

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA ACCIÓN
SEDANTE E HIPNÓTICA DE UN ELIXIR FITOTERAPÉUTICO Y
LA COMBINACIÓN DE LAS PLANTAS ORIGINALES.**

[INFORME DE TESIS](#)

[\(clic aquí\)](#)

Presentado por:

CLAUDIA LUCÍA ROCA BERREONDO

Para optar al título de

QUÍMICA FARMACÉUTICA

Guatemala, septiembre de 2005.



2. INTRODUCCION

En los últimos años, la investigación y desarrollo de drogas de origen vegetal ha cobrado una especial importancia debido a la exhortación hecha por la Organización Mundial de la Salud en el sentido de que cada país utilice todos sus recursos en pro de la Atención Primaria en la Salud. Haciendo eco a esto último, el desarrollo de metodologías experimentales y la evaluación y validación de las plantas medicinales guatemaltecas es notable en los últimos años.

Aunado a lo anterior se encuentra la noble riqueza del país en biodiversidad y tradición que ha permitido el uso de las plantas con fines medicinales desde hace muchos años.

Muchas empresas, a partir exclusivamente de este conocimiento popular, han colocado en el mercado varios fitofármacos, sin haber realizado estudios previos que comprueben la toxicidad de las plantas utilizadas así como la acción de las mismas. Entre estos fitofármacos existen algunos que poseen una combinación de plantas medicinales de las cuales se espera un efecto sinérgico para la actividad que se promueve, pero hasta la fecha, según la literatura consultada, no existe en Guatemala ningún estudio publicado que compruebe dicho efecto sinérgico para la actividad sedante e hipnótica de un preparado fitoterapéutico que contenga una combinación de plantas medicinales, ni tampoco que compruebe que la combinación no es tóxica.

Por lo que se presenta este trabajo de tesis que pretende evaluar comparativamente la acción sedante e hipnótica de un preparado fitoterapéutico que contiene una combinación de pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria), hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana) y la combinación de estas plantas en un elixir experimental.

INDICE

Pag.

1. <u>RESUMEN</u>	01
2. <u>INTRODUCCION</u>	03
3. <u>ANTECEDENTES</u>	04
4. <u>JUSTIFICACION</u>	22
5. <u>OBJETIVOS</u>	23
6. <u>HIPOTESIS</u>	24
7. <u>MATERIALES Y METODOS</u>	25
8. <u>RESULTADOS</u>	34
9. <u>DISCUSION DE RESULTADOS</u>	51
10. <u>CONCLUSIONES</u>	56
11. <u>RECOMENDACIONES</u>	57
12. <u>REFERENCIAS</u>	58
13. <u>ANEXOS</u>	63

4. JUSTIFICACIÓN

Las condiciones geográficas y climáticas que existen en Guatemala hacen que el país cuente con una amplia gama de plantas, utilizadas para distintos fines, entre ellos el medicinal, el cual desde tiempos remotos ha sido parte de la cultura y la tradición del país.

En la actualidad debido a la tradición y a la situación económica en que se encuentra el país, un gran número de habitantes, sobre todo en las áreas rurales, utilizan plantas para recobrar y mantener la salud, basados únicamente en conocimientos empíricos diseminados en las distintas comunidades a través de los años, por lo que es importante y necesario validar científicamente esta información para poder contar con alternativas para el tratamiento de las enfermedades más comunes y que sean accesibles para la mayoría de la población.

Muchas empresas, a partir exclusivamente de este conocimiento popular, han colocado en el mercado varios fitomedicamentos, sin haber realizado estudios previos que comprueben la toxicidad de las plantas utilizadas así como la acción de las mismas. Entre estos fitomedicamentos existen algunos que poseen una combinación de plantas medicinales de las cuales se espera un efecto sinérgico para la actividad que se promueve, encontrándose en este grupo varios productos a los que se les atribuye la actividad sedante e hipnótica, pero hasta la fecha, según la literatura consultada, no existe en Guatemala ningún estudio publicado que compruebe dicho efecto sinérgico como sedante e hipnótico de un preparado fitoterapéutico que contenga una combinación de plantas medicinales, ni tampoco que compruebe que la combinación no es tóxica.

Basado en lo anterior se realizó este trabajo de tesis, para evaluar si un producto fitoterapéutico que contiene una combinación de hojas de *Citrus aurantium* (naranja agria), hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana), al que se le atribuye actividad sedante e hipnótico es efectivo farmacológicamente.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

Infusión de las pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria)

Infusión de las hojas de *Passiflora edulis* (pasiflora)

Infusión del fruto de *Pimpinella anisum* (anís)

Infusión de la flor con bráctea *Tilia platyphyllos* (tilo)

Infusión de los rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana)

Elixir Experimental del combinado de plantas medicinales de *Tilia platyphyllos* (tilo), *Citrus aurantium* (naranja agria), *Valeriana prionophylla* (valeriana), *Passiflora edulis* (pasiflora) y *Pimpinella anisum* (anís), según concentración consignada en la etiqueta del producto.

