



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**INTERÉS TERAPÉUTICO DE LA CALDERONA AMARILLA**

Autor: Nerea García García-Navas

Tutora: María Victoria Naval López

Convocatoria: Febrero 2017

## ÍNDICE

-RESUMEN .....	1
-INTRODUCCIÓN	
○ Características morfológicas .....	2
○ Composición química .....	2
○ Mecanismo de acción .....	3
○ Utilidad terapéutica.....	3
-OBJETIVOS.....	4
-METODOLOGÍA.....	4
-RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
○ Herrera-Ruíz M et al. 2005. ....	5
○ Herrera-Ruíz M. et al. 2005 (2). ....	7
○ Aguilar-Santamaria L. et al. 2006. ....	8
○ Herrera-Arellano A. et al. 2007. ....	9
○ Herrera-Arellano A. et al. 2012. ....	10
○ Sharma A. et al. 2012. ....	10
○ González-Cortazar et al. 2013. ....	11
○ Del Rayo Camacho M. et al. 2001. ....	12
○ Shankar Rao Garige B. et al. 2016. ....	12
-CONCLUSIÓN.....	15
-BIBLIOGRAFÍA.....	17

## RESUMEN

*Galphimia glauca Cav* es una especie utilizada en la medicina tradicional mexicana para calmar los nervios. Su actividad ansiolítica es atribuible a unos componentes nor-seco-triterpénicos, denominados Galfiminas, entre los cuales el más activo es la Galfimina-B. Su mecanismo de acción se caracteriza por inhibir las descargas eléctricas de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral e interactuar con el sistema serotoninérgico del hipocampo dorsal.

Esta utilidad terapéutica ha sido demostrada mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*. En un primer momento, se utilizaron modelos de experimentación animal, para más tarde incluir pacientes con Trastorno Generalizado de Ansiedad. Diferentes extractos de la planta eran administrados en el grupo experimental y comparados con un grupo control que recibía un ansiolítico como el Diazepam o el Lorazepam. Se medía también su tolerabilidad y seguridad.

Con menores evidencias se han mencionado otros efectos, como el espasmolítico, antiinflamatorio o antiprotozoario

Tras llevar a cabo gran variedad de ensayos, se pudo concluir que la administración de un extracto de *Galphimia glauca* podría ser efectiva en el tratamiento de desórdenes degenerativos que expresan un componente inflamatorio como la Ansiedad o el Alzheimer, por su efecto antiinflamatorio y ansiolítico, con altos porcentajes de tolerabilidad terapéutica y seguridad. (1,2)

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

*Galphimia glauca Cav* (Malpighiaceae) es una especie nativa de México, donde se empleaba como un tranquilizante para los desórdenes mentales, como antiinflamatorio, para aliviar los dolores del corazón o tratar alteraciones gastrointestinales. Además, algunas tribus utilizaban infusiones de la especie como remedio para el dolor post-parto e incluso para tratar la malaria. (3)

En España es conocida como “calderona amarilla”.

### Características morfológicas

- Arbusto de entre 1-3 m de altura.
- Tronco cubierto de fibras rojizas.
- Hojas ovaladas o alargadas, delgadas, de un color gris azulado-verdoso. Dispuestas de forma alterna en ramas delgadas.
- Flores amarillas con un cáliz de cinco sépalos y una corola de cinco pétalos, diez anteras y tres estilos. Dispuestas en racimos.
- Frutos pequeños (cápsulas)
- Habita en climas semicálidos y templados (4)



### Composición química

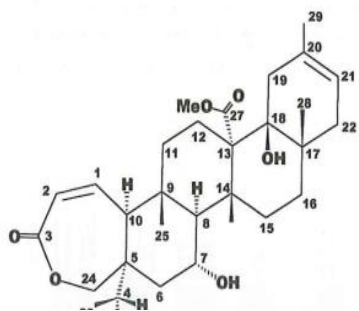


Figura 1. Estructura química de Galfimina-B

Unos de los componentes más estudiados de *Galphimia glauca* son las Galfiminas a las cuales se les ha atribuido un gran efecto ansiolítico. La más activa es la Galfimina-B o (4R)-trihidroxi-13 $\alpha$ -metoxicarbonil-30-nor-3,4-seco-7 $\alpha$ ,18 $\beta$ -fridela-1,20-dien-3,24-olido. Figura 1

Se han aislado de esta planta otro tipo de Galfiminas como la A y la E a las que también se relacionaba con este efecto.

