancia se someten a ensayos clínicos controlados. En general, los fitofármacos no son medicamentos para tratamiento agudo o de urgencia. De ahí que su utilidad en los servicios de hospitalización sea limitada. De manera adicional, la fitoretapia también ha encontrado remedios eficaces para el tratamiento de la ansiedad; plantas como la valeriana, pasiflora y el kava-kava, son algunos ejemplos importantes de plantas para este tipo de padecimiento. La razón por la que la gente busca tratamientos no convencionales es simple: "desean sentirse mejor" sin tomar productos químicos con posibles efectos secundarios.

A continuación se presenta una reseña acerca de las plantas con actividad neurofarmacológica más relevantes, misma que incluye aspectos botánicos, químicos y farmacológicos.

B. PLANTAS CON ACTIVIDAD NEUROFARMACOLÓGICA

A continuación se presenta una reseña acerca de las plantas con actividad neurofarmacológica más relevantes.

1. Almizcle

Almizcle se refiere a *Moschus moschiferus* L., miembro de la familia Moschidae. Se utiliza como un componente en fragancias y como fijador en perfumes (Lawrence, 1993). El almizcle tiene actividad antiinflamatoria y antihistamínica, así como también presenta actividad espasmódica, depresión del SNC, estimulante y actividad antibacteriana (Leung, 1980).

2. Amapola de california

Nombre científico *Eschscholzia californica* Cham. Es una planta herbácea anual que alcanza los 40-50 cm de altura, originaria de California (Lawrence, 1990). Se utiliza como tranquilizante menor, para combatir el insomnio en niños y ancianos, para lo cual se utilizan las flores en infusión acuosa. Los principios activos fundamentales son alcaloides isoquinoleínicos diversos, heterósidos cianogenéticos, flavonoides y carotenoides. Estudios *in vivo* demuestran actividad sedante-hipnótica importante (Sala y Vallés, 1993).

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

3. Barberry

Nombre científico *Berberis vulgaris* L y *B. Aquifolium Pursh*. Sin embargo, se les designa más apropiadamente *Mahonia aquifolium* Nutt.; de la familia Berberidaceae (Lawrence, 1991). Los extractos de la planta son usados en homeopatía para el tratamiento de transtorno intestinal (Schauenberg y Paris, 1977). Berberina es un alcaloide de barberry, tiene propiedades anticonvulsivantes, sedantes, estimulante uterino y produce efecto hipotensor (Lawrence, 1991).

4. Betónica

Nombre científico *Stachys officinalis* L., también referido como *Betónica officinalis* L. pertenece a la familia Labiatae. Originaria de Europa occidental y meridional, crece en las paredes forestales, calveros y pastos, lo mismo en el llano que en la montaña (Lawrence, 1990). Se utiliza contra las infecciones de las vías respiratorias y por sus propiedades sedantes, para el tratamiento del asma. Su raíz fue empleada como emético (Volák y Stodola, 1992).

5. Calderona amarilla

Planta nativa de México cuyo nombre científico es *Galphimia glauca*, de la familia Malpighiaceae. Esta especie ha sido utilizada en la medicina tradicional mexicana como tranquilizante (Tortoriello y Romero, 1992). El estudio fitoquímico biodirigido logró aislar dos moléculas nuevas del tipo secotriterpenoide: la

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

galfimina A y la galfimina B, las cuales son los compuestos responsables de su actividad neurofarmacológica (Tortoriello et al., 1998). El extracto metanólico de la calderona amarilla prolonga la hipnosis inducida por barbitúricos, reduce los efectos estimulantes de estricnina y pentilentetrazol y disminuye la conducta exploradora (Tortoriello y Lozoya, 1991).

6. Carpintera

También llamada tilo cubano o cerebral, cuyo nombre científico es *Justicia pectoralis* Jacq. de la familia Acanthaceae. La carpintera es una hierba perenne con ramas delgadas, nativa de los trópicos de América (Roig, 1988). El uso etnomédico más común es como sedante. La forma de preparación es la de decocción de las hojas frescas o secas. Durante el análisis fitoquímico del extracto acuoso se identificaron cumarinas, flavonoides, alcaloides indólicos y lignanos (Justicidina B) (Joseph et al., 1988). Las investigaciones farmacológicas demuestran un efecto ansiolítico que no corresponde al perfil de fármacos del tipo de las benzodiacepinas. (Fernández et al, 1992).

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

7. Chamomila

Nombre científico *Matricaria chamomilla* L. y *Anthemis nobiles*; dos géneros de la familia Asteraceae (Lawrence, 1991). *M. chamomilla* es una planta anual, tiene un crecimiento lento y continuo. Las flores fragantes son colectadas y secadas para usarse como té y extractos. La *M. chamomilla* contiene aceite esencial de α -bisabolol, compuestos de apigenina (flavonoide) y ácido angélico. El bisabolol ejerce numerosos efectos farmacológicos, como antiespasmódicos, sedantes, antiinflamatorios y antipiréticos (Jakavlev et al., 1979). Así como los flavonoides (crisina, apigenina) de esta planta presentan efecto ansiolítico (Palidini et al., 1999). En un estudio realizado en humanos para evaluar su efecto sedante, se obtuvo un 83% del efecto (Lucinda et al., 1991).

8. Fo-Ti

Nombre científico *Polygonum multiflorum* Thunb. De la familia Polygonaceae (Lawrence, 1992). *P. multiflorum* es una planta trepadora verde que se parece a un pequeño arbusto. Es nativa de Japón y es ampliamente usada en la medicina China (Tyler, 1987). En la raíz se encuentra crisofanol y emodin, junto con pequeñas cantidades de reina, quienes poseen actividad antitumoral, los extractos de la planta poseen efectos antiprogestacional, antipirético y sedante (Duke, 1985).

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

9. Ginkgo

El *Ginkgo biloba* es el nombre científico de un árbol de la familia Ginkgoaceae, originario de la China cuyo tronco alcanza los 30 m. El ginkgo es el fitomedicamento más prescrito en Europa, y sin duda el más estudiado en el mundo (Tortoriello, 1999). Los principios activos aislados del ginkgo, pertenecen a dos grupos fitoquímicos principales: flavonoides glicosídicos y lactosas terpénicas, ginkgólidos y bilobólidos, respectivamente (Tang et al, 2001). Las investigaciones sobre el extracto estandarizado de ginkgo (EGb 7619) están dirigidas hacia diferentes aspectos del funcionamiento del SNC y han demostrado efectos de neuroprotección, capacidad antioxidante, mejoramiento de la función cognitiva y promoción de la circulación cerebral. Debido a tales propiedades farmacológicas, el ginkgo está indicado en insuficiencia cerebrovascular, isquemia neuronal y embolia (McKena et al, 2001).

10. Ginseng

Comúnmente se refiere a *Panax quinquefolium* L. o *Panax ginseng* C. A. Meyer, dos miembros de la familia Araliaceae. Los ginsengs fueron clasificados como miembros del género *Aralia* en antiguos textos (Lawrence, 1990). Es una planta herbácea de raíces gruesas y aromáticas; tallos simples con hojas digitadas, con cinco hojuelas; flores en umbela, pentámeras, nativa de Canadá (Martínez, 1987). Ginseng ejerce sus efectos cuando se administra oralmente. Estos efectos varían con la dosis, duración del tratamiento, etc. y provoca

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

depresión o estimulación del SNC; también presenta actividad analgésica y antiinflamatoria (Lucinda et al, 1998).

11. Hierba de San Juan

Nombre científico *Hypericum perforatum* L. Fam. Clusiaceae. Es el fitofármaco más utilizado por su actividad antidepresiva. Durante los estudios de su actividad farmacológica se encontraron propiedades antivirales, antimicrobianas, además de un importante efecto antiespasmolítico (Di Carlo, 2001). Tras un análisis fitoquímico, fue posible demostrar que el extracto alcohólico de *Hypericum perforatum* L. posee una actividad sobre el SNC, especialmente como ansiolítico y antidepresivo (Barnes et al., 2001). La hiperforina fue el compuesto identificado como principio activo; diversos estudios indican que esta sustancia inhibe la recaptura de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina (Gresson et al., 2001).

12. Kava-kava

Se denomina kava-kava al rizoma de *Piper methysticum* G. Fam. Piperaceae. Es un arbusto originario de Oceanía (Polinesia). En la medicina tradicional el kava-kava es utilizado como brebaje ceremonial, del cual se dice que induce un estado placentero y jovial (Pepping, 1999). Estudios químicos y farmacológicos atribuyen a las kavalactonas (kavapirona, metisticina, kavaina y dihidrokavaina) su actividad depresora del SNC. Tal actividad incluye los efectos sedante-hipnótico,

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

miorelajante, anticonvulsivo y analgésico. Actualmente el kava-kava es uno de los fitofármacos más reconocidos para el tratamiento de ansiedad e insomnio. Las preparaciones más utilizadas contienen un extracto estandarizado de kavalactonas (Pittler y Ernest, 2000).

13. Lavándula

Lavándula es el nombre común de varias especies de la familia Lamiaceae, como: *Lavandula stoechas* L. y *Lavandula officinalis* L., entre otras. Es una planta aromática, nativa del Mediterráneo y Asia Menor (Lawrence, 1996). Estudios farmacológicos han demostrado que el extracto hidroalcohólico de *Lavandula stoechas* L. posee actividad depresora del SNC, caracterizada por retardar la latencia de convulsiones clónicas, disminuir la conducta exploradora y prolongar la hipnosis inducida por barbitúricos. No se han realizado estudios para conocer la naturaleza química de los probables principios activos (Gilani et al., 2000).

14. Lúpulo

Lúpulo es el nombre común de la especie *Humululus lupulus* L. Es una planta trepadora que se da en los bosques caducifolios de las regiones templadas (Martínez, 1987). Sus principales principios activos son resinas, concretamente derivados del fluoroglucinol (lupulonas y humulonas), aceite esencial, taninos y glicósidos flavónicos. En la medicina tradicional las inflorescencias son utilizadas para diversos estados de intranquilidad, nerviosismo e insomnio. Tal uso está

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

apoyado por estudios farmacológicos que demuestran que diversos extractos de lúpulo presentan acción sedante-hipnótica y depresora del SNC (Martínez, 1987).

15. Ilama

Ilama zapote es el nombre común de la especie vegetal *Annona diversifolia* Saff. Es una planta originaria de las montañas y laderas de México, Guatemala y El Salvador. Su uso tradicional es como antiepiléptico (González-Trujano, 1998). De las plantas de la familia Annonaceae, se aíslan compuestos como acetogeninas, alcaloides, aceites esenciales, terpenos y compuestos aromáticos (Rupprecht, 1990). El extracto etanólico de las hojas de esta planta demostró producir un efecto antiepiléptico, sedante e hipnótico; además se logró aislar la palmitona que es el compuesto responsable de su actividad (González-Trujano et al., 2001).

16. Marihuana

Nombre científico *Cannabis sativa* L., de la familia Cannabaceae. Es originaria de la India y el Medio Oriente, pero se cultiva en muchos otros lugares (Lawrence, 1977). La marihuana se ha utilizado durante siglos para fines medicinales y distractivos, por su actividad analgésica, antiinflamatoria, hipnótica, sedante, cataléptica y alucinógena, sin embargo, su uso es ilegal en la mayoría de los países, excepto para propósitos médicos y científicos (Wren, 1994). La marihuana

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

también presenta efectos sobre el SNC como: coordinación motora y percepción visual (Lawrence, 1990).