Preparado fitoterapéutico con propiedad sedante e hipnótica que contiene un combinado de plantas medicinales de *Tilia platyphyllos* (tilo), *Citrus aurantium* (naranja agria), *Valeriana prionophylla* (valeriana), *Passiflora edulis* (pasiflora) y *Pimpinella anisum* (anís) .

7.2 MEDIOS:

7.2.1 Recursos Humanos

Autora: Br. Claudia Lucía Roca Berreondo

Asesora: Dra. Amarillis Saravia Gómez

7.2.2 Recursos Materiales

- ✿ Material y equipo de laboratorio.
- ✿ Tabla cuadrada de madera con 16 agujeros para el test de la Curiosidad
- ✿ Rota Rod (Eje de madera que gira sobre el cual están colocados discos verticales a intervalos de 14cm.
- ✿ Tubo de vidrio de 30cm. de largo con una marca situada a 20cm. de la base para test del Chimenea.
- ✿ Ratones albinos machos (sujetos de experimentación) entre 20 – 23g de peso.
- ✿ Fármaco de Referencia (Haloperidol).

- ☀ Fármaco potencializador del sueño (Pentobarbital)
- ☀ Sonda orogástrica.
- ☀ Cajas de observación.
- ☀ Lámpara de luz amarilla.
- ☀ Material de Oficina.

7.3 *PROCEDIMIENTO:*

7.3.1 **Revisión Bibliográfica**

7.3.2 **Identificación de la planta:** la identificación de la planta es hecha por expertos del Herbario de la escuela de Biología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

7.3.3 **Preparación de las infusiones:** Se preparan las infusiones acuosas para cada planta componente del preparado fitoterapéutico a evaluar a fin de obtener concentraciones del 10%. Para ello, se pesa la planta y se agrega agua a ebullición, dejando reposar por espacio de 10 - 15 minutos la infusión obtenida debidamente tapada (12.3, 12.15). Pasado este tiempo, se cuele la infusión con la ayuda de un colador fino para evitar que cualquier residuo de la planta pueda pasar a través del mismo.

7.3.4 **Preparación del elixir combinado de plantas originales del producto fitoterapéutico:** Se prepara una tintura al 35% de las plantas medicinales que se encuentran en el preparado fitoterapéutico en las proporciones que indica el producto, se agregan 9mL de glicerina y se lleva a un volumen total de 100mL con agua purificada. Al producto terminado se le hará el control de calidad para verificar si cumple con las especificaciones de alcohol, claridad del elixir, densidad y pH.

7.3.5 **Determinación de la Actividad Sedante**

7.3.5.1 *Test de la Placa Agujereada* (12.15, 12.39, 12.40, 12.41)

La prueba de la placa agujereada según Boisser mide la actividad de un ratón en una situación libre. Se realiza en una tabla cuadrada con 16 agujeros en donde el ratón pasa periódicamente la cabeza dentro de los agujeros, se determina el número de agujeros explorados cada minuto durante 5 minutos. El test permite apreciar la curiosidad, la actividad exploradora y eventualmente la ansiedad; por lo cual estos efectos permiten seguir la reacción de exploración, comportamiento y curiosidad del ratón.

7.3.5.1.1 *Condiciones del Ensayo*

Se trabajan 20 ratones albinos machos con un peso de 20 - 25 gramos, asignando 5 ratones por lote experimental.

Al lote control no se le administra ninguna solución, al lote de referencia se le administra haloperidol en dosis de 15mg/Kg de peso 30 minutos antes del experimento, a un tercer lote se administra una dosis de 750mg/Kg de peso de la infusión a investigar y el cuarto lote recibe una dosis de 1000mg/Kg de peso de la infusión de la planta siempre 30 minutos antes de iniciar las observaciones.

Cuando se trabaja el elixir experimental del combinado de plantas medicinales y el producto fitoterapéutico, se agrega un lote de ratones a los cuales se les administra el vehículo del elixir (alcohol + glicerina), evaluando dosis de 100mg/Kg, 200mg/Kg y 300mg/Kg de peso para cada uno en lotes de 4 ratones, en las mismas condiciones descritas anteriormente.

7.3.5.1.2 *Técnica*

Consiste en colocar delicadamente al ratón en el centro de la tabla. El número de agujeros explorados son contados y anotados al término de cada minuto durante 5 minutos; no se toma en cuenta el paso del ratón por el agujero sin exploración, la exploración de los bordes de la tabla, ni la introducción de la cabeza en el mismo agujero varias veces.

7.3.5.1.3 *Resultados*

Se anota el número de agujeros explorados por minuto y el número total durante los 5 minutos. Esta prueba es positiva cuando el número de agujeros explorados por el animal tratado con la muestra en estudio disminuye hasta acercarse o igualarse al tratado con haloperidol.