(2)

Por separación química de un extracto metanólico de la planta se han podido identificar otro tipo de Galfiminas, la E, J y F con actividad antiinflamatoria y espasmolítica, y por último la K y la L, para los cuales no existen suficientes estudios de su Relación Estructura-Actividad (5)

Otros componentes de interés son el Ácido tetragaloilquínico, el Metilgalato, el Ácido elágico, el Ácido gálico y la Quercetina, que fueron relacionados con un aumento de actividad frente a la hiperreactividad bronquial y las reacciones alérgicas y con una utilidad en procesos con componente inflamatorio. Además se conoce la Quercetina por su efecto antiproliferativo. (2,6)

Existen otros artículos que muestran la presencia de terpenoides como la Galfinas (A, B y C) y Galfimidina, y de los flavonoles Sigmasterol y Sitosterol-D-glucósido, cuya función no es aun conocida con certeza, pero se les relaciona con un actividad antiprotozoaria. (7)

### Mecanismo de acción

Se ha demostrado que la Galfimina-B posee un efecto inhibitorio sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA) a través de un mecanismo sináptico no GABAérgico y que interacciona con el sistema serotoninérgico del hipocampo dorsal. (8,9)

El sistema serotoninérgico juega un papel importante en la señalización celular en desórdenes de ansiedad y ha sido identificado como diana de otras sustancias ansiolíticas. (10)

La serotonina es un mediador que participa en la regulación del estado de ánimo, la depresión y especialmente, en la ansiedad. La galfimina B sería capaz de disminuir la intensidad del efecto del agonista serotoninérgico. Esto podría sugerir que este componente podría actuar como un antagonista competitivo de los receptores de 5HT<sub>1A</sub>. (11)

Los resultados obtenidos en los últimos trabajos no conseguían establecer claramente su mecanismo de acción pero sí es posible confirmar su acción en el hipocampo por medio de complejas acciones en diferentes sistemas de transmisión, todos ellos relacionados con la patogénesis de la ansiedad. (11)

### Utilidad terapéutica

Esta especie es conocida especialmente por la actividad ansiolítica producida por la Galfimina-B, lo que es de gran utilidad para el tratamiento del Desorden Generalizado de Ansiedad.

Ese trastorno mental tiene cada vez una mayor prevalencia en España. Su tratamiento consiste en la administración crónica de diversos tipos de medicamentos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, agonistas parciales de GABA, azapironas y benzodiazepinas (alprazolam, bromazepam, lorazepam).

Son altamente prescritos por su alta efectividad pero se conocen gran cantidad de efectos secundarios, interacciones farmacológicas, sedación excesiva, síndrome de abstinencia, dependencia y tolerancia, lo que, en muchos casos, limita o contraindica su prescripción.

Por este motivo, es necesario buscar una alternativa terapéutica para tratar la ansiedad con mecanismos de acción innovadores, con una similar o mayor efectividad terapéutica pero con mayor tolerabilidad y seguridad. (1)

## **OBJETIVOS**

El objetivo fundamental de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de la especie *Galphimia glauca Cav.*

Para ello, se han revisado los artículos científicos más recientes en los cuales se describen las utilidades terapéuticas ligadas a diferentes componentes de la planta, especialmente al nor-seco-triterpeno Galfimina-B, con actividad ansiolítica. Se desarrollan también sus mecanismos de acción que permiten entender dichos efectos.

## **METODOLOGÍA**

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica, se han consultado numerosos artículos científicos, utilizando como motor de búsqueda PubMed.

La primera parte del trabajo trata de describir las características morfológicas y composición química de la especie, resaltando aquellas moléculas con actividad ansiolítica y antiinflamatoria, que son las más estudiadas en este caso.

A continuación, se describe la posible utilidad terapéutica de la planta, el Desorden Generalizado de Ansiedad y su tratamiento habitual.

Finalmente, se hace referencia a algunos estudios concretos en los que se demuestran los efectos señalados.

## RESULTADOS

Como se ha visto en lo mencionado anteriormente, se han aislado de *Galphimia glauca* numerosos componentes (y sus derivados), con estructuras muy diferentes y, por lo tanto, con funciones muy diversas.

La especie es conocida especialmente por la actividad ansiolítica producida por la Galfimina B, la cual ha sido estudiada tanto en modelos animales como en pacientes que sufren un Trastorno Generalizado de Ansiedad.

En la medicina tradicional mexicana se utilizaba la infusión de esta planta para calmar los nervios por lo que se prepararon diferentes extractos para demostrar dichos efectos terapéuticos.

Son conocidos, además de estos efectos a nivel del SNC, otros efectos como el antiinflamatorio, el espasmolítico y el antiprotozoario.

### Estudios *in vitro* y ensayos clínicos más recientes y/o concluyentes sobre la utilidad terapéutica de *Galphimia glauca*.

Desde 1992 se tienen estudios que demuestran la actividad ansiolítica, de un extracto metanólico preparado con las partes aéreas de la planta. Se comenzaron a estudiar otros posibles efectos como el antidepresivo o el anticonvulsivante <sup>(12)</sup>

Un año después, se reafirmaba que era la galfimina-B la responsable del efecto ansiolítico, pero no anticonvulsivante. Seguidamente, mediante test electrofisiológicos se demostró que dicho efecto no estaba relacionado con el sistema GABAérgico y comenzaron las hipótesis.