17. *Nerium oleander*

Nombre científico *Nerium oleander* L. (sinónimo *Odorum soland*; *N. Indicum* Mill), pertenece a la familia Apocynaceae. La planta se conoce como "kaner" y sus partes son consideradas como agentes terapéuticos en el tratamiento de inflamación, lepra y enfermedad de ojos y piel. Investigaciones sobre diferentes partes de la planta han revelado la presencia de varios glucósidos, triterpenos y compuestos de cadena larga. Las hojas de *N. oleander* contienen cuatro cardenoides (nerizosida, Δ^{16} -dehidroadinerigenina, neritalosida y odorosida) quienes presentan actividad cardiotónica, antibacteriana, antiplaquetaria y deprime el SNC (Bina et al., 1997).

18. Nuez moscada

Nombre científico *Myristica fragrans* Houtt. Pertenece a la familia Myristicaceae. El árbol de nuez moscada se encuentra siempre verde y crece aproximadamente 18.30 m, en la India, Ceilan, Malasia y Granada. Este árbol es de lento crecimiento produce fruta llamada manzana de nuez moscada, el cual es similar en apariencia al árbol de durazno o chabacano. Se utiliza en el tratamiento de enfermedades gástricas, reumatismo, diarrea y como hipnótico y afrodisíaco (Lawrence, 1990). Los componentes (miristicina) de la nuez moscada tienen

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

estructura similar al del alilbenceno que pueden ser responsables de la actividad sobre el SNC. La miristicina, elemicina, safrona o eugenol, se sugieren como agentes activos: individual o colectivamente incrementan significativamente la duración del sueño ligero y profundo en pollos (Sherry et al., 1982).

19. Pasiflora

También llamada flor de la pasión, corresponde a la especie *Pasiflora incarnata* L. Fam. Pasifloraceae. Tiene flores blancas o rojizas con el centro violáceo y crema (Martínez, 1987). Químicamente está compuesta de maltol, cumarinas, flavonoides y alcaloides (harmano y pasiflorita), siendo estos últimos los responsables de su actividad. En la medicina tradicional se utilizan las hojas y frutos en infusión acuosa para el tratamiento de ansiedad, estrés e insomnio (Tortoriello y Romero, 1992). Los estudios de farmacología realizados a esta especie, sustentan sus actividades ansiolítica, hipnótica y espasmolítica (Speroni y Mingheft, 1998).

20. Ruda

El nombre científico de la ruda es *Ruta chalepensis* y pertenece a la familia Rutaceae. En Medio Oriente, el extracto acuoso caliente es utilizado para el tratamiento de desordenes mentales, mientras que en Argentina la infusión de hojas se emplea para el tratamiento de la epilepsia y la histeria (Tortoriello y Romero, 1992). Estudios sobre la farmacología del extracto etanólico de ruda,

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

indican una significativa actividad depresora del SNC, así como efectos analgésicos y antiinflamatorios (Al Said et al., 1990).

21. Valeriana

Valeriana es el nombre vulgar de varias especies de la familia *Valerianaceae* como: *Valeriana officinalis* (Europa), *Valeriana wallichii* (Himalaya) y *Valeriana edulis* (México). Es una planta herbácea, perenne, de hojas compuestas con segmentos lanceolados (Sánchez, 1980). Estudios fitoquímicos indican que la composición del extracto de valeriana incluye aceites esenciales, terpenos, flavonoides, taninos y valepotriatos. Todos los componentes contribuyen a su acción farmacológica; hay sinergismo entre los componentes del aceite esencial y los valepotriatos, estos últimos se consideran los principales principios activos (Bos et al., 1998). Su uso tradicional es como tranquilizante menor en crisis de ansiedad, hiperexcitación, histeria e insomnio. Con tales fines, los rizomas de la valeriana normalmente se utilizan en infusión acuosa (Hendriks et al., 1985).

C. GENERALIDADES DE LA FLOR DE TILA

1. **Nombre científico:** *Ternstroemia pringlei* Standl.

2. **Nombre común:** Flor de tila o té de tila.

3. **Clasificación taxonómica:**

Reino:	Plantae
Phylum:	Magnoliophyta
Clase:	Magnoliopsida
Orden:	Theales
Familia:	Theaceae
Género:	<i>Ternstroemia</i>
Especie:	<i>pringlei</i>

La familia Theaceae es una familia de plantas dicotiledóneas, estrechamente relacionadas con la familia Camelliaceae. Incluye a los géneros *Ternstroemia* sp., *Annestea* sp., *Adinandra* sp. y *Eurya* sp. (Willis, 1960).

4. Descripción

Consiste de un árbol de tallo recto con corteza lisa que alcanza alrededor de 18 m de altura. Sus hojas tienen forma de acorazonada y las flores son de color amarillento y están agrupadas en racimos que originan frutos de aspecto globoso (Martínez, 1987) (Fig. 1).

**Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**



Figura 1. Fotografía del fruto de *Ternstroemia pringlei* Standl., mejor conocida como Flor de Tila.

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

5. Fuentes botánicas

Ternstroemia pringlei Standl. es una planta que se asocia con la vegetación de selva tropical, caducifolia, subcaducifolia, bosques mesófilo de montaña, de encino y pino. Está ampliamente distribuida en los estados de Puebla, Michoacán, Veracruz, Morelos, Hidalgo, Oaxaca, México y Distrito Federal (Martínez, 1987).

6. Composición química

Algunos estudios fitoquímicos revelan que la familia Theaceae contiene los siguientes grupos de compuestos: mucilagos taninos, cumarinas, polifenoles (ácido cefeico y ácido clorogénico), aceite esencial (farnesol) y flavonoides (kampferol, hesperidina, quercetina y astralagina) (Duke, 1985).

7. Historia y usos comunes

La flor de tila tiene usos medicinales diversos que han sido difundidos a través de todo el país; entre ellos están el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hematológicas y psiquiátricas (Frei et al., 1998).

En este sentido, su uso tradicional como ansiolítico es su principal aplicación. Especies de Tila son plantas de medicina tradicional utilizadas en América Latina como sedantes y tranquilizantes (Viola, 1994). Con este propósito se emplea el fruto deshidratado de la planta y se prepara una infusión o té con agua caliente (Tortoriello y Romero, 1992).

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

8. Actividad farmacológica

A pesar de que la flor de tila es un remedio muy común para el manejo de estados de ansiedad, nerviosismo e insomnio, no existe información que sustente el uso popular de la *Ternstroemia pringlei* Standl. No se encuentran en la bibliografía reportes de su efecto sobre el SNC mucho menos de los probables compuestos responsables de su actividad.

El único estudio farmacológico que existe, es el realizado a otra especie cercana: *Ternstroemia sylvatica*, mejor conocida como tila grande. Esta planta también refiere su uso popular como tranquilizante; sin embargo, las investigaciones indican que posee también una actividad sedante y ansiolítica (Molina et al., 1999).

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

D. INTERACCIONES PLANTA – FÁRMACO

Las plantas medicinales pueden afectar muchas funciones del cuerpo, además cuando se usa concomitantemente con fármacos, puede haber interacciones. Estas interacciones pueden incrementar o disminuir el efecto farmacológico o tóxico de uno u otro componente (Fuhh-Berman, 2000). Una interacción de un fármaco es definida como cualquier modificación causada por otra sustancia química exógena (fármaco, planta o alimento) en el diagnóstico, acción terapéutica u otra acción de un fármaco en el cuerpo (Kuhn, 2002).

Los productos herbolarios son de amplio uso por la población general y por lo regular no se manifiesta su uso al médico (Piscitelli y Burstein, 2002). Algunos de estos productos, especialmente la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se ha descrito que es un inductor enzimático microsomal y que el uso concomitante provoca una reducción marcada de los niveles plasmáticos de algunos fármacos entre los que se encuentran el indinavir, aminotriptilina y ciclosporina (Piscitelli et al., 2003; Roots et al., 2000; Ruschitzka et al., 2000). Por las múltiples interacciones potenciales de esta planta con varios fármacos Miller (2001) realizó una revisión exhaustiva de las interacciones conocidas y potenciales del *H. perforatum*. En la publicación periódica por suscripción Facts and Comparisons: The review of Natural Products de noviembre de 2002 se encuentra una revisión detallada de las interacciones fármaco planta basada en evidencias (Lawrence, 2002). En dicha revisión destacan las interacciones del *H. perforatum* y el jugo de toronja. Con excepción de estas dos plantas, las interacciones potenciales entre

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

los productos naturales y los fármacos de uso clínico están basadas en informes de casos clínicos difíciles de interpretar y muchos de ellos están basados en especulaciones considerando los efectos conocidos o supuestos y su composición química. La absorción, biotransformación y los efectos fisiológicos de muchos productos herbolarios son poco conocidos o definitivamente se desconocen. Hasta que esta información esté disponible muchas de las interacciones potenciales de las plantas y los fármacos permanecerán como especulaciones y no será posible predecir cuáles serán las interacciones en la práctica clínica. En tanto es importante informar a los pacientes que utilizan fármacos, cuyo margen de seguridad es estrecho, de los posibles riesgos que corren al combinar su tratamiento con fitofármacos.

No existen estudios documentados sobre las interacciones que pudiese presentar la flor de tila con otras plantas o con otros tratamientos farmacológicos convencionales (Roblatt y Ziment, 2002). Pero es fácil advertir que su efecto depresor del SNC se puede potenciar con otros fármacos que igualmente tienen efectos depresores del sistema nervioso central.

E. ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO

En los últimos años el estudio de la interacción entre sustancias activas se ha realizado utilizando el análisis isobolográfico (Tallarida et al., 1997a), que ofrece una evaluación rigurosa de la interacción entre dos sustancias activas, para definir una simple adición de los efectos individuales, una atenuación o bien un sinergismo entre

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

ellas (Tallarida, 2000). La aplicación de esta metodología se ha dado tanto en estudios en animales de laboratorio como en estudios clínicos (Vinik et al., 1999). Para dos fármacos que presentan el mismo tipo de efecto o muy similar (por ejemplo, dos analgésicos, dos vasodilatadores o dos depresores del SNC) se puede calcular la dosis de cada uno que da lugar al mismo nivel del efecto, por ejemplo la dosis efectiva 50 (DE₅₀), la dosis efectiva 70 (DE₇₀) o la dosis efectiva 30 (DE₃₀), etc., que se representará como Z*, con un subíndice para identificar a cada fármaco (Z₁* o Z₂*). En este método el valor de Z* se calcula de la región de la curva dosis - respuesta en donde existe una clara relación entre la dosis y el efecto y que pueden relacionarse linealmente, aunque también puede existir una relación no lineal y entonces se puede utilizar el análisis no lineal para el cálculo de Z* (Tallarida, 1992; Tallarida, 2000). Se calcula la Z* para cada fármaco de la regresión lineal del efecto en función del logaritmo de la dosis, de donde se obtienen el log Z* y el error estándar estimado SE (log Z*) para cada fármaco, que posteriormente se utilizará para realizar el análisis estadístico (Tallarida et al., 1997b). El valor de Z* del fármaco menos activo (A) se grafica sobre el eje de las abscisas (Z₁*) y la Z* del fármaco más activo (B) sobre el eje de las ordenadas (Z₂*). La unión de estos dos puntos forma la línea de aditividad, que está formada por los pares de datos (a, b), de las combinaciones binarias del fármaco A y del fármaco B que provocan el mismo nivel de efecto de los fármacos sin combinarse y que satisfacen la ecuación:

$$a/A + b/B = 1$$

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

en donde A y B son las dosis equiefectivas (Z_1^* y Z_2^* que producen el mismo nivel de efecto) de los fármacos individuales cuando cada uno está presente solo. Las cantidades a y b son las dosis respectivas (Z_1 y Z_2) en la combinación binaria que proporcionan el mismo nivel de efecto alcanzado por la dosis A sola o la dosis B sola (Tallarida, 2000). Los pares de dosis equiefectivas son denominadas *isoboles*, de tal forma que (A, 0), (0, B) y los pares (a, b) son isoboles. Cuando la combinación de la dosis a del fármaco A y la dosis b del fármaco B cumplen con la relación $a/A+b/B=1$ se dice que los fármacos A y B presentan una *interacción aditiva*. Sin embargo el efecto de la combinación de los dos fármacos puede exagerar o puede atenuar el efecto de uno u otro fármaco. El efecto exagerado se denomina *efecto superaditivo* o *sinergista* y el efecto atenuado se denomina *efecto subaditivo*. La relación $a/A+b/B<1$ indica la relación *superaditiva* entre los fármacos A y B, en tanto que la relación $a/A+b/B>1$, indica la relación *subaditiva* entre los fármacos A y B. El análisis isoblográfico consiste en definir el tipo de interacción que presentan dos fármacos con el mismo tipo de efecto cuando se administran juntos en un sistema biológico. La gráfica del total de los pares de datos (a, b) de las combinaciones posibles forma la *línea de aditividad*. Al mismo tiempo todos los pares de datos (a, b) representan teóricamente los pares de dosis aditivas para que los fármacos administrados juntos den el mismo nivel de efecto que los fármacos individuales. A esta línea junto con las coordenadas de la combinación de los pares (a, b) que resulten de los datos experimentales se le denomina *isoblograma*. En la figura 2 se representa un isoblograma.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