7.3.5.2 *Test de Rota Rod* (12.15, 12.39, 12.40, 12.41)

La prueba de Rota Rod según Bhargava & Chandra y Kinnard & Carr, evalúa los reflejos de equilibrio y coordinación en ratones. La administración de un inhibidor del Sistema Nervios Central provoca disturbios de coordinación y caída del animal.

7.3.5.2.1 *Condiciones del Ensayo*

Se trabajan 20 ratones albinos machos con un peso de 20 - 25 gramos, asignando 5 ratones por lote experimental.

Al lote control no se le administra ninguna solución, al lote de referencia se le administra haloperidol en dosis de 15mg/Kg de peso 30 minutos antes del experimento, a un tercer lote se administra una dosis de 750mg/Kg de peso de la infusión a investigar y el cuarto lote recibe una dosis de 1000mg/Kg de peso de la infusión de la planta siempre 30 minutos antes de iniciar las observaciones.

Cuando se trabaja el elixir experimental del combinado de plantas medicinales y el producto fitoterapéutico, se agrega un lote de ratones a los cuales se les administra el vehículo del elixir (alcohol + glicerina), evaluando dosis de 100mg/Kg, 200mg/Kg y 300mg/Kg de peso para cada uno en lotes de 4 ratones, en las mismas condiciones descritas anteriormente.

7.3.5.2.2 *Técnica*

Se verifica con anterioridad que los ratones sean capaces de mantenerse indefinidamente sobre el eje que gira, son entrenados consecutivamente, observándose durante dos minutos; los ratones que no logran mantenerse se descartan del test. Consiste en

mantener un ratón en posición en un eje que gira a 10rpm durante 3 minutos. Las mediciones se realizan a los 30 minutos, 1 y 2 horas.

7.3.5.2.3 *Resultados*

Se determina la dosis efectiva media (DE₅₀) que hace caer al 50% de los ratones en menos de 3 minutos con la sustancia en estudio.

7.3.5.3 *Test de la Chimenea* (12.15, 12.39, 12.40, 12.41)

La prueba de la Chimenea según Boisser permite apreciar las funciones de equilibrio y tono muscular. En dosis altas, la mayoría de los agentes neurolépticos aumentan el tono muscular y es característica la ptosis.

7.3.5.3.1 *Condiciones del Ensayo*

Se trabajan 20 ratones albinos machos con un peso de 20 - 25 gramos, asignando 5 ratones por lote experimental.

Al lote control no se le administra ninguna solución, al lote de referencia se le administra haloperidol en dosis de 15mg/Kg de peso 30 minutos antes del experimento, a un tercer lote se administra una dosis de 750mg/Kg de peso de la infusión a investigar y el cuarto lote recibe una dosis de 1000mg/Kg de peso de la infusión de la planta siempre 30 minutos antes de iniciar las observaciones.

Cuando se trabaja el elixir experimental del combinado de plantas medicinales y el producto fitoterapéutico, se agrega un lote de ratones a los cuales se les administra el vehículo del elixir (alcohol + glicerina), evaluando dosis de 100mg/Kg, 200mg/Kg y 300mg/Kg de peso para cada uno en lotes de 4 ratones, en las mismas condiciones descritas anteriormente.

7.3.5.3.2 *Técnica*

El tubo se coloca en posición horizontal, luego se introduce por la boca del tubo al ratón con la cabeza hacia delante, empujándolo con una varilla de vidrio, hasta que llegue la otro extremo; se

coloca el tubo en posición vertical e inmediatamente el ratón intenta subir en retroceso.

7.3.5.3.3 *Resultados*

Se anota el tiempo de subida hasta la marca a 20cm de la base del tubo.

7.3.6 **Determinación de la Actividad Hipnótica**

7.3.6.1 *Test de Potenciación del Sueño* (12.15, 12.39, 12.40, 12.41)

El test de potenciación del sueño según Winter permite medir la influencia de un medicamento o planta medicinal sobre la duración del sueño inducido por un hipnótico. Esta prueba es utilizada para el estudio de fármacos psicolépticos (hipnóticos).

7.3.6.1.1 *Condiciones del Ensayo*

Se trabajan 20 ratones albinos machos con un peso de 20 - 25 gramos, asignando 5 ratones por lote experimental.

Al lote control se le administra por vía intraperitoneal (IP) Pentobarbital sódico al tiempo 0, al lote de referencia se le administra por vía IP haloperidol en dosis de 15mg/Kg de peso 30 minutos antes de administrarles por vía IP pentobarbital sódico, a un tercer lote se administra por vía oral una dosis de 750mg/Kg de peso de la infusión a investigar 30 minutos antes de administrar por vía IP la solución de pentobarbital sódico y el cuarto lote recibirá una dosis por vía oral de 1000mg/Kg de peso de la infusión de la planta siempre 30 minutos antes de inyectar pentobarbital sódico IP.