<sup>(13,14)</sup>

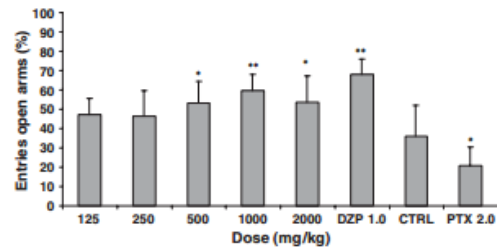
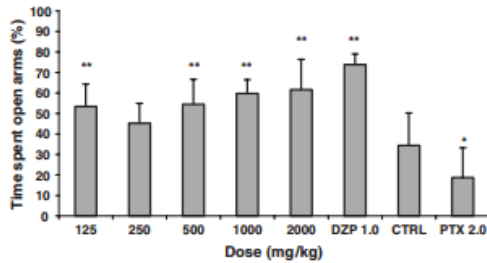
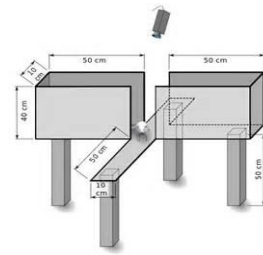
### **Estudio de Herrera-Ruíz *et al*: 2005. Actividad ansiolítica y antidepresiva de un extracto estandarizado de *Galphimia glauca*** <sup>(15)</sup>

Se analizaron los efectos producidos por la administración oral de un extracto metanólico de *G. glauca* para determinar su actividad ansiolítica y antidepresiva.

Para ello, se utilizaron ocho grupos de ratones, a los cuales se les administraron diferentes dosis del extracto, diazepam (droga ansiolítica) imipramina (antidepresivo), picrotoxina (convulsivante) y suero salino (grupo control). Seguidamente, se les sometía a diferentes test.

-Test del laberinto en cruz elevado.

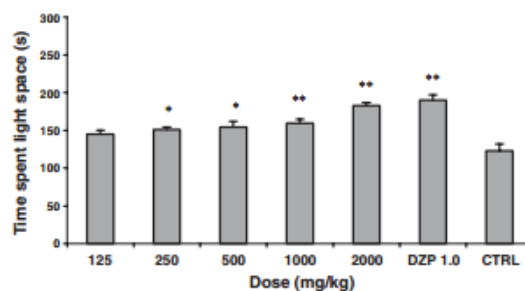
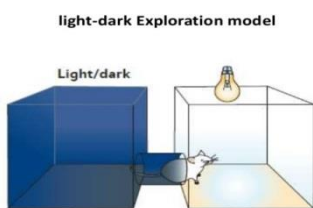
Se colocaba al ratón en el centro del laberinto y se medía el número de entradas y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos y cerrados de este. Se comprueba que, tanto el Diazepam, como el extracto de *G. glauca*, incrementaban el número de entradas y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos, comparados con el grupo control.



-Test de luz-oscuridad.

Se coloca al ratón en el centro del compartimento iluminado y se le deja moverse libremente. Se mide el número de entradas y el tiempo de permanencia en la zona oscura y en la iluminada.

El Diazepam y el extracto de la planta incrementaban el tiempo de permanencia en la zona iluminada. Era un efecto dosis-dependiente, muy diferente del producido en el grupo control.

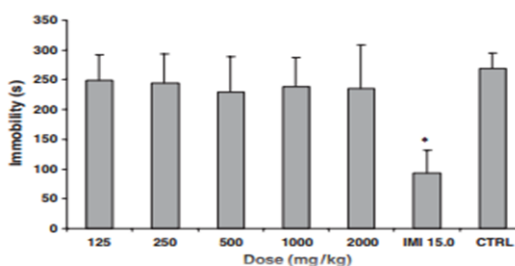
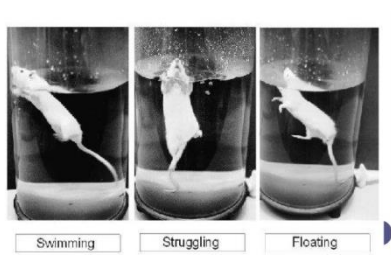


-Test de natación forzada.

Se utiliza para medir la actividad antidepresiva teniendo en cuenta la inmovilidad del ratón. Para ello se observaban sus intentos de escapar y los movimientos para mantener la cabeza fuera del agua. La inmovilidad se consideraba cuando el ratón dejaba de hacer intentos para escapar y solo hacía movimientos para flotar.

Los animales tratados con Imipramina presentaban dicho efecto antidepresivo, pero este no se observaba con la administración del extracto de *G. glauca*.

Por lo tanto, con estos trabajos se demostraba la actividad ansiolítica de la planta comparable a la producida por el Diazepam, pero no efecto antidepresivo.



**Herrera-Ruíz M. et al. 2005. Efecto ansiolítico de las Galfiminas de *Galphimia glauca* y sus derivados químicos** (5)

En un principio, únicamente se conocían las funciones de determinados componentes de la planta. En todos los casos, el más estudiado había sido la Galfimina B, del cual se conocía con perfección su utilidad.