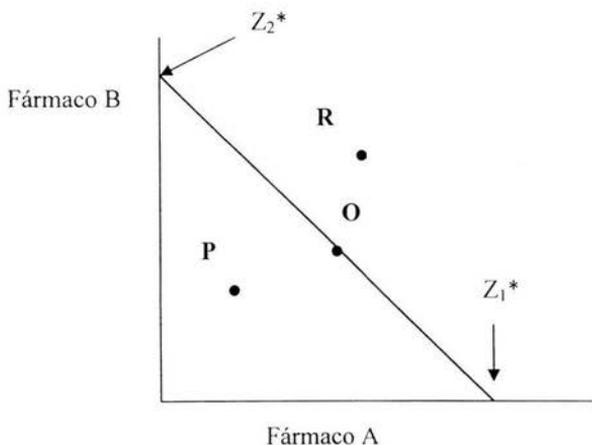


Figura 2. Isoblograma. El punto O que se encuentra sobre la línea de aditividad representa una relación aditiva entre el fármaco A y el fármaco B. El punto P representa una relación de superaditividad entre los dos fármacos y el punto R representa una relación de subaditividad.

Para realizar el análisis primero se determinan las dosis que provocan un determinado nivel de efecto (Z^*) de cada fármaco. La Z^* del fármaco A se denotará como A y para el fármaco B, se denotará B. Las cantidades en la combinación aditiva son $a = fA$ del fármaco A y $b = (1-f)B$ del fármaco B. La f se refiere a las fracciones de cada fármaco y la suma de las fracciones de los dos fármacos debe resultar 1. Para que sea una combinación aditiva debe cumplir con la relación $a/A + b/B = 1$. Cuando estas cantidades son expresadas en unidades de masa comunes

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

(mg o μg) la cantidad total en la mezcla es la suma denominada Z_{ad} : $Z_{ad} = fA + (1-f)B$

Esta relación representa la cantidad teórica de la combinación que dará una interacción aditiva. Las proporciones de cada fármaco en la mezcla estará dado por $\rho_A = fA/Z_{ad}$ y $\rho_B = (1-f)B/Z_{ad}$ respectivamente. La combinación que resulte con estas proporciones se administra experimentalmente al sistema biológico, como si fuese un tercer fármaco. Esto es, se administra en diferentes dosis conservando la misma proporción (ρ). Se calcula la dosis que proporciona el mismo nivel de efecto que los fármacos individuales y a este valor se le denomina Z_{ex} (Cantidad experimental que provoca el mismo nivel del efecto). Se realiza el análisis estadístico a la diferencia $M = \log Z_{ad} - \log Z_{ex}$. Si la diferencia no es significativamente diferente de cero se concluye que la combinación es una simple adición del efecto de cada uno de los fármacos. En contraste una diferencia significativa indicará una relación no aditiva entre los dos fármacos como sigue: Se establecerá una relación sinérgica si $Z_{ex} < Z_{ad}$ y una relación de subaditividad si $Z_{ex} > Z_{ad}$. Se aplica un análisis estadístico basado en la prueba t de Student con algunas modificaciones para aplicarse al análisis isoblográfico (Tallarida et al., 1997a; Tallarida, 2000).

La prueba de significancia de la diferencia $M = \log Z_{ad} - \log Z_{ex}$, brevemente consiste en determinar el valor de t' dado por:

$$t' = M/[SE(Z_a^*)^2 + SE(Z_e^*)^2]^{1/2}$$

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

En la ecuación anterior los subíndices se refieren a los valores aditivos y experimentales respectivamente. Los errores estándar estimados se calculan con la relación: $SE(Z^*) = 2.3 \times Z^* \times SE(\log Z^*)$, con lo que se calculan las varianzas respectivas:

$$V(Z^*) = [SE(Z^*)]^2.$$

La varianza de Z_a^* está dada por $V(Z_a^*) = f^2V(Z_1^*) + (1-f)^2V(Z_2^*)$, de esta relación se obtiene el error estándar de Z_a^* :

$$SE(Z_a^*) = [V(Z_a^*)]^{1/2}$$

Conociendo el valor de Z_a^* y Z_e^* con sus respectivos errores estándar, se calcula el valor de t' y se compara con el valor de T dado por:

$$T = [t_{ad} (SE(Z_a^*)^2) + t_{ex} (SE(Z_e^*)^2)] / [SE(Z_a^*)^2 + SE(Z_e^*)^2]$$

El valor de t_{ad} es el valor en la tabla de distribución t con $n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad, en donde n_1 y n_2 son el número de dosis del fármaco 1 y fármaco 2 respectivamente que se utilizaron en el cálculo y t_{ex} es el valor en la tabla de distribución t para $n_{ex} - 2$ grados de libertad, en donde n_{ex} es el número de dosis de la combinación.

Si $|t'| > T$ la diferencia es significativa (Tallarida, 2000).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La flor de tila (*Ternstroemia pringlei*) se utiliza principalmente como auxiliar para inducir el sueño, como tranquilizante y como sedante. Para la especie en particular sólo existe un trabajo de tesis (Serrano, 2002) en el que se demuestra el efecto sedante y ansiolítico del extracto metanólico de la *T. pringlei*, sin embargo no se conocen los efectos de la interacción con otros fármacos depresores del sistema nervioso central como son: buspirona, difenhidramina, diacepam, etanol, haloperidol, pentobarbital y con otra planta como el extracto hidroalcohólico de *Valeriana edulis* ssp *procera* para la cual se conocen bien sus efectos depresores del SNC (Oliva et al., 2003). Estos fármacos son utilizados, al igual que la tila, como auxiliares para inducir el sueño, como tranquilizantes y como ansiolíticos (Roth et al., 1987; Richardson et al., 2002), por lo que las posibilidades de que se administren concomitantemente son muy altas y sin embargo no se conocen los efectos que resulten de su administración simultánea.

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

III. HIPÓTESIS

Mediante el análisis isobolográfico de la interacción entre *Ternstroemia pringlei* y algunos fármacos depresores del sistema nervioso central, como buspirona, difenhidramina, diacepam, etanol, haloperidol, pentobarbital y el extracto hidroalcohólico de *Valeriana edulis* ssp *procera*, se espera encontrar una interacción sinérgica.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

IV. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Realizar el análisis isoblográfico de la interacción sedante entre el extracto acuoso de *Ternstroemia pringlei* (flor de tila) y los fármacos depresores del sistema nervioso central: buspirona, diacepam, difenhidramina, etanol, haloperidol, pentobarbital y *Valeriana edulis* ssp *procera*; administrados por vía intraperitoneal (i.p.) en el modelo de exploración en tubo.

B. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar la DE_{50} a través de la construcción de las curvas dosis respuesta individual de cada fármaco y de los extractos de las plantas.
2. Realizar el cálculo teórico de las dosis aditivas de las combinaciones planta-fármaco.
3. Determinar la DE_{50} de las combinaciones planta-fármaco en una proporción fija 1:1.
4. Determinar el tipo de interacción entre el extracto acuoso de *T. pringlei* y los fármacos depresores del SNC.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Material vegetal

Los frutos de *Ternstroemia pringlei* se adquirieron con un proveedor del mercado de Sonora del Distrito Federal y su homogeneidad y autenticidad botánica se determinó por la M. en C. Abigail Aguilar del Herbario del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en donde se depositó una muestra de referencia. Las raíces de *Valeriana edulis* se obtuvieron por un método de propagación (Enciso-Rodríguez, 1997) y se proporcionaron por los Laboratorios Mixim S.A. de C.V. El material vegetal se pulverizó en un molino de cuchillas Wiley provisto de una malla de 2 mm de diámetro.

B. Preparación de los extractos

Ternstroemia pringlei

El material vegetal seco y fragmentado (10 g) se extrajo por ebullición de 10 minutos en 90 mL de agua. Posteriormente se filtró y se secó por una corriente de aire a temperatura ambiente (22 ± 2 °C) para evitar la posible descomposición de los componentes activos (Esquema 1). El extracto se conservó en refrigeración a -20 °C.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

Valeriana edulis

El material seco y pulverizado se extrajo con etanol al 70% (v/v) colocando 1 parte de planta y 5 partes de disolvente, siguiendo el procedimiento descrito en farmacopeas para la preparación de tinturas (List y Schmidt, 1989). El extracto se filtró por gravedad y se eliminó el disolvente mediante una corriente de aire a temperatura ambiente (22 ± 2 °C) para evitar la degradación de los componentes. El extracto se conservó en refrigeración a -20 °C protegido de la luz hasta su uso en las pruebas biológicas.

C. Animales

En todos los experimentos se utilizaron ratones machos de la cepa ICR de peso entre 25-34 g provenientes del Centro de Producción UNAM-Harlan. Cada grupo de prueba fue de al menos 5 animales y se mantuvieron a una temperatura constante de 22 °C bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, con libre acceso al agua y al alimento. Los animales se manejaron bajo Normas Internacionales.

D. Fármacos y dosificación

Los extractos y los fármacos se suspendieron en solución salina (0.9%). Las soluciones o suspensiones de fármacos se prepararon justo antes de ser utilizados y se administraron por vía intraperitoneal (i.p.), ajustándose el volumen para administrar 0.1 mL/ 10 g de peso. Las dosis se administraron según el extracto y fármaco utilizado para determinar su ventana de actividad biológica, respectivamente.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central



Esquema 1. Método de extracción de la flor de tila.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

E. Prueba de exploración en tubo

Los animales se colocaron individualmente dentro de un tubo de vidrio transparente de 16 cm de alto y 11 cm de diámetro (Fig. 3), a los 30 minutos después de haber administrado los compuestos (extracto y fármacos), se contó el número de veces que el ratón se incorporó verticalmente sobre las paredes del recipiente, durante un período de 5 minutos. Al grupo control sólo se le administró el vehículo (solución salina al 0.9%) (Hiller y Zetler, 1996). Excepto para el etanol que se determinó su efecto 5 minutos después de su administración y la bupiriona que se determinó su efecto a los 20 minutos después de su administración.

Una disminución del número de levantamientos en este modelo está relacionada con un efecto ansiolítico y sedante ligero (Hiller y Zetler, 1996). Recientemente en nuestro laboratorio se ha demostrado la sensibilidad de este modelo al efecto sedante y ansiolítico (Oliva et al., 2004).