A todos los lotes de ratones se les administra pentobarbital sódico por vía IP, a razón de 30mg/Kg en el tiempo cero de la experimentación

Cuando se trabaja el elixir experimental del combinado de plantas medicinales y el producto fitoterapéutico, se agrega un lote de ratones a los cuales se les administra el vehículo del elixir (alcohol + glicerina), evaluando dosis de 100mg/Kg, 200mg/Kg y

300mg/Kg de peso para cada uno en lotes de 4 ratones, en las mismas condiciones descritas anteriormente.

7.3.6.1.2 *Resultados*

El criterio es la pérdida del reflejo de enderezamiento que permite anotar el tiempo de endormecimiento de los ratones. El regreso del reflejo de enderezamiento marca el despertar del ratón. Se anota a partir del tiempo 0 la duración del endormecimiento y la duración del sueño. Se comparan los tiempos de endormecimiento y los tiempos de sueño de los animales testigos y de los tratados.

7.3.7 **Determinación de la Dosis Letal Media** (12.15, 12.39, 12.40, 12.42)

7.3.7.1 *Principio*

El procedimiento se basa en el Método de Sperman y Karber que sirve para determinar la Dosis Letal Media (DL₅₀) en una administración única (12.14, 12.39).

Se inicia con un ensayo preliminar para determinar la zona del ensayo definitivo, que debe situarse entre la dosis mayor en la cual todos los animales sobreviven y dosis menor en la cual todos los animales mueren.

7.3.7.2 *Condiciones del Ensayo*

Se utilizan 5 lotes de 3 ratones de 20-25g de peso corporal, sometidos a un régimen de dieta de 12 horas antes del experimento, el elixir del combinado de plantas medicinales se administra por vía oral por medio de una sonda orogástrica en dosis de 400mg/Kg, 600mg/Kg, 800mg/Kg, 1000mg/Kg y 1200mg/Kg de peso corporal. Se observan los animales en experimentación estrictamente durante 1, 2, 4, 6, 24 y 48 horas, esperando hasta 8 días después de la administración para observar si se dio la muerte de algún animal. En algunos casos la muerte puede ser instantánea o pocos minutos después de administrar la dosis. Los signos precursores de muerte pueden ser:

temblores, sialorrea, sudores, espasmos respiratorios, convulsiones, etc. (12.42).

7.3.7.3 Cálculos

Para obtener los resultados de la toxicidad se aplica la fórmula de Karber y Behrens:

$$DL_{50} = \frac{Df - (a \times b)}{n}$$

en donde:

a = suma de muertes de dos lotes consecutivos dividido dos.

b = diferencia entre las dos dosis consecutivas.

Df = primera dosis que mata a todos los animales

n = número de animales por lote.

7.3.8 Diseño Experimental

El diseño experimental es totalmente al azar con 5 réplicas por tratamiento para prueba de hipótesis a un nivel $\alpha = 0.05$.

7.3.9.1. Análisis de resultados

Para el test de la Placa Agujereada, el análisis de los resultados se hace mediante la prueba no paramétrica de una variable de Kruskal - Wallis y de haber diferencia significativa, se harán comparaciones pareadas contra el control negativo.

Para los test de Chimenea, Rota Rod y Potenciación del sueño, el análisis de los resultados se hace mediante un análisis de varianza de una vía y de haber diferencia significativa se hará la prueba de Dunnett (área bajo la curva del tiempo utilizado por el ratón en el ensayo versus el tiempo transcurrido después de la administración).

Para todas las pruebas:

Ho: No existe diferencia significativa entre los tratamientos

Ha: Al menos un tratamiento es diferente a los demás.

5. OBJETIVOS

5.1 General

Contribuir al estudio farmacológico de especies vegetales las cuales son utilizadas popularmente en medicina natural.

5.2 Específicos

- 5.1.1 Validar la acción sedante e hipnótica de la infusión de pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria), infusión de hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), infusión de fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo), e infusión de rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana).
- 5.1.2 Validar la acción sedante e hipnótica del elixir de un combinado de plantas medicinales que contiene pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria), hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana).
- 5.1.3 Evaluar comparativamente la acción sedante e hipnótica de un elixir fitoterapéutico y la combinación de las Plantas en un Elixir Experimental.
- 5.1.4 Determinar la dosis letal media (DL₅₀) del elixir de un combinado de plantas medicinales que contiene pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria), hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana).