Después de su identificación, fueron aislados otros componentes con estructura química similar y con un significativo efecto espasmolítico

Un estudio de Relación Estructura-Actividad (SAR) demostró que el factor determinante de esta actividad era la presencia de un número determinado de grupos hidroxilo (en C-4, C-6 y C-8) y un doble enlace en la molécula (anillo A).

Aparentemente había una correlación biológica entre el efecto ansiolítico y las acciones espasmolíticas ya descritas.

En el intestino, que es inervado por el Sistema Nervioso Entérico y que puede funcionar de manera independiente del SNC, al menos 25 mensajeros químicos fueron reconocidos, los cuales también habían sido observados en cerebro.

En este estudio en concreto, se utilizó el test del laberinto elevado como en el caso anterior pero con un mayor número de compuestos que evaluar: Galfimina A, B, E y sus derivados químicos, además de incluir una fracción rica en Galfiminas con una concentración conocida de Galfimina A, B y E.

Los resultados obtenidos mostraron que la fracción de Galfiminas tenía una actividad similar a las Galfiminas puras más activas (A y B) y que, como para la actividad espasmolítica anteriormente descrita, el factor responsable de la acción ansiolítica era la presencia de los tres grupos hidroxilo y el doble enlace.

De este trabajo, se recalcó, por lo tanto, la importancia de la estructura de la molécula a la hora de ejercer una determinada función.

A pesar de estos resultados relacionados con el efecto terapéutico, no existían estudios sobre su toxicidad, por lo que continuaron los experimentos.

**Aguilar-Santamaria L. et al. 2007. Evaluación toxicológica y citotóxica de extractos estandarizados de *Galphimia glauca*.<sup>(6)</sup>**

Se evaluaron tres diferentes extractos (acuoso, etanólico y metanólico) de *G. glauca*, para conocer los efectos farmacotoxicológicos *in vitro* e *in vivo* de las Galfiminas.

Cuando se administraban diferentes dosis de los extractos a los ratones no se demostraban efectos toxicológicos en la función del hígado (no variación de fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa), no se produjeron daños o modificación de estructuras en la evaluación histológica (hígado, riñón, corazón). Tampoco se mostraban alteraciones genéticas en linfocitos de sangre periférica ni se registraron muertes.

Se observaban modificaciones en el comportamiento debido a la actividad depresora del SNC, como la piloerección, pérdida de equilibrio y disminución de reflejos.

Se observó además una interesante actividad citotóxica, pero esta no estaba relacionada con el contenido de Galfiminas sino con el flavonoide Quercetina, que posee un efecto antiproliferativo (Unión al receptor nuclear estrogénico tipo II- EBSII)

Por lo tanto, se concluyó de este estudio que la administración subcrónica (28 días) de los extractos etanólico, metanólico y acuoso de *G. glauca* no demostraba efectos toxicológicos o genotóxicos, ni efecto citotóxico en útero, nasofaringe y ovario pero sí en colon.

Unos años más tarde, se volvió a comparar el efecto terapéutico de *G.glauca* con el del Lorazepam, además de la seguridad y tolerabilidad de ambos, pero en este caso, en pacientes con Desorden Generalizado de Ansiedad:

**Herrera-Arellano A. et al. 2007. Eficacia y tolerabilidad de un producto natural estandarizado de *Galphimia glauca* en el Desorden Generalizado de Ansiedad. Un ensayo clínico aleatorio, doble ciego controlado con Lorazepam.** <sup>(16)</sup>

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, utilizando Lorazepam como control. Se incluyeron pacientes con más de 19 puntos en la Escala de Ansiedad de Hamilton, entre 18-65 años y sin tratamiento durante un mes antes del experimento, sin adicción a drogas/ alcohol o abuso (6 meses antes), sin comportamientos suicida o depresión. Se les administraron cápsulas con el extracto a unos pacientes y con Lorazepam a otros.

Se identificó el efecto ansiolítico previamente demostrado con modelos animales. Este aparecía desde la primera semana de tratamiento. El efecto no era diferente del producido por Lorazepam pero sí del producido por otros ansiolíticos empleados en este trastorno como los ISRS o los antidepresivos tricíclicos. El efecto de estos aparecía 3 o 4 semanas después del comienzo del tratamiento.

Se reducía la escala de Hamilton de manera similar al Lorazepam. El efecto era confirmado con la Escala de Impresión Clínica global (CGI) y la Escala de Evaluación Global del Paciente (PGE). Este efecto sobre la escala de Hamilton era mayor que el producido por otras especies naturales también con esta utilidad como *Valeriana officinalis* o *Piper methysticum*. La diferencia entre el grupo control y el experimental era la tolerabilidad. En el grupo control, se encontraron más casos de somnolencia excesiva. En cuanto a la seguridad, fue del 100% en ambos grupos.