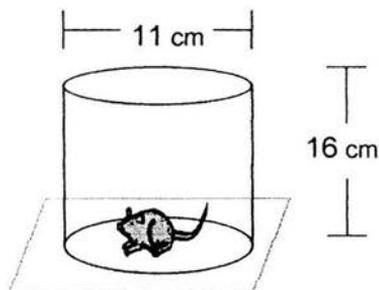


Figura 3. Prueba de exploración en tubo.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

F. Determinación de las curvas dosis - respuesta

Para el extracto acuoso de *T. pringlei* Standl, extracto hidroalcohólico de *Valeriana edulis* ssp procera y para cada uno de los fármacos de prueba, se determinó la porción de la curva dosis respuesta en la cual existe una relación lineal entre el efecto, en el modelo de exploración por erguimiento y el logaritmo de la dosis, para calcular la dosis efectiva 50 (DE_{50}) (Tallarida, 2000).

G. Estudio de interacción

Para evaluar la interacción entre el extracto de *T. pringlei* y los fármacos buspirona, diacepam, difenhidramina, etanol, haloperidol, pentobarbital sódico y el extracto hidroalcohólico de *Valeriana edulis*, se calcularon las dosis aditivas teóricas (Zad^*) de la combinación binaria para la administración simultánea, manteniendo una proporción fija 1:1 de cada uno de los fármacos con el extracto de acuerdo a los valores de las DE_{50} individuales (Zi^*) siguiendo el procedimiento descrito por Tallarida et al. (1989). Se administraron al menos 5 niveles de dosis de la combinación y se calculó el valor de la DE_{50} de la combinación (Zex^*).

H. Análisis estadístico

Para demostrar la existencia de una interacción aditiva o no aditiva se calcularon los valores del logaritmo de la dosis efectiva 50 teóricas ($\log Z^*ad$) y experimentales ($\log Z^*ex$) para cada una de las combinaciones. Se realizó el análisis estadístico basado en la prueba t de Student, siguiendo lo descrito en el punto E de la sección

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

del marco teórico y de acuerdo al procedimiento descrito por Tallarida (2000) para demostrar la existencia de una diferencia estadísticamente significativa de cero del valor absoluto de la diferencia entre $\log Z^*_{ad} - \log Z^*_{ex}$. Se consideró que existe un efecto aditivo si no hay diferencia entre el valor teórico (Z_{ad}) y el valor experimental (Z_{ex}) es decir que el valor de t calculado (t') sea menor del valor de T para una $p < 0.05$ (Tallarida, 2000). Si el valor teórico (Z_{ad}) es estadísticamente mayor ($p < 0.05$) al valor experimental (Z_{ex}) se consideró un efecto sinergista o superaditivo y si por el contrario el valor teórico (Z_{ad}) es estadísticamente menor ($p < 0.05$) al valor experimental (Z_{ex}) se consideró un efecto subaditivo (Tallarida, 2000).

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Todos los fármacos y los dos extractos en forma individual presentaron efecto ansiolítico sobre ratones macho ICR dependiente de la dosis ($p < 0.05$). En las figuras 4 a 11 se presentan las curvas dosis-respuesta para cada uno de los fármacos y extractos evaluados.

En el Cuadro 1 se presentan los valores de la DE_{50} de cada uno de los fármacos y extractos determinados por un análisis lineal.

En el Cuadro 2 se presentan los valores de la DE_{50} de las combinaciones extracto - fármaco determinadas por un análisis lineal.

Las proporciones, los valores teóricos y experimentales de la concentración equiefectiva de las diferentes concentraciones evaluadas se proporcionan en el Cuadro 3.

Los resultados se analizaron estadísticamente a través de un análisis isobolográfico recomendado por Tallarida, considerando diferencias significativas para una $p < 0.05$.

Tanto los fármacos como los extractos presentan una actividad depresora del SNC (Figura 4-11) ya que a mayor dosis la actividad disminuye, es decir se presenta un efecto directamente proporcional a la dosis (efecto dependiente de la dosis).

El haloperidol fue el compuesto más activo, seguido de buspirona, diazepam, pentobarbital, difenhidramina, *Ternstroemia pringlei*, *Valeriana edulis* y etanol (Cuadro 1). El haloperidol, un tranquilizante mayor no ansiolítico (Pain et al.,

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

1999), presentó el mayor efecto en este modelo experimental (Cuadro 1). La buspirona un ansiolítico con actividad agonista parcial sobre los receptores cerebrales 5-HT_{1A}, y con poca actividad sedante (Trevor y Way, 2001) fue el fármaco que ocupó el segundo lugar en potencia (Cuadro 1). Inmediatamente después de la buspirona aparece el diazepam con prácticamente la misma potencia. Para el diazepam son bien conocidos sus efectos sedantes y ansiolíticos (Trevor y Way, 2001). El menor efecto presentado por el pentobarbital en este modelo es acorde con lo descrito en la literatura que tiene menos actividad que el diazepam (Charney et al., 2001). Por otro lado los efectos sedantes ligeros de los antihistamínicos de primera generación, como la difenhidramina (Trevor y Way, 2001), se manifestaron al presentar un efecto menor al pentobarbital (Cuadro 1). El etanol fue el fármaco menos activo en este modelo, hecho que concuerda con lo descrito en la literatura de que el etanol es un sedante muy débil (Roehrs et al., 1993). Lo anterior indica que este modelo es capaz de medir tanto un efecto sedante como ansiolítico. Por lo que es un modelo adecuado para medir las propiedades sedantes y ansiolíticas de las plantas medicinales. Así el efecto observado por la flor tila indica que esta planta posee efectos depresores del sistema nervioso central, inclusive mayores a los presentados por la valeriana (Cuadro 1), efecto que se conoce bien para varias especies de valeriana (Bos et al., 1988) y en particular para la *Valeriana edulis* (Oliva et al., 2004), estudiada en nuestro laboratorio.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

**Curva Dosis-Respuesta del extracto acuoso
Ternstroemia pringlei Standl**

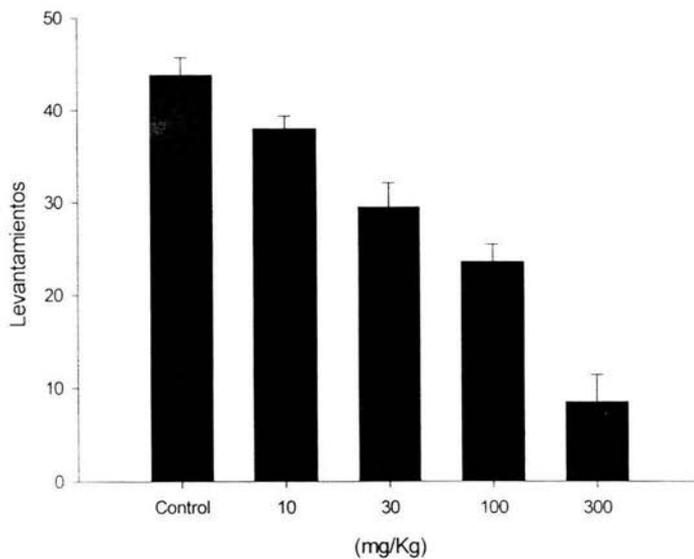


Figura 4. Dosis respuesta graduai del extracto acuoso de *Ternstroemia pringlei* Standl, en la prueba de exploración. Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones.

Curva Dosis-Respuesta del extracto hidroalcohólico
Valeriana edulis ssp *procera*

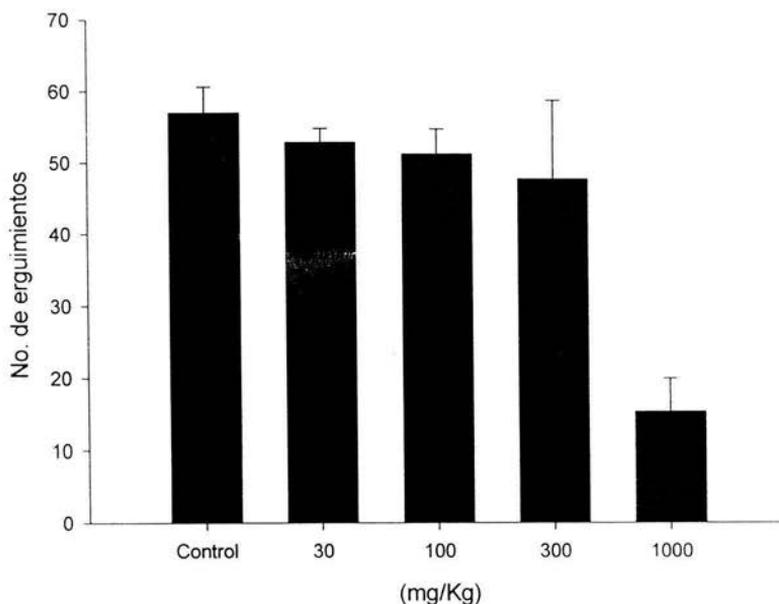


Figura 5. Dosis respuesta gradual del extracto hidroalcohólico de *Valeriana edulis* ssp *procera*, en la prueba de exploración. Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones.

Curva Dosis-Respuesta de Buspirona

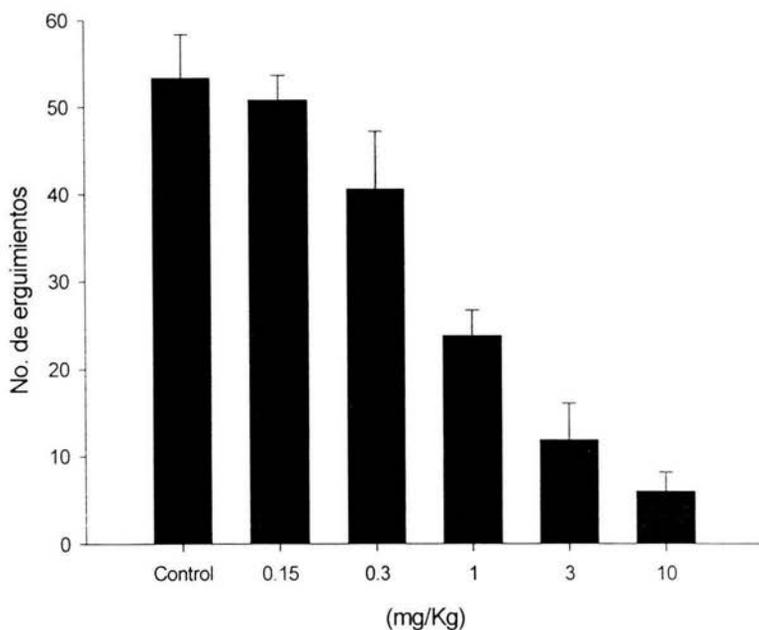


Figura 6. Dosis respuesta gradual de buspirona, en la prueba de exploración.

Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones.

Curva Dosis-Respuesta de Diacepam

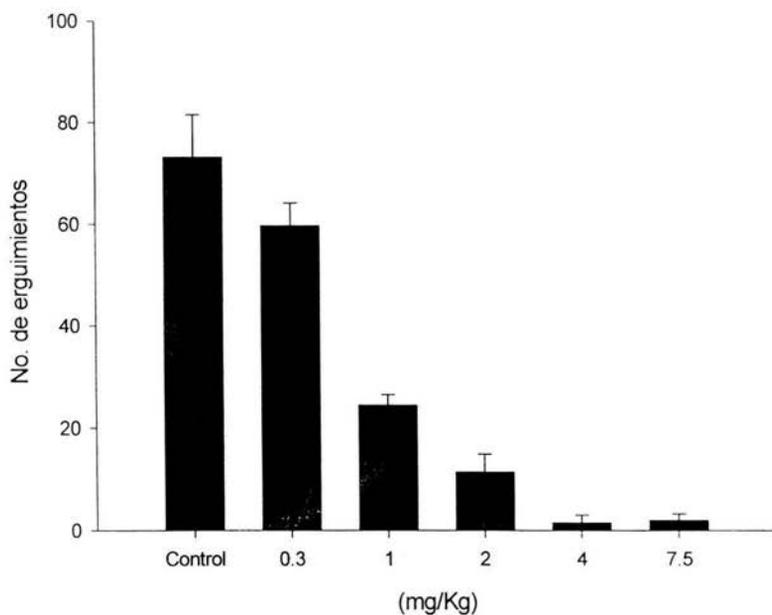


Figura 7. Dosis respuesta gradual de diacepam, en la prueba de exploración.

Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Curva Dosis-Respuesta de Diacepam

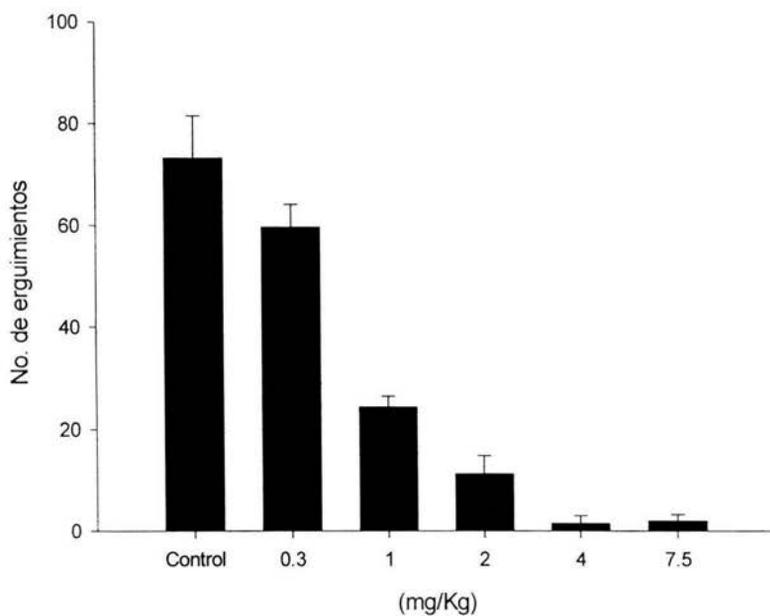


Figura 7. Dosis respuesta gradual de diacepam, en la prueba de exploración.

Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

Curva Dosis-Respuesta de Difenhidramina

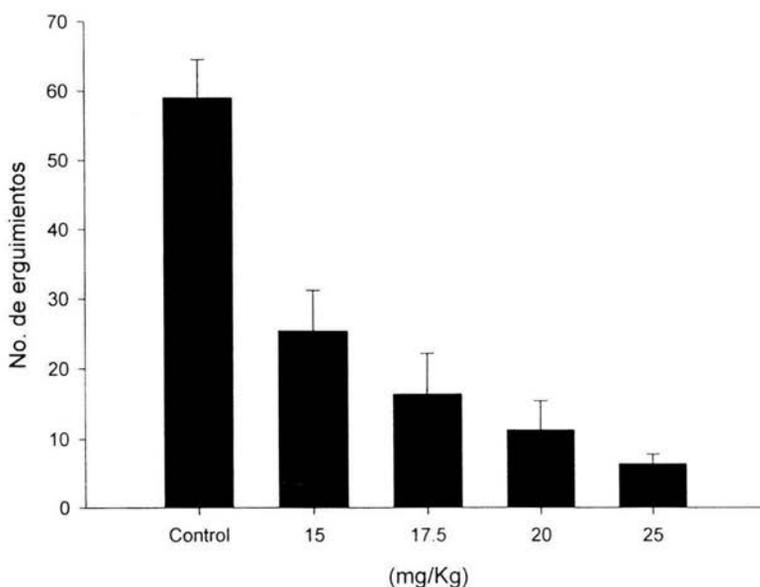


Figura 8. Dosis respuesta gradual de difenhidramina, en la prueba de exploración.

Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones.

Curva Dosis-Respuesta de Etanol

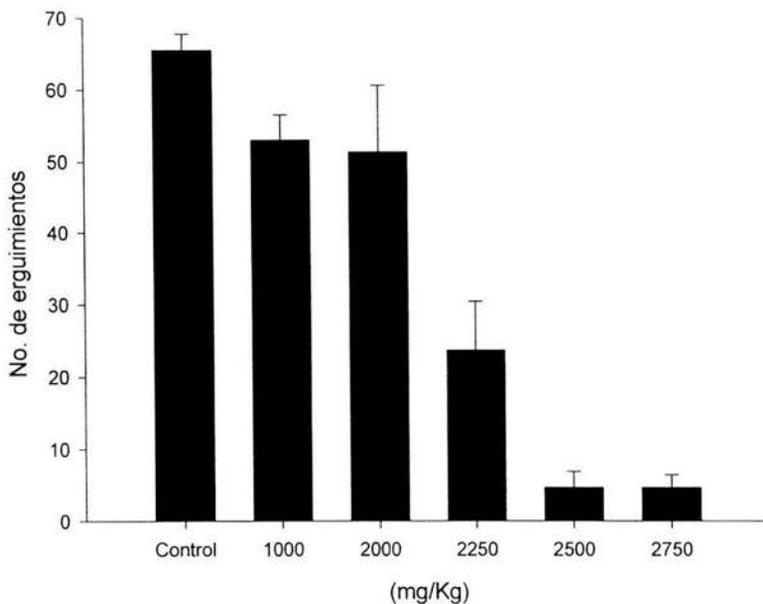


Figura 9. Dosis respuesta gradual de etanol, en la prueba de exploración.

Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones.

Curva Dosis-Respuesta de Haloperidol

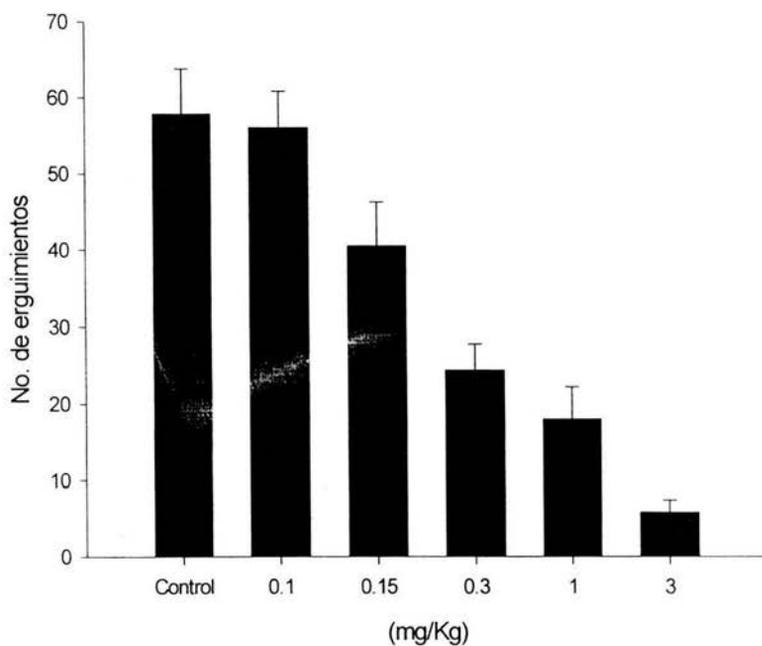


Figura 10. Dosis respuesta gradual de haloperidol, en la prueba de exploración.

Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones.

Curva Dosis-Respuesta de Pentobarbital

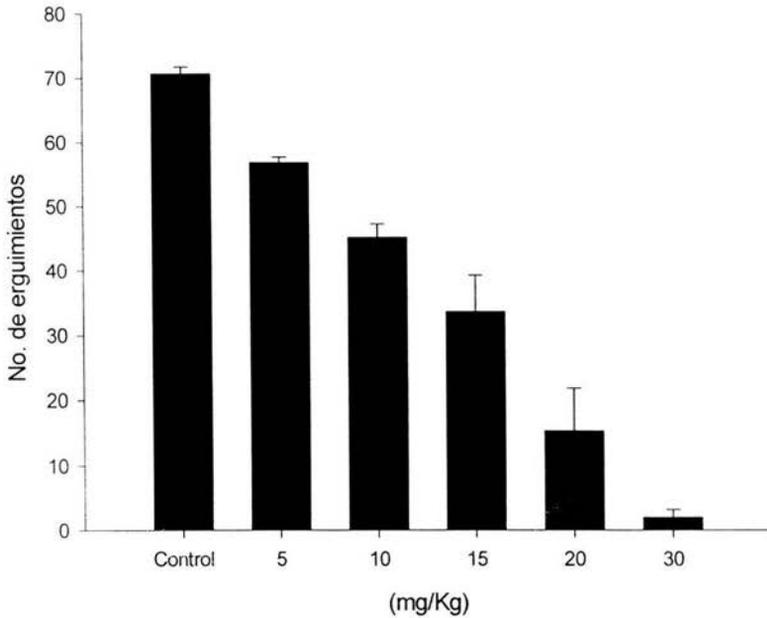


Figura 11. Dosis respuesta gradual de pentobarbital, en la prueba de exploración.

Cada barra es la media \pm error estándar (EE) de 6 repeticiones.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

Cuadro 1. Valores de la $DE_{50} \pm EEM$ (mg/Kg) del efecto sedante¹ de los fármacos y extractos individuales sobre ratones ICR macho.

Compuesto	$DE_{50} \pm EEM$ (mg/Kg)²
Flor de tila	77.5814 \pm 11.65
Valeriana	181.6238 \pm 29.60
Buspirona	1.0438 \pm 0.1732
Diacepam	1.2175 \pm 0.1229
Difenhidramina	17.0573 \pm 0.6763
Etanol	1938.8347 \pm 126.35
Haloperidol	0.4187 \pm 0.0670
Pentobarbital	11.8609 \pm 0.6849

¹Prueba de exploración en tubo (ver página 36).

²**EEM** = Error estándar de la media para 5 niveles de concentración con $n = 6$ en cada nivel y un valor de $r > 0.8$ del análisis lineal.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

Cuadro 2. Valores de la $DE_{50} \pm EEM$ (mg/Kg) del efecto sedante de la interacción del extracto con cada fármaco sobre ratones ICR macho.

Compuesto	$DE_{50} \pm EEM$ (mg/Kg) ¹
Flor de tila - Valeriana	77.2562 \pm 15.81
Flor de tila - Buspirona	20.8564 \pm 5.3859
Flor de tila - Diacepam	22.7579 \pm 3.61
Flor de tila - Difenhidramina	20.6533 \pm 1.98
Flor de tila - Etanol	1938.8347 \pm 167.96
Flor de tila - Haloperidol	16.3293 \pm 1.21
Flor de tila - Pentobarbital	21.0635 \pm 2.40

¹EEM = Error estándar de la media para 5 niveles de concentración con $n = 6$ en cada nivel y un valor de $r > 0.8$ del análisis lineal.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

Cuadro 3. Concentraciones efectivas teóricas (Zteo) \pm EEM y experimentales (Zexp) \pm EEM de las combinaciones que provocan el 50% de la dosis efectiva de los compuestos en ratones ICR macho^a.

Combinación	Proporción	Zteo \pm EEM	Zexp \pm EEM	Fracción total ^b
Flor de tila – Buspirona	1:1	39.31 \pm 5.82	20.85 \pm 5.38	0.5289
Flor de tila – Diacepam	1:1	39.40 \pm 5.82	22.76 \pm 3.61	0.5765
Flor de tila – Difenhidramina	1:1	47.32 \pm 5.83	20.65 \pm 1.98*	0.4363
Flor de tila – Etanol	1:1	1008.21 \pm 63.45	1938.83 \pm 167.96*	1.9210
Flor de tila – Haloperidol	1:1	39.00 \pm 5.82	16.33 \pm 1.21*	0.4158
Flor de tila – Pentobarbital	1:1	44.72 \pm 5.83	21.06 \pm 2.40*	0.4419
Flor de tila – Valeriana	1:1	129.60 \pm 15.90	77.25 \pm 15.82	0.5574

^aLas concentraciones son el total de la combinación expresadas en mg/Kg.