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Continuar con los trabajos científicos de validación de plantas de la flora guatemalteca a las cuales se les atribuyen propiedades farmacológicas.
- 11.2 Evaluar la acción farmacológica de diferentes lotes del Elixir Fitoterapéutico de plantas medicinales que contiene pericarpio de *Citrus aurantium* (Naranja Agria), hojas de *Passiflora edulis* (Flor de la Pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (Anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (Tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (Valeriana) para verificar la reproducibilidad de los resultados.
- 11.3 Evaluar la efectividad farmacológica de otros preparados fitoterapéuticos que se encuentren en el mercado.
- 11.4 Evaluar la influencia del etanol en la manifestación de la acción sedante e hipnótica de preparados fitoterapéuticos a los que se les atribuye dicha propiedad y que contienen este alcohol.
- 11.5 Acompañar del estudio farmacológico de plantas medicinales un tamizaje fitoquímico con el objetivo de identificar los principios activos presentes en las plantas.

12. REFERENCIAS

- 12.1. Sharapin N. FUNDAMENTOS DE TECNOLOGIA DE PRODUCTOS FITOTERAPEUTICOS. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo -CYTED-, Subprograma Química Fina Farmacéutica. Convenio Andres Bello. Colombia. 2000. Pt. 247.
- 12.2. REGLAMENTO PARA EL CONTRO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS AFINES. Acuerdo Gubernativo Número 712-99. Guatemala. 1999. Pt 52.
- 12.3. Cáceres A. PLANTAS DE USO MEDICINAL EN GUATEMALA. Editorial Universitaria. Guatemala. 1996. Pt. 402.
- 12.4. www.infoagro.com
- 12.5. Atal C.K., Kapur B.M. CULTIVATION & UTILIZATION OR AROMATIC PLANTS. Regional Research laboratory Council of Scientific & Industrial Reasearch. India. 1982. Pt. 815.
- 12.6. Weltstein R. et al. TRATATO DE BOTANICA SISTEMÁTICA. Editorial Labor S.A. España 1944. Pt. 1039.
- 12.7. Quer F. DICCIONARIO DE BOTANICA. Editorial Labor S.A. España. 1982. Pt. 1244.
- 12.8. León J. BOTÁNICA DE LOS CULTIVOS TRPICALES. 2da. Edición. Servicio Editorial del Insitituo Interamericano de Cooperación para la Agricultura -IICA- Costa Rica. 1987. Pt 445.
- 12.9. www.Botánica-online.com
- 12.10. www.iespana.com
- 12.11. William A.R., Thomson D.M. LAS PLANTAS MEDICINALES. Editorial Blume. España 1980. Pt. 220.
- 12.12. Alonso J. TRATADO DE FITOMEDICINA. BASES CLINICAS Y FARMACOLÓGICAS. Ediciones SRL. Argentina. 1998. Pt. 1039.
- 12.13. THE INDEX MERCK
- 12.14. Rodas G.M. EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA ACCION ANTIESPASMODICA IN VITO DE *Cinnamomum zeylanicum* (CANELA), *Citrus aurantium* (NARANJA AGRIA) Y *Quercus sp.* (ENCINO),

- DISTRIBUIDAS EN LOS CENTROS NAURISTAS DE LA CIUDAD DE GUATEMALA. Tesis para optar al título de Química Farmacéutica. Guatemala, marzo de 1990. Pg 1-61.
- 12.15. Bonilla J.A. y Saravia A. VALIDACIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS ACCION SEDANTE E HIPNOTICO DE LAS HOJAS DE *Passiflora edulis* (GRANADILLA O FLOR DE LA PASIÓN) DE LAS HOJAS DE *Pelargonium hortorum* (GERANIO) Y DE LAS HOJAS DE *Hypericum perforatum* (HIPERICO). Estudio de tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Guatemala, Julio de 2003. Pp. 1-58.
- 12.16. Standley et al. FLORA DE GUATEMALA. Fieldiana Botany. Natural Museum. Volumen 24. Parte V,VI, VII y VIII.. 1958-1977.
- 12.17. Petry, R.D. et al. COMPARATIVE PHARMACOLOGICAL STUDY ON HYDROETHANOL EXTRACS OF *Passiflora alata* AND *Passiflora edulis* LEAVES. Phytotherapy Research.Volumen 15. 2001.
- 12.18. Arteché A. et al. FITOTERAPIA VADEMECUM DE PRESCRIPCION. Editorial Masson. España. 1998. Pt. 1148.
- 12.19. Dhawan K. et al. *Passiflora* A REVIEW UPDATE. Journal of Ethnopharmacology. Volume 94. 2004.
- 12.20. European Scientific Cooperative on Phytotherapy -ESCOP- Monographies on the Medicinal Uses of Plant Drug. PASIFLORAE HERBA. Fascicule 4.1997. Pt. 5.
- 12.21. Maluf E. et al. ASSESSMENT OF HYPNOTIC/SEDATIVE EFFECTS AND TOXICITY OF *Passiflora edulis* AQUEOUS EXTRACT IN RODENTS AND HUMANS. Phytotherapy Research. Volumen 5. 1991.
- 12.22. Duke J. HANDBOOK OF MEDICINAL HERBS. CRC Press. Inc. USA. 1985. Pt. 677.
- 12.23. European Scientific Cooperative on Phytotherapy -ESCOP- Monographies on the Medicinal Uses of Plant Drug. ANISIS FRUCTUS. Fascicule 3.1997. Pt. 7.
- 12.24. ATLAS DE LAS PLANTAS MEDICINALES Y CURATIVAS. LA SALUD A TRAVES DE LAS PLANTAS. Editorial Cultural. S.A. España. 1997.