La única limitación de este estudio era la duración del mismo, 4 semanas, por lo que se volvió a repetir un experimento similar durante 15 semanas de tratamiento:

**Herrera-Arellano A. et al. 2012. Efectividad terapéutica de *Galphimia glauca* comparada con Lorazepam en el Trastorno Generalizado de Ansiedad. Un ensayo clínico de 15 semanas.** <sup>(1)</sup>

En este trabajo, tampoco se observaron casos de intoxicación, tolerancia, dependencia o síndrome de abstinencia al utilizar el extracto metanólico de *G. glauca*.

Se detectó que el efecto ansiolítico era mayor en el grupo experimental, que comenzaba desde la primera semana de administración y continuaba después de las 4 semanas.

La seguridad terapéutica obtenida con ambos tratamientos no mostraba diferencias significativas entre grupos.

Una contribución interesante de este estudio fue, que con una menor dosis se lograba el efecto terapéutico y se mantenía desde la primera semana. E incluso, en las últimas semanas de estudio, excedía la efectividad terapéutica conseguida con las benzodiazepinas.

También la reducción de la puntuación en la escala de Hamilton era mucho mayor que la obtenida en otros ensayos de, en torno a 10 semanas, con otros ansiolíticos como Venlafaxina, Duloxetina, Citalopram o *Lavandula spp.*

De este experimento se concluía que no había diferencias en efectividad terapéutica o en seguridad entre tratamientos (100%). En el caso de los pacientes tratados con el extracto de *G. glauca*, no aparecía una somnolencia excesiva ni otros efectos secundarios que sí aparecían con la administración de Lorazepam.

**Sharma A. et al. 2012. Una comparación del perfil metabólico de la planta ansiolítica y sedante *Galphimia glauca* durante cuatro años.** <sup>(3)</sup>

En un trabajo previo realizado por estos mismos investigadores se había estudiado el perfil metabólico de *Galphimia glauca* usando técnicas de espectroscopía H-NMR y análisis multivariante. Debido a las claras diferencias en los perfiles metabólicos y al hecho de que las diferentes poblaciones mostraban diferentes niveles de actividad, era posible identificar los componentes relacionados con esta.

En este estudio se coleccionaron muestras en siete localizaciones diferentes durante 4 años (en las mismas que en el estudio previo y en dos nuevas zonas).

Se llevaron a cabo ensayos neurofarmacológicos *in vivo* para estudiar el efecto ansiolítico y sedante de los extractos obtenidos mediante el test del laberinto elevado (con Diazepam en

grupo control) y el modelo de hipnosis inducida por pentobarbital sódico. Los resultados mostraron que la mayor actividad ansiolítica coincidía con la presencia de Galfiminas, lo que fue confirmado en análisis de HPLC. La actividad sedante, en cambio no se observaba en las muestras con mayor contenido en Galfiminas por lo que podría deberse a otros componentes.

Se determinó también la actividad antiinflamatoria usando el modelo de inflamación en oreja de ratón inducida por acetato de tetradecanoilforbol (TPA). Este test es uno de los más comunes para medir la actividad antiinflamatoria. Se aplicaba en una de las orejas del ratón TPA en etanol y el extracto y en la otra solo el etanol e indometacina como control positivo. La diferencia de peso entre ambas era considerado el edema y se medía su inhibición

La investigación corrobora la eficiencia del H-NMR y el análisis multivariante para discriminar las plantas *G. glauca* con acción ansiolítica y sedante de otras con actividad antiinflamatoria

Se conocen más estudios sobre la actividad antiinflamatoria:

**González-Cortazar et al. 2013. Actividad antiinflamatoria y perfil químico de *Galphimia glauca*. (2)**

Existen antecedentes científicos del efecto farmacológico producido por extractos obtenidos de *G. glauca* en el asma bronquial o enfermedades con un importante proceso antiinflamatorio de las vías aéreas. Se mencionaban como responsables al Ácido tetragaloilquínico al igual que el Ácido gálico y la Quercetina.

En el estudio anteriormente descrito se había reportado que un extracto metanólico de esta especie reducía la inflamación en la oreja de ratón inducida con TPA. En esta ocasión, se querían identificar los componentes responsables de esta actividad farmacológica.

Este estudio mostró que todos los extractos probados tenían un importante efecto antiinflamatorio, lo que fue significativamente diferente con respecto al grupo control pero similar al grupo control positivo tratado con Indometacina. Esto sugiere que la presencia de metabolitos secundarios era capaz de disminuir la inflamación inducida por TPA. Entre ellos, se incluían los asociados con el Metilgalato, como la Epicatequina y Catequina.

La efectividad ansiolítica previamente identificada junto con la antiinflamatoria sugiere que esta planta podría ser efectiva en el tratamiento de desórdenes degenerativos que expresan un componente inflamatorio como la ansiedad o el Alzheimer. Además es evidente que la actividad antiinflamatoria es debida a la interacción farmacológica entre los diferentes componentes de *G. glauca*.