^bDe acuerdo a 1 descrita en el marco teórico, los valores cercano a 1 indican aditividad y los valores < a 1 indican superaditividad o sinergismo. Diferencia significativa con un valor de * $p < 0.05$.

En la administración simultánea de buspirona + flor de tila (Fig. 12) y diacepam + flor de tila (Fig. 13) indican una interacción aditiva, lo que muestra que el efecto de la flor de tila se suma al de diacepam y al de buspirona (Tallarida, 2000).

En contraste, los isoblogramas resultantes de la administración simultánea de flor de tila + difenhidramina (Fig. 14), flor de tila + haloperidol (Fig. 16) y flor de tila + pentobarbital (Fig. 17) presentaron un efecto sinergista. Demostrando de esta manera una interacción mayor entre la planta y dichos fármacos. No es fácil predecir la forma en la cual se está presentando dicha interacción, ya que estos fármacos, tienen mecanismos de acción distintos, la difenhidramina actúa

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

antagonizando a los receptores H₁, el haloperidol antagoniza a los receptores D₂ dopaminérgicos, y el pentobarbital actúa sobre el receptor GABA/canal (Trevor y Way, 2001). También es importante considerar que al tratarse de un extracto es posible que esté presente no un compuesto activo sino varios que de manera conjunta actúen dando el efecto de la planta.

Para la combinación de flor de tila + etanol se presentó una atenuación del efecto. Estos resultados probablemente se encuentren relacionados con un estudio doble ciego en voluntarios humanos sanos, en donde la valeriana, otra planta medicinal, inhibió los efectos del alcohol (Bos et al., 1997). Aquí queda una pregunta no fácil de responder, aunque sin embargo se requiere de estudios adicionales para conocer esto.

La interacción observada en este trabajo es importante ya que en la medicina tradicional se utiliza la planta en forma de una decocción en donde lleva varios componentes. La interacción resultante con los fármacos que presentaron sinergismo pudiera ser indicativo de los riesgos que se darían al administrarse concomitantemente dichos fármacos y el té de la flor de tila. Este es un aspecto que la mayoría de las veces se pasa por alto, ya que es común que se considere que al tratarse de un producto natural no tiene efectos adversos o que es un producto inocuo (Rotblatt y Ziment 2002). Se conoce muy poco de las interacciones entre plantas y fármacos. Para las plantas con actividad depresora del SNC se asumen las interacciones con otros depresores del sistema nervioso central, pero en realidad no hay estudios aún de aquellas de amplio uso como la

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

valeriana y el Kava-kava, por mencionar algunas (Rotblatt y Ziment 2002). Las interacciones entre depresores del SNC, no sólo se pueden presentar entre fármaco y planta sino también entre planta-planta. Considerando esto se realizó la interacción entre una planta cuyo efecto sedante ansiolítico es bien conocido (valeriana) (Oliva et al., 2004) y la flor de tila. El isoblograma de esta combinación indica que existe una interacción sinérgica entre estas dos plantas (Figura 18). También se realizó el estudio de esta interacción debido a que existe en el mercado un producto que contiene a estas dos plantas junto con flor de azahar y pasiflora llamado Relaxil^{MR}, con 20 tabletas de 500 mg, elaborado por el Laboratorio Poder Natural; indicado como tranquilizante e inductor del sueño.

La administración simultánea de etanol + flor de tila (Fig. 18) muestra que hubo una atenuación del efecto, en este caso, también no es fácil predecir la forma en la cual se está presentando dicha interacción, ya que este fármaco, tiene un mecanismo de acción distinto.

El círculo vacío sobre la línea oblicua entre los ejes x y y representa los valores teóricos de aditividad, en tanto que el círculo lleno sobre la línea radial discontinua representa los valores experimentales encontrados. Las barras horizontales y verticales indican el error estándar de la media.

El análisis isoblográfico de la interacción entre la flor de tila y varios fármacos depresores del SNC, constituye el primer estudio cuantitativo que se realiza con una planta medicinal mexicana con acción sobre el SNC. Al mismo tiempo es de los primeros estudios en los que se aplica el análisis isoblográfico a la

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

investigación de la interacción farmacológica de productos naturales (Navarrete et al., 2003). Finalmente es importante señalar las bondades y el potencial que tiene el análisis isobolográfico en la definición del tipo de interacciones fármaco - planta y planta - planta que se pueden presentar, abriéndose un nuevo campo de estudio necesario y útil en la farmacología de los productos naturales.

INTERACCIÓN BUSPIRONA - FLOR DE TILA

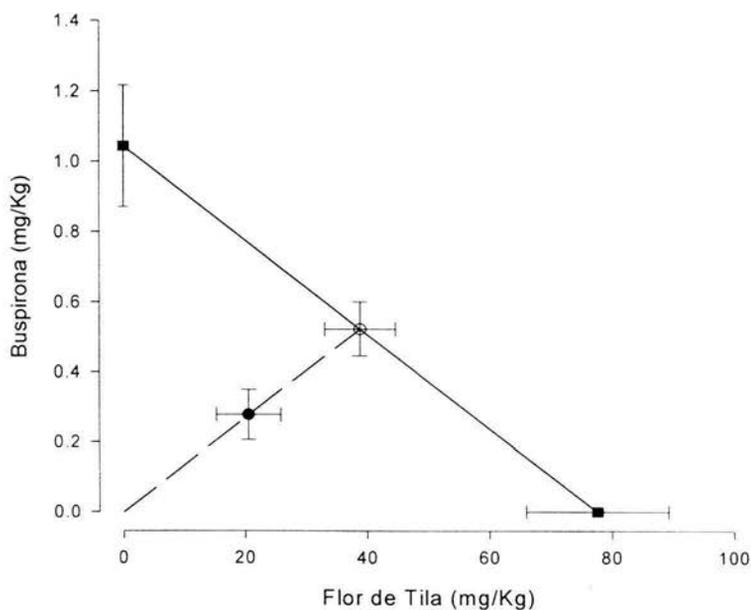


Figura 12. Isoblograma de la interacción entre *Ternstroemia pringlei* Standl y buspirona en las cinco proporciones de concentraciones evaluadas. Los puntos experimentales (círculo lleno) cayó por debajo de la línea de aditividad, indicando un efecto aditivo entre estas dos sustancias ($p > 0.05$) en las cinco proporciones de concentración evaluadas.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

INTERACCIÓN DIACEPAM - FLOR DE TILA

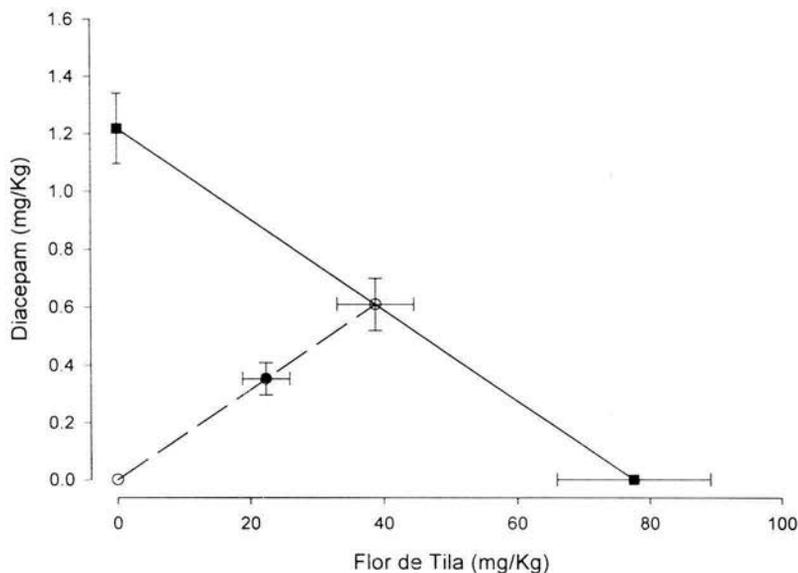


Figura 13. Isoblograma de la interacción entre *Ternstroemia pringlei* Standl y diacepam en las cinco proporciones de concentraciones evaluadas. Los puntos experimentales (círculo lleno) cayó por debajo de la línea de aditividad, indicando un sinergismo significativo ($p < 0.05$) en las cinco proporciones de concentración evaluadas.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

INTERACCIÓN DFH -FLOR DE TILA

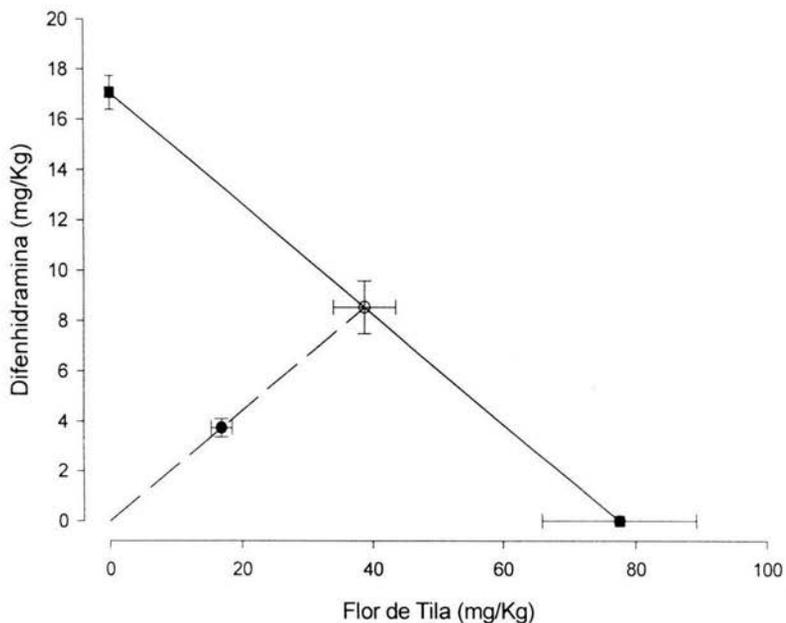


Figura 14. Isoblograma de la interacción entre *Ternstroemia pringlei* Standl y difenhidramina en las cinco proporciones de concentraciones evaluadas. Los puntos experimentales (círculo lleno) cayó por debajo de la línea de aditividad, indicando un sinergismo significativo ($p < 0.05$) en las cinco proporciones de concentración evaluadas.

INTERACCIÓN ETANOL- FLOR DE TILA

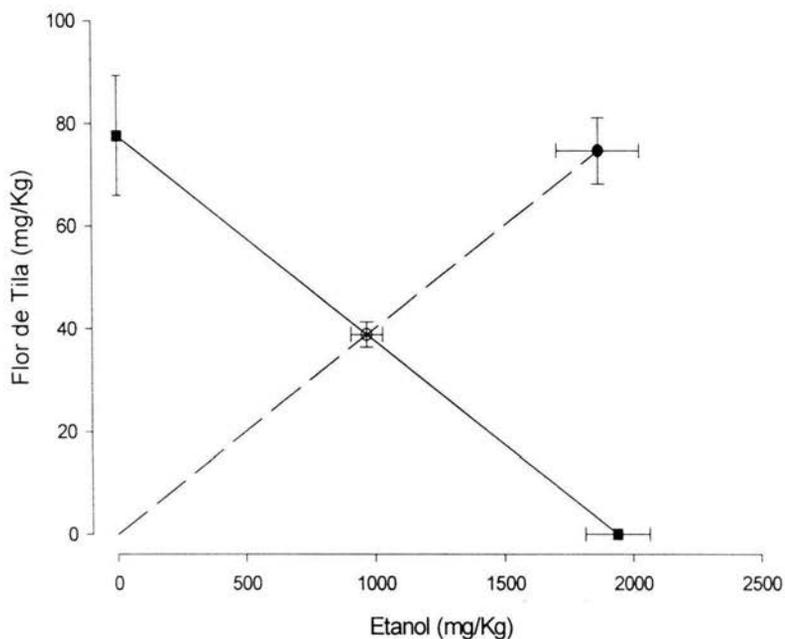


Figura 15. Isoblograma de la interacción entre *Ternstroemia pringlei* Standl y etanol en las cinco proporciones de concentraciones evaluadas. Los puntos experimentales (círculo lleno) cayó por arriba de la línea de aditividad, indicando una atenuación significativa ($p < 0.05$) en las cinco proporciones de concentración evaluadas.