- 12.25. Pourgholami M.H. et al. THE FRUIT ESSENTIAL OIL OF *Pimpinella anisum* EXPERTS ANTICONVULSANT EFFECTS IN MICE. Journal of Ethnopharmacology. Volumen 66. 1999.
- 12.26. Jauregui S.R. y Saravia A. EVALUACION DE LA ACTIVIDAD ANTIESPASMODICA IN VITRO DE *Angelica achangolica* (ANGELICA), *Foeniculum Vulgare* (HINOJO) Y *Pimpinella anisum* (ANIS) DISTRIBUIDA EN CENTROS NATURISTAS DE LA CIUDAD DE GUATEMALA. Estudio de tesis para optar al título de Química Farmacéutica. Guatemala, Mayo de 1990. Pp. 1-58.
- 12.27. Cavadas C. et al. IN VITRO STUDY OF THE INTERACTION OF *Tilia europaeae* L. AQUEOUS EXTRACT WITH GABA_A RECEPTORS IN RAT BRAIN. Phytotherapy Research. Volumen II. 1997.
- 12.28. Lanza J.D. et al. ACTIONS COMPAREES DES EXTRAITS AQUEUX DE GRAINES DE *Tilia platyphyllos* ET DE *Tilia vulgaris* SUR L'INTESTIN ISOLE DE RAT. Fitoterapia. Volumen LVII. 1986.
- 12.29. Toker G. et al. COMPARITIVE EVALUATION OF FLAVONOID CONTENT IN OFFICIAL TILIAE FLOS ANT TURKISH LIME SPECIES FOR QUALITY ASSESSMENT. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. Volumen 26. 2001.
- 12.30. Houghton P.J. VALERIAN. THE GENUS VALERIANA. Harwood Academic Publishers. Amsterdam. 1997. Pt. 142.
- 12.31. Foster S. VALERIAN. *Valeriana Officinalis* American Botanical Council. Botanical Series No. 312. USA. 1990. Pt. 8.
- 12.32. Hobbs C. VALERIAN A LITERATURA REVIEW. Herbal Gram No. 21. USA. 1989. Pt. 34.
- 12.33. NAPRALERT. *Valeriana prionophylla*. Agosto 2004.
- 12.34. Houghton P. THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF VALERIAN AND RELATED PLANTS. Journal of Ethnopharmacology. Volumen 22. 1988.
- 12.35. VALERENIC ACID DERIVATIVES AND VALEPROTIATES AMONG INDIVIDUAL, VARIETIES ANDE SPECIES OF VALERIANA. Phytotherapy. Volumen 71. 1999.

- 12.36. Herrera A. Luta G. et al. POLYSOMNOGRAPHIC EVALUATION OF THE HYPNOTIC EFFECT OF *Valeriana edulis* STANDARIZED EXTRACT IN PATIENTS SUFFERING FROM INSOMNIA. *Planta Med.* Volumen 67. 2001.
- 12.37. Stevinson C., Edzard E. VALERIAN FOR INSOMNIA: A SYSTEMIC REVIEW OF RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *Sleep Medicine.* Volumen 1. 2000.
- 12.38. European Scientific Cooperative on Phytotherapy -ESCOP- Monographies on the Medicinal Uses of Plant Drug. VALERIANA RADIX. Fascicule 8.1997. Pt. 7.
- 12.39. Saravia, A. MANUAL DE ENSAYOS TOXICOLOGICOS Y FARMACOLÓGICOS "IN VIVO E IN VITRO". Editorial Universitaria. 2004.
- 12.40. Reyes, M.I. y Saravia A. CONTRIBUCION AL ESTUDIO FARMACOLOGICO DE HOJAS DE *Daucus carota* (ZANAHORIA), *Anethum graveolens* L. (ENELDO) Y *Achillea millefolium* (MILENRAMA) DE USO POPULAR EN GUATEMALA COMO SEDANTE E HIPNOTICO. Estudio de tesis para optar al título de Química Farmacéutica. Guatemala. 1995. Pt. 75
- 12.41. Velis, A.L. VALIDACION DE LA ACTIVIDAD FARMACOLOGICA COMO TRANQUILIZANTE Y/O SEDANTE DE *Solanum nigrescens* MART & GAL. (QUILETE, MACUY O HIERBA MORA). Estudio de tesis para optar al título de Química Farmacéutica. Guatemala. 1999. Pp. 1-45.
- 12.42. Hernández, M. R. y Saravia A. ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS EXTRACTOS POLAR, MEDIANAMENTE POLAR Y APOLAR DE *Gnaphalium stramineum* (SANALOTODO) COMO ANTIINFLAMATORIOS (ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE FASE II). Estudio de tesis para optar al título de Química Farmacéutica. Guatemala. 1995. Pp. 1-92.
- 12.43. Ficha Técnica del Elixir Comercial.
- 12.44. González L. y Saravía A. ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LOS EXTRACTOS ETANOLICO, HEXANICO, CLOROFORMICO, ACETATO