Los extractos de *Galphimia glauca* también fueron utilizados con otros fines:

**Del Rayo Camacho M. et al. 2001. Evaluación de la actividad antiprotozoaria de *Galphimia glauca* y el aislamiento de nuevos nor-secofriedelanos y nor-friedelanos <sup>(7)</sup>**

Se han encontrado fracciones obtenidas de *G. glauca* con un actividad moderada frente a *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei brucei*, *Leishmania donovani* y células de carcinoma epidérmico de nasofaringe (KB). Estaban compuestas por cuatro nor-secofriedelanos, las Galfinas A, B y C y la Galfimidina, además de Quercetina, Estigmasterol y Sitosterol-D-glucósido.

De todos ellos, se concluyó que solo la Quercetina mostraba dichas actividades frente al plasmodium, antitrypanosoma y antileishmania pero no presentaba toxicidad frente a las células KB. A pesar de esto, se piensa que otros componentes presentes en el extracto puedan contribuir en el efecto. Se requieren más estudios para comprobarlo.

El último estudio del que se tiene constancia incluye un nuevo efecto como relajante muscular:

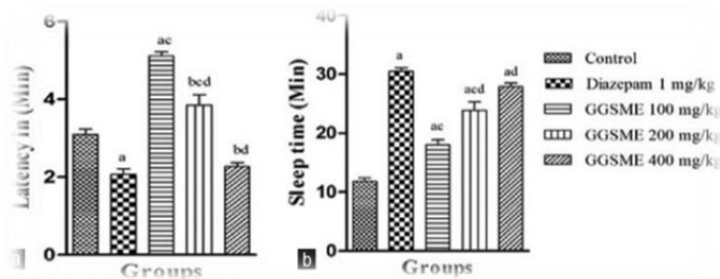
**<sup>(17)</sup> Shankar Rao Garige B. et al. 2016. Estudio in vivo de los efectos depresores y la actividad de coordinación muscular del extracto metanólico del tallo de *Galphimia glauca***

Se describe un experimento basado en los usos tradicionales de *Galphimia glauca* en el que se pretende explorar el efecto depresor del SNC y la actividad de coordinación muscular del extracto metanólico obtenido del tallo de *G. glauca* usando modelos in vivo.

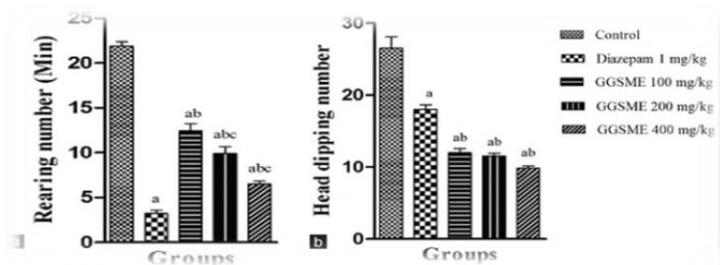
Se realizaron diferentes estudios de toxicidad y se llevaron a cabo diversos test:

-Test de tiempo de sueño inducido por pentobarbital sódico: Se evalúan los efectos hipnóticos y sedantes del extracto a diferentes dosis y del Diazepam en combinación con Pentobarbital sódico. Este último presenta una alta afinidad por el receptor GABA<sub>A</sub> y bloquea el receptor AMPA inhibiendo los efectos excitatorios del glutamato, induciendo depresión en el SNC.

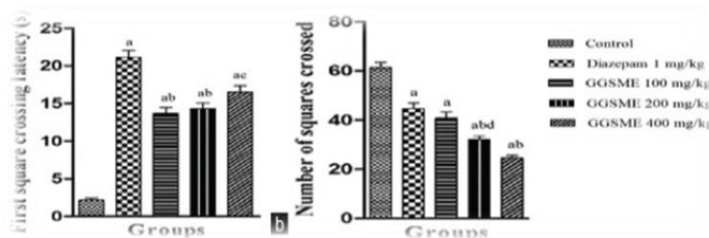
Por lo que, para comprobar el efecto del grupo experimental, se observaban los movimientos descoordinados de la fase de sedación, la pérdida de reflejos relacionados con la hipnosis y el periodo de sueño. Tanto con el Diazepam como con el extracto se observaron efectos sedantes e hipnóticos dosis-dependientes. La duración del sueño era más prolongada a medida que se aumentaba la dosis.



-Test del tablero con agujeros: Se mide la curiosidad o exploración de los ratones. Se compara el comportamiento del grupo control, al que se le administra agua destilada, con el experimental. Este experimento sirvió también para demostrar el efecto sedante.



-Test de campo abierto: Se expone al ratón a un ambiente desconocido. Se evalúa la locomoción horizontal, la frecuencia con la que se dispone en posición vertical y las actividades de aseo y movimientos orofaciales para comprobar el efecto depresor del SNC, ya que la administración del extracto disminuía el comportamiento espontáneo del ratón.