INTERACCIÓN HALOPERIDOL - FLOR DE TILA

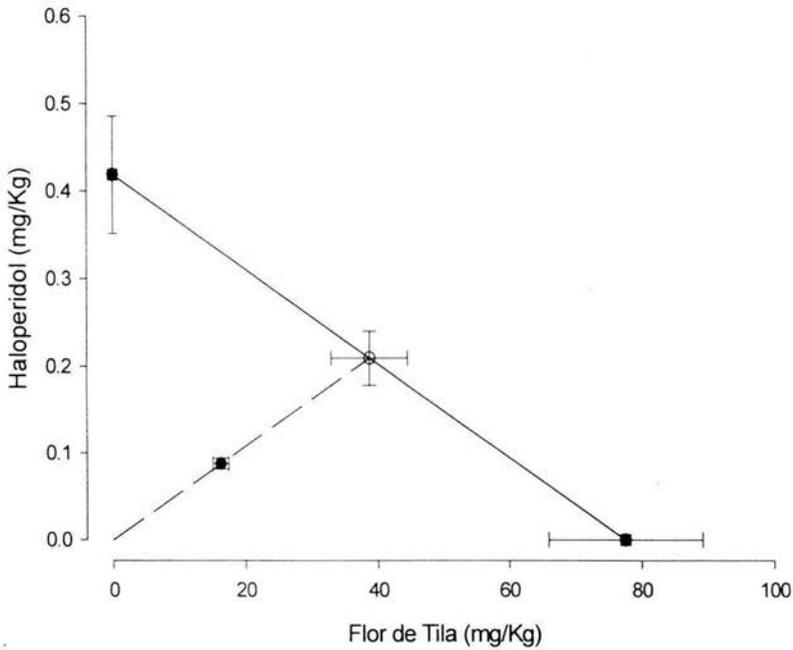


Figura 16. Isoblograma de la interacción entre *Ternstroemia pringlei* Standl y haloperidol en las cinco proporciones de concentraciones evaluadas. Los puntos experimentales (círculo lleno) cayó por debajo de la línea de aditividad, indicando un sinergismo significativo ($p < 0.05$) en las cinco proporciones de concentración evaluadas.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

INTERACCIÓN PENTOBARBITAL - FLOR DR TILA

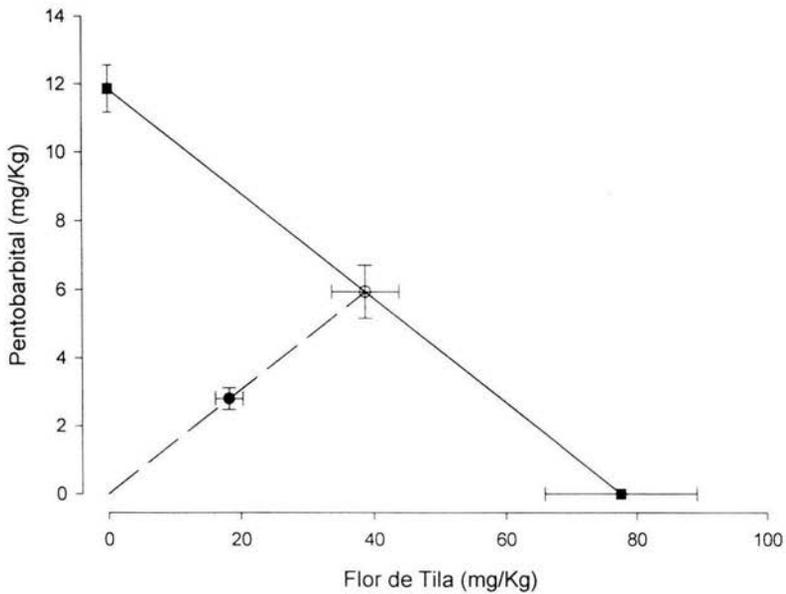


Figura 17. Isoblograma de la interacción entre *Ternstroemia pringlei* Standl y pentobarbital en las cinco proporciones de concentraciones evaluadas. Los puntos experimentales (círculo lleno) cayó por debajo de la línea de aditividad, indicando un sinergismo significativo ($p < 0.05$) en las cinco proporciones de concentración evaluadas.

INTERACCIÓN VALERIANA - FLOR DE TILA

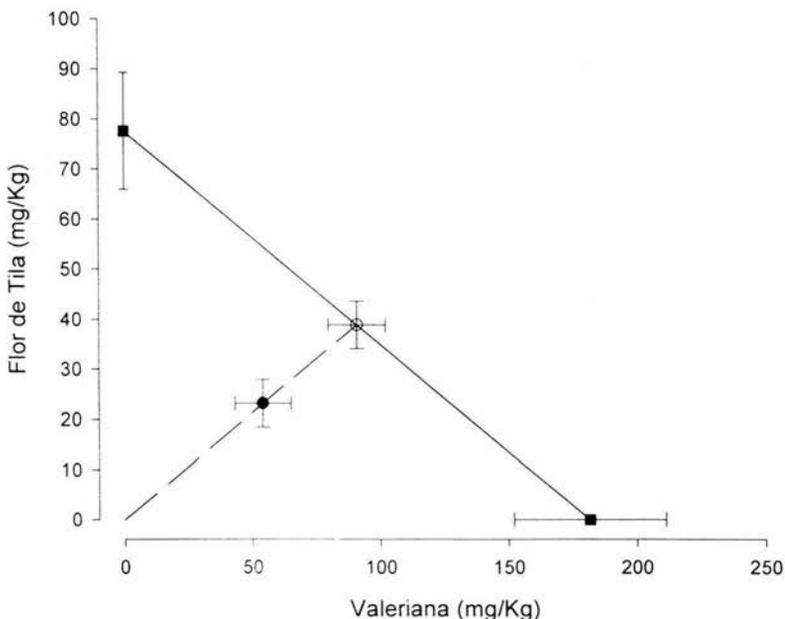


Figura 18. Isoblograma de la interacción entre *Ternstroemia pringlei* Standl y *Valeriana edulis* ssp procera en las cinco proporciones de concentración evaluadas. El punto experimental cayó por debajo de la línea de aditividad, indicando un efecto aditivo entre estas dos sustancias ($p > 0.05$). El círculo vacío sobre la línea oblicua entre los ejes x y y representa los valores teóricos de aditividad, en tanto que el círculo lleno sobre la línea radial discontinua representa los valores experimentales encontrados. Las barras horizontales y verticales indican el error estándar de la media.

VII. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se derivan el presente trabajo son:

- A. Se demostró la actividad depresora sobre el SNC del extracto acuoso *T. pringlei* Standl, que sienta las bases científicas de su uso en la medicina tradicional mexicana.
- B. El extracto acuoso de *T. pringlei* Standl posee mayor efecto que el extracto hidroalcohólico de *Valerina edulis*.
- C. El efecto sinergista presentado entre *Ternstroemia pringlei* con difenhidramina, haloperidol, pentobarbital y valeriana puede ser una advertencia de los riesgos potenciales que se pueden presentar al administrarse simultáneamente la flor de tila y dichos fármacos
- D. La aplicación del análisis isoblográfico es de gran importancia en el campo de estudio de la farmacología, pues representa una estrategia útil para disminuir los efectos tóxicos de algunos fármacos, así como para definir una combinación óptima de fármacos de uso clínico y conocer el tipo de interacción que exista entre ellos (aditiva, subaditiva o superaditiva).
- E. Este es el primer estudio de la interacción entre *Ternstroemia pringlei* Standl y fármacos con actividad depresora sobre el sistema nervioso central, el cual demuestra el tipo de interacción que existe entre el extracto y dichos fármacos.

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

VIII. PERSPECTIVAS

- A. Llevar a cabo un estudio biodirigido para aislar, identificar y purificar el o los principios activos que posean actividad sobre el sistema nervioso central.

- B. Realizar estudios de interacción utilizando diferentes proporciones de la planta y los fármacos depresores del SNC.

- C. Realizar estudios encaminados a investigar la forma en la cual se está presentando la interacción.

- D. Investigar el por qué la flor de tila atenúa el efecto del etanol.

**Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

REFERENCIAS

- Al Said MD, Tariq M, Al-Yahya MA, Rafatullah S, Ginnawi OT, Ageel AM. (1990). Studies on *Ruta Chalepensis* and ancient medicinal herb used in traditional medicine. *Journal Ethnopharmacology*. **28**(3): 305-311.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. (2001). St. John's wort (*Hypericum perforatum* L) a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J. Pharm. Pharmacol.* **53**(5): 583-600.
- Bina S, Razia S, Sabira B, Atiya Z, Amin S. (1997). Cardenolides from the methanolic extract of *Nerium oleander* leaves possessing central nervous system depressant activity in mice. *J. Nat. Prod.* **60**(6): 540-544.
- Bos R, Hendriks H, Schefer J, Woerdenbag H. (1988). Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures. *Phytomedicine*. **5**(3): 219-225.
- Bos R, Woerdenberg HJ, De Smet PAGM, Scheffer JJC. (1997). Valeriana species. In: Smet PAGM, Séller K, Hänsel R, Chandler RF, editors. Adverse effects of herbal drugs. V. 3. Berlin: Springer-Verlag. p. 165-180.
- Capasso A, De Feo V, De Simone F, Sorrentino L. (1996). Pharmacological effects of aqueous extract from *Valeriana adscendens*. *Phytotherapy research*. **10**: 309-312.
- Cavadas C, Fontes Ribeiro CA, Santos MS, Cunhas AP, Macedo T, Caramona MM, Cotrim MD. (1997). In vitro study of the interaction of *Tilia europaeae* L. aqueous extract with GABA_A receptors in rat brain. *Phytotherapy research*. **11**: 17-21.
- Charney DS, Mihic SJ, Harris SA. (2001). Hypnotics and sedatives. En Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10^a Ed. Edit. McGraw-Hill. USA. pp. 399-428.
- Di Carlo G, M Borrelli F, Izzo A, Etnst E. (2001). St. John's wort: prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol. Sci.* **22**(6): 292-297.

**Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

- Duke J. (1985). Handbook of medicinal herbs. Boca Raton, FL: CR Prers.
- Fernández L, Mas R, Pérez S H, Biscay R, Balan L. (1992). Evaluación preliminar de los efectos neuofarmacológicos de *Justicia pectorales*. *Rev. Cub. Farm.* **23**(12): 161-166.
- Floréz J, Armijo JA., Mediavilla A. (1999). Farmacología Humana. Masson, España S.A.
- Frei B, Baltisberger M, Sticher O, Heinrich M. (1998). Medical ethnobotany of the zapotecs of the isthmus-sierra (Oaxaca, México): documentation and assessment of indigenous uses. *J. Ethnopharmacology.* **62**(1): 149-165.
- Greeson JM, Sandford B, Monti DA. (2001). St. John's work (*Hypericum perforatum*): A review. *Psychopharmacol.* **153**(4):402-414.
- Gilani AH, Aziz N, Khan MA, Shaheen F, Jabeen Q. (2000). Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *Lavandula stoechas*. *J. Ethnopharmacol.* **71**:161-167.
- González-Trujano, ME, Navarrete A, Reyes B, Hong E. (1998). Some pharmacological effects of ethanol extract of leaves of *Annona diversifolia* on the central nervous system in mice. *Phytotherapy Research.* **12**: 600-602.
- Hendriks H, Bos R, Woerdenbag H, Koster A. (1985). Central nervous depressant activity of valerenic acid in the mouse. *Planta Med.* **51**: 28-31.
- Hiller K, Zetler G. (1996). Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valeriana officinalis* L.: behavioral and anticonvulsant properties. *Phytotherapy Research.* **10**:145-151.
- INEGI (2003). Comisión Nacinal de Población (CONAPO).
- Javkovlev V, Isaac O, Thiemer K, Kunder R. (1979). Pharmacological investigations with compounds of chamomile II. New investigations on the antiphlogistic effects of (-)- α -bisabolol and bisabolol oxides. *Planta Med.* **35**: 125-140.

**Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y
Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central**

- Joseph H, Gleye J, Moulis C. (1988). Justicidin B, a cytotoxic principle from *Justicia pectoralis*. *J. Nat. Prod.* **51**(3):599-600.
- Lawrence (1990). The Lawrence review of natural products. Sep. pp. 2.
- Lawrence (1990). The Lawrence review of natural products. Jan. pp. 1.
- Lawrence (1990). The Lawrence review of natural products. Dec. pp. 2.
- Lawrence (1991). The Lawrence review of natural products. Mar. pp. 2.
- Lawrence (1991). The Lawrence review of natural products. Jul. pp. 2.
- Lawrence (1992). The Lawrence review of natural products. Apr. pp. 1.
- Lawrence (1993). The Lawrence review of natural products. Jan. pp. 2.
- Lawrence (1996). The Lawrence review of natural products. Nov. pp. 3.
- Lawrence (1996). The Lawrence review of natural products. Dec. pp. 2.
- Lawrence (1997). The Lawrence review of natural products. Jun. pp. 4.
- Lawrence (1997). The Lawrence review of natural products. Nov. pp. 3.
- Lawrence (2002). The Lawrence review of natural products. Nov.
- Leug A. (1980). Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics. New York. Wiley and Sons.
- List PH, Schmidt PC. 1989. Phytopharmaceutical Technology. CRC Press Boca Raton, UK.
- López-Luengo MT. (1999). El insomnio. Plantas medicinales con efecto sedante. *Fitoterapia.* **131**(3): 91-95.
- Lucinda G, Miller P. (1998). Herbal medicinals. *Arch. Intern. Med.* **158**(9): 2200-2210.
- Martínez M. (1987). Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. De Fondo de cultura económica. México, DF.
- McKenna DJ., Jones K, Hugues K. (2001). Efficacy, safety and use of *Ginkgo biloba* in clinical and preclinical applications. *Alt. Ther. Health. Med.* **7**(5): 70-86, 88-90.
- Megens AAHP, Awouters FHL, Meeter TF, Schellekens KHL, Niemegeers CJE, Jansen PAJ. (1992). Pharmacological profile of the new potent neuroleptic ocaperidone (R 79 598). *J. Pharm. Exp. Ther.* **260**(1): 146-157.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

- Miller LG. (2001). Drugs interactions known or potentially associated with St. John's wort. *J Herb Pharmacother* 1: 51-64.
- Molina HM, Téllez A.P, Martínez E. (2000). Agastache mexicana may produce anxiogenic-like actions in the male rat. *Phytomedicine*. **7**(3): 199-203.
- Molina M, Contreras CM, Tellez-Alcantara P, Rodriguez F. (1999). Sedative actions of *Ternstroemia sylvatica* in the male rat. *Phytomedicine*. **6**(2): 115-118.
- Navarrete A, Flores A, Sixtos C, Reyes B. (2003). Análisis isoblográfico de la interacción entre α -sanshool, sesamina, asarinina, fagaramida y piperina sobre la actividad larvícida en *Culex quinquefasciatus* Say. *Revista de la Sociedad Química de México*. **47**(2): 178-185.
- Neal-Beliveau BS, Joyce JN, Lucki I. (1993). Serotenergic involvement in haloperidol-induced catalepsy. *J. Pharm. Exp. Ther.* **265**(1): 207-217.
- Oliva I, González-Trujano ME, Arrieta J, Enciso-Rodríguez R, Navarrete A. (2004). Neuropharmacological profile of hydroalcoholic extract of *Valeriana edulis* ssp *procera* roots in mice. *Phytotheraphi Research*. Aceptado para publicación.
- Öztürk Y, Aydın S, Beis R, Baser KHC, Berberoglu H. (1996). Effects of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. extracts on the central nervous system in mice. *Phytomedicine*. **3**(2): 139-146.
- Pain L, Oberling P, Launoy A, Di Scala G. (1999). Effect on nonsedative doses of propofol on an innate anxiogenic situation in rats. *American Society of Anesthesiologists, Inc.* **90**(1): 191-196.
- Paladini A., Marder M., Viola H., Wolfman C., Medina J. (1997). Flavonoids and the central nervous system: from forgotten factors to potent anxiolytic compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* **51**(5): 519-526.
- Pesce E. (1992). Productos farmacéuticos de plantas medicinales. En Estrada L.E. (Editor). *Plantas medicinales de México. Introducción a su estudio*. 4ª ed. Universidad Autónoma de Chapingo, México. 279-294.

Análisis Isobolográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

- Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. (2000). Indinavir concentration and St. John's wort. *Lancet* 355: 547-548.
- Piscitelli SC, Burstein AH. (2002). Herbal-drug interactions and confounding in clinical trials. *J Herb Pharmacother* 2: 23-26.
- Pittler M, Ernest E. (2000). Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J. Clin.Psychopharm.* **20**(1): 84-89.
- Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koshorek G, Roth T. (2002). Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol* **22**: 511-515.
- Roehrs T, Zwyghuizen-Doorenbos A, Roth R. (1993). Sedative effects and plasma concentration following single doses of triazolam, diphehydramine, ethanol and placebo. *American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society.* **16**(4): 301-305.
- Roig JT. (1988). Plantas medicinales, aromáticas o venenosas. Tomo II. 2ª. Ed. Edit. Científico-Técnica. Cuba.
- Roots I, John A, Schmider J, Brockmöller J, Maurer A, Störmer E, Donath F. (2000).
- Rotblatt M, Ziment I. (2002). Evidence-based herbal medicine. Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia USA.
- Roth t. (1990). Symposium on insomnia. *Am. J. Med.* **88**(Suppl 3a): 43.
- Ruschitzka F, MeierPJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. (2000). Acute heart transplant rejection due to Saint John's Word. *Lancet* 355: 548-549.
- Sala A, Vallés J. (1993). Fitoterapia sedante. *El farmacéutico.* **131**: 53-57.
- Sánchez SF. (1980). La flora del Valle de México. 6ª ed. Ed. Herrera. México. p 382-383.
- Sanger DJ. (1992). Increased rates of punished responding produce by buspirone-like compounds in rats. *J. Pharm. Exp. Ther.* **261**(2): 513-517.
- Schauenberg P, Paris F. (1977). Guide to medicinal plants. New Cannon, CT: Keats Publishing, Inc.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

- Scherry C, Ray L, Herron R. (1982). The pharmacological effects of the ligroin extract of nutmeg (*myristica fragans*). *J. Ethnopharm.* **6**(1): 61-66.
- Serrano AMI. (2002). Estudio preliminar de la actividad neurofarmacológica del extracto metabólico de *Ternstroemia pringlei* Standl. Tesis. UNAM.
- Speroni E, Billi R, Crespi Perellino N, Minghetti A. (1996). Role of chrysin in the sedative effects of *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapy research.* **10**: S98-S100.
- Speroni E, Mingheft A. (1988). Neuropharmacological activities of extracts from *Passiflora incarnate*. *Planta Med.* **54**: 488-491.
- Tallarida R. (1992). Statistical analysis of drug combination for synergism. *Pain* **49**: 93-97.
- Tallarida R. (2000). Drug synergism and dose-effect data analysis. Chapman & Hall/CRC, Florida. USA.
- Tallarida R, Kimmel HL, Holtzman SG. (1997a). Theory and statistics of detecting synergism between two active drugs: Cocaine and buprenorphine. *Phycopharmacol* **133**, 378-380.
- Tallarida R, Porreca F, Cowan A. (1989). Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. *Life Sci* **45**: 947-961.
- Tallarida R, Stones DJ, Raffa RB. (1997b). Efficient designs for studying synergistic combinations. *Life Sci* **61**: PL417-PL425.
- Taylor DA. (1990). Central nervous system stimulants. En: Craig CR. y Stizel RE.
- Tang Y, Lou F, Wang J, Li Y, Shuang. (2001). Coumaroyl flavonol glycosides from the leaves of *Ginkgo biloba*. *Phytochem.* **58**(8): 1251-1256.
- Tortoriello J., Lozoya X. (1991). Effects of *Galphimia glauca* methanolic extract on neuropharmacological test. *Planta Med.* **58**(3): 234-236.
- Tortoriello J, Romero O. (1992). Plants used by mexican traditional medicine with presumable sedative properties: an ethnobotanical approach. *Arc. Med. Res.* **23**(3): 111-116.

Análisis Isoblográfico de la Interacción entre *Ternstroemia pringlei* (Flor de Tila) y Fármacos con Actividad Depresora sobre el Sistema Nervioso Central

- Tortoriello J, Oertega A, Herrera-Ruiz M, Trujillo J, Reyes-Vásquez C. (1998). Galphimie B midifies electrical activity of ventral tegmental neurons in rats. *Planta Med.* **64**: 291-292.
- Tortoriello J. (1999). Neurophytopharmaceuticals. A review. En: Lozoya X., Gómez E., Editores. Fitofármacos. Simposio IMSS_Farmasa-Swabe. México.
- Trevor AJ, Way WL. (2001). Sedative-hypnotic drugs. En Katzung BG. Basic & Clinical pharmacology. Edit. McGraw-Hill. USA. pp. 364-381.
- Tyler V. (1987). The new honest herbal. Philadelphia, PA: G. F. Stickey Co.
- Vinik HR, Bradley EL, Kissin I. (1999). Isobolographic analysis of propofol-tiopental hypnotic interaction in surgical patients. *Anesth Analg* 88: 667-670.
- Viola H, Wolfman C, Levi de Stein M, Wasowski C, Peña C, Medina JH, Paladini AC. (1994). Isolation of pharmacologically active benzodiazepine receptor ligando from *Tilia tomentosa* (Tiliaceae). *J. Ethnopharmacology.* **44**: 47-53.
- Volák J, Stodola J. (1992). El gran libro de las plantas medicinales. 4ª ed. Ed. Susaeta. España. p. 283.
- Wiedemann DJ, Garris PA, Near Ja, Wightman RM. (1992). Effect od chronic haloperidol treatment on stimulated synaptic overflow of dopamine in the rat striatum. *J. Pharm. Exp. Ther.* **261**(2): 574-579.
- Willis JC. (1960). A dictionary of the flowering plants and ferns. 7th Ed. Cambridge University Press.
- Wren R. (1994). Enciclopedia de medicina herbolaria y preparados botánicos. Ed. Grijalbo. México. p. 664-665.
- Zolla C. (1980). Traditional medicine in Latin America, wiht particular referente to México. *J. Ethnopharmacology.* **2**: 37-41.