DE ETILO Y ACUOSO DE LAS HOJAS DE *Daucus carota* (zanahoria) COMO SEDANTE HIPNOTICO (FASE II). Estudio de tesis para optar al título de Química Farmacéutica. Guatemala. 2004. Pp. 1-77.

- 12.45. Cruz A., Cruz S., Cáceres A. EVALUACION DE LA ACTIVIDAD BIOCIDA E IDENTIFICACION QUIMICA DE VALEPOTRIATOS EN TRES PLANTAS RECONOCIDAS POPULARMENTE EN GUATEMALA COMO VALERIANA. Estudio de tesis para optar al título de Química Farmacéutica. Guatemala. 2005. Pp. 1-68.

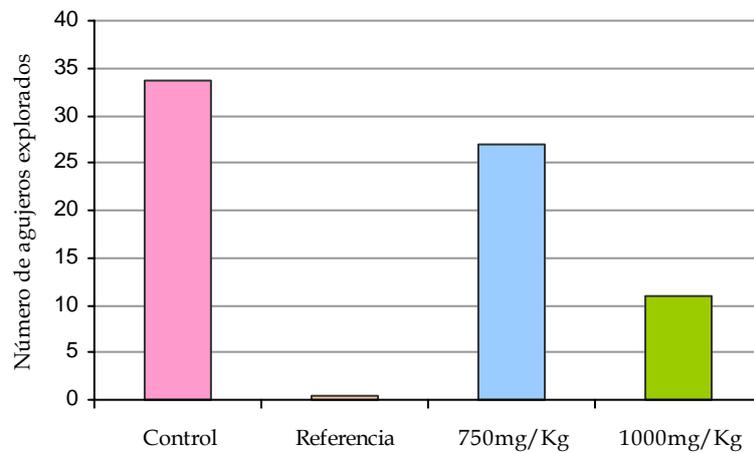
8.RESULTADOS

8.1 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD SEDANTE E HIPNÓTICA DE LAS PLANTAS INDIVIDUALES QUE COMPONEN EL ELIXIR FITOTERAPÉUTICO.

8.1.1. Test de la Placa Agujereada

Placa Agujereada

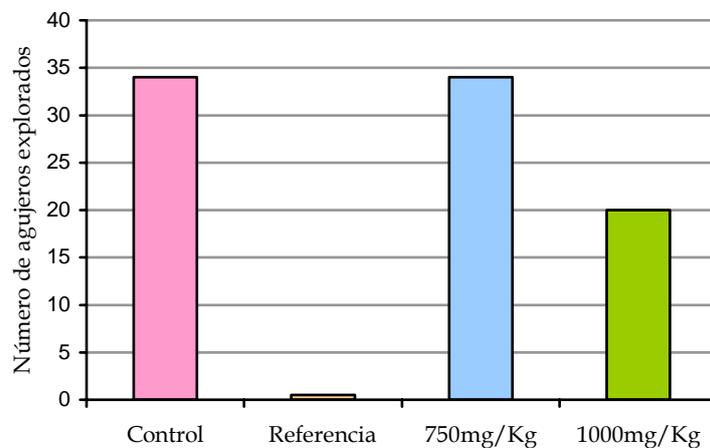
Citrus aurantium (Naranja Agria)