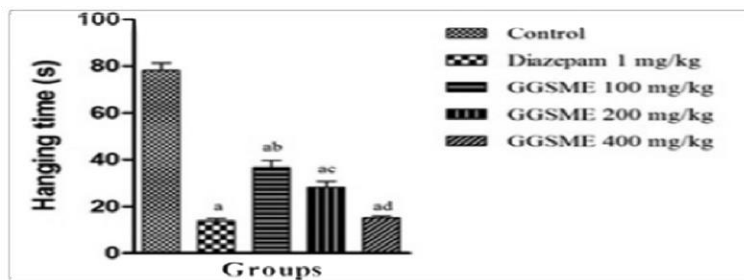
-Efecto del Pentilentetrazol y la Picrotoxina, inductores de convulsiones en los ratones: Se medía el tiempo entre la administración del pro-convulsivo y la primera mioclonía o extensión tónica. Se anotan las muertes y los ratones que no convulsionan.

En el caso de administrar el Diazepam con el Pentilentetrazol no se inhibe la aparición de convulsiones mioclónicas pero sí de las tónicas. Retrasa además la aparición de dichas convulsiones.

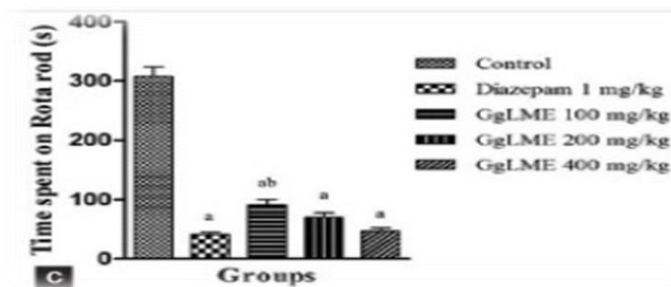
La Picrotoxina por sí sola produce la muerte de los animales, lo que se evita al administrarles el extracto de la planta, ya que disminuye la aparición de mioclonías y la extensión tónica.

Se evaluó también la coordinación muscular

-Test de fuerza de agarre: Se evalúa la fuerza muscular o la actividad neuromuscular en ratones. Se mide el tiempo de caída para reflejar la relajación muscular. El resultado es que el extracto produce una significativa actividad relajante muscular dosis-dependiente.



-Test de rota rod: Se estudian drogas que interfieren en la coordinación motora. Se coloca al ratón en una rueda giratoria y se registra la capacidad de permanecer en ella. Es un índice de la relajación muscular. Los ratones a los que se les ha administrado el extracto, (al igual que con el Diazepam) permanecían menos tiempo encima de la rueda lo que se traducía en una mayor relajación muscular.



De estos experimentos se obtuvieron varias conclusiones, algunas más innovadoras y otras que refuerzan las obtenidas anteriormente:

El extracto de *G. glauca* muestra acciones depresoras del SNC. El ratón se encontraba relajado, calmado. Además cuando se administraba antes de Pentobarbital sódico aumentaba la duración del sueño. Se podría entonces confirmar una acción sedante, e incluso, hipnótica. Y además produce relajación muscular de manera similar al Diazepam.

Estos hallazgos apoyan aún más el uso de *Galphimia glauca* en terapéutica como alternativa a algunos tratamientos convencionales con mayores efectos secundarios o incluso menos seguros.

## CONCLUSIÓN

La calderona amarilla es una planta utilizada desde hace siglos en la medicina tradicional mexicana por sus propiedades tranquilizantes, pero ha sido en los últimos años cuando ha despertado mayor interés por su actividad ansiolítica, e incluso, antiinflamatoria.

En el presente trabajo se constata la importancia de algunos constituyentes de la especie *Galphimia glauca* debido a la existencia de diversos estudios y ensayos clínicos. El propósito de estos es demostrar la utilidad terapéutica de algunos de ellos, especialmente de las Galfiminas, siendo la más estudiada la Galfimina-B.

La fitoterapia ha experimentado, en poco tiempo, un notable crecimiento. Hace unos años, era complicado encontrar una prescripción médica de una planta pero en la actualidad, cuenta con una gran aceptación. Ha adquirido una gran importancia como herramienta terapéutica, e incluso, en algunas ocasiones, puede utilizarse como una alternativa a los fármacos usados hasta el momento. Esto es debido a la posibilidad de conseguir un mismo efecto terapéutico de manera menos agresiva y con menos efectos secundarios.

Por este motivo, diferentes extractos de *Galphimia glauca* se han ido analizando con el fin de lograr una terapia para patologías como la Ansiedad, con una prevalencia cada vez mayor en España. Entre otros motivos, la explicación de buscar una alternativa a los fármacos ansiolíticos es, que estos generan ciertos efectos adversos que comprometen la calidad de vida de los pacientes, como una somnolencia diurna excesiva. Además el efecto terapéutico, no se hacía notar hasta la segunda-tercera semana de tratamiento, lo cual se solucionaba en

los ensayos con *G.glauca*, mostrando un notable efecto ansiolítico desde el comienzo de su administración.

Además, esta especie ha sido conocida por su actividad antinflamatoria lo cual, junto con la ansiolítica, podría ser útil en un futuro no muy lejano para el tratamiento del Alzheimer.

Puedo concluir, como resultado de esta búsqueda, que la principal ventaja encontrada en este trabajo es, que la calderona amarilla presenta en su composición diferentes compuestos capaces de actuar frente a los síntomas de patologías con una alta prevalencia en España.

Esto supone un gran avance, ya que se ofrece a los pacientes una alternativa fitoterapéutica con un alto efecto terapéutico, comparable a la conseguida con los fármacos ya utilizados, pero con mayor tolerabilidad y seguridad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, García-Alonso G, Herrera-Álvarez C, Tortoriello J. "Therapeutic Effectiveness of Galphimia glauca vs. Lorazepam in Generalized Anxiety Disorder. A controlled 15-Week Clinical Trial". *Planta Med.* 2012; 78: 1529-1535
2. González-Cortázar, M., Herrera-Ruíz, M., Zamilpa A., Jiménez-Ferrer, E., Marquina S., Álvarez L., Tortoriello J. "Anti-inflammatory Activity and Chemical Profile of Galphimia glauca". *Planta Med.* 2013; 80: 90-96.
3. Sharma A, Cardoso-Taketa A, Choi YH, Verpoorte R, Villarreal ML. "A comparison on the metabolic profiling of the Mexican anxiolytic and sedative plant Galphimia glauca four years later." *Journal of Ethnopharmacology.* 2013; 141: 964-974
4. Atlas de las Plantas de la Medicina tradicional Mexicana. [Internet]. México. Biblioteca digital de la Medicina tradicional Mexicana. 2009. [Citado 20 Diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=&id=7001>
5. Herrera-Ruiz M, González-Cortazar M, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Alvarez L, Ramírez G, Tortoriello J. "Anxiolytic effect of natural galphimines from Galphimia glauca and their chemical derivatives." *J. Nat. Prod.* 2006 Jan; 69(1): 59-61.
6. Aguilar-Santamaría L, Ramírez G, Herrera-Arellano A, Zamilpa A, Jiménez J. E, Alonso-Cortés et al. "Toxicological and cytotoxic evaluation of standardized extracts of Galphimia glauca." *Journal of Ethnopharmacology.* 2007; 109: 35-40.
7. Del Rayo Camacho M, Phillipson, JD, Croft S.L, Marley D, Kirby G.C, Warhurst, D.D. "Assessment of the antiprotozoal activity of Galphimia glauca and the isolation of new nor-secofriedelanes and nor-friedelanes". *J. Nat. Prod.* 2001; 65: 1457-1461.
8. Tortoriello J, Ortega A, Herrera-Ruiz M, Trujillo J, Reyes-Vázquez C. "Galphimine-B modifies electrical activity of ventral tegmental area neurons in rats". *Planta Medica.* 1998; 64: 309-313.

9. Prieto-Gómez B, Tortoriello J, Vázquez-Álvarez A, Reyes-Vázquez C. Galphimine B modulates synaptic transmission on dopaminergic ventral tegmental area neurons. *Planta Med* 2003; 69: 38–43
10. Polter A M, Li X. “5-HT<sub>1A</sub> receptor –regulated signal transduction pathway in brain”. *Cellular Signalling*. 2010; 22: 1406-1412.
11. Jiménez-Ferrer E, Herrera-Ruiz M, Ramírez-García R, Herrera-Arellano A, Tortoriello J. “Interaction of the natural anxiolytic Galphimine-B with serotonergic drugs on dorsal hippocampus in rats”. *Ethnopharmacol* 2011; 137: 724–729.
12. Tortoriell, J, Lozoya X. “Effect of Galphimia glauca methanolic extract neuropharmacological tests”. *Planta Medica*. 1992; 58: 234–236.
13. Tortoriello J, Ortega A. “Sedative effects of galphimine B, a Nor-secotriterpenoid from Galphimia glauca”. *Planta Medica*. 1993; 59: 398–400.
14. Tortoriello J, Ortega A, Herrera-Ruiz, M, Trujillo, J, Reyes-Vázquez C. “Galphimine-B modifies electrical activity of ventral tegmental area neurons in rats”. *Planta Médica*. 1998; 64: 309–313.
15. Herrera-Ruiz M, Jiménez-Ferrer JE, De Lima TC, Avilés-Montes D, Pérez-García D, González-Cortazar M *et al* "Anxiolytic and antidepressant-like activity of a standardized extract from Galphimia glauca." *Phytomedicine*. 2006; 13(1-2): 23-8.
16. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Morales-Valdéz M, García-Valencia CE, Tortoriello J. "Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from Galphimia glauca on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind clinical trial controlled with lorazepam." *Planta Med*. 2007; 73: 713-717.
17. Shankar Rao Garige B, Keshetti S, maheshwara Rao Vattikuti U. “In vivo Study on Depressant and Muscle Coordination Activity of Galphimia glauca Stem methanol Extract”. *Pharmacognosy Research*. 2016; 8 (4): 219-225