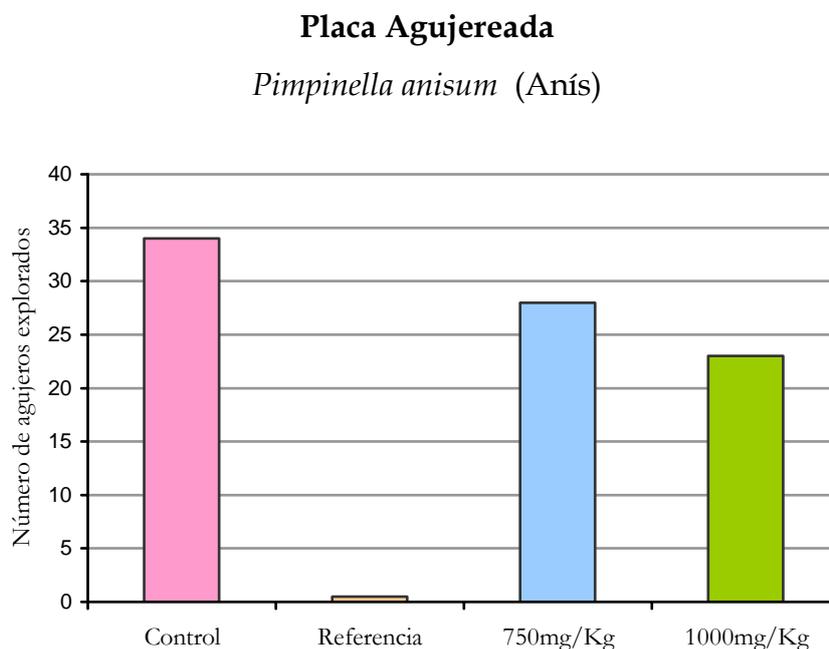
Gráfica No. 1: La infusión de pericarpio de *Citrus aurantium* (Naranja Agria) a dosis de 1000mg/Kg muestra diferencia significativa estadísticamente ($p=0.0099$).

Placa Agujereada

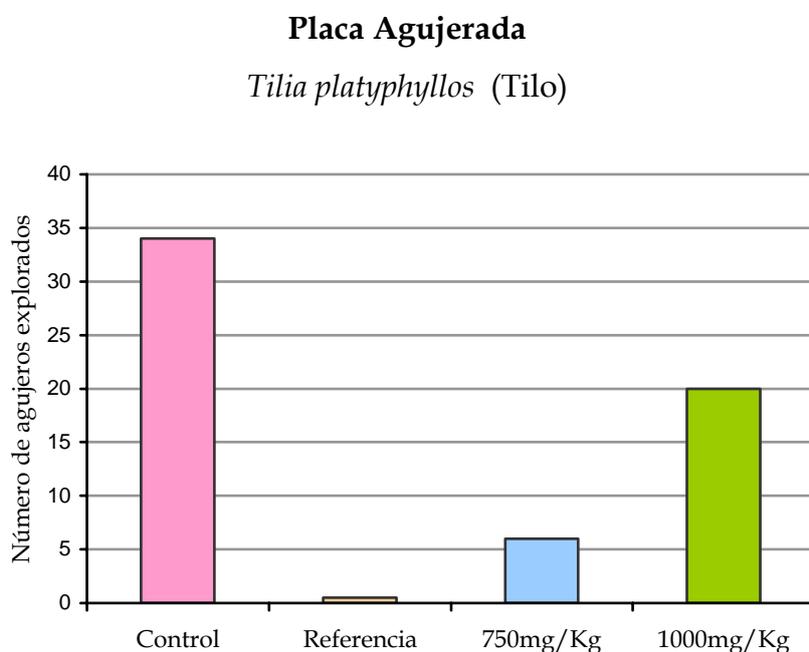
Passiflora edulis (Flor de la Pasión)



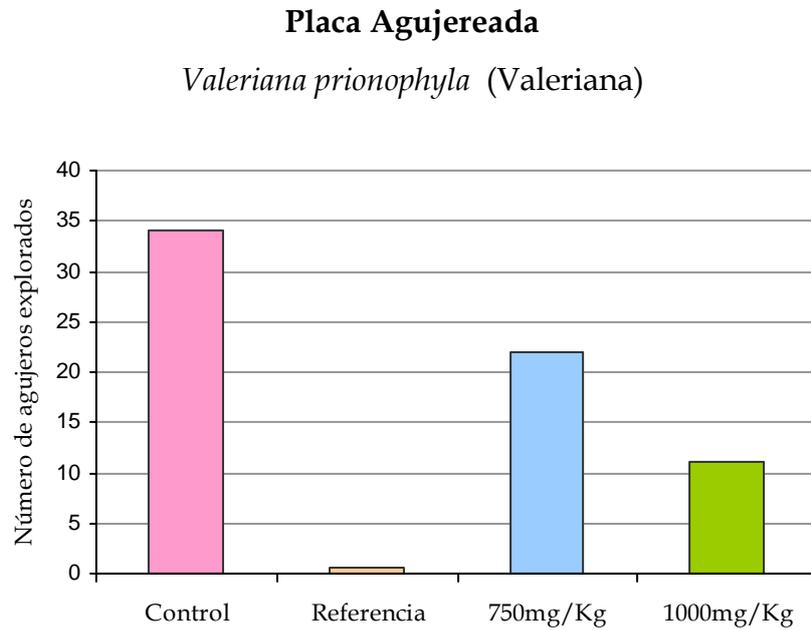
Gráfica No. 2: La infusión de hojas de *Passiflora edulis* (Flor de la Pasión) no muestran diferencias significativas ($p>0.05$).



Gráfica No. 3: La infusión de frutos de *Pimpinella anisum* (Anís) no muestra diferencia significativa entre el control y las dosis evaluadas ($p>0.05$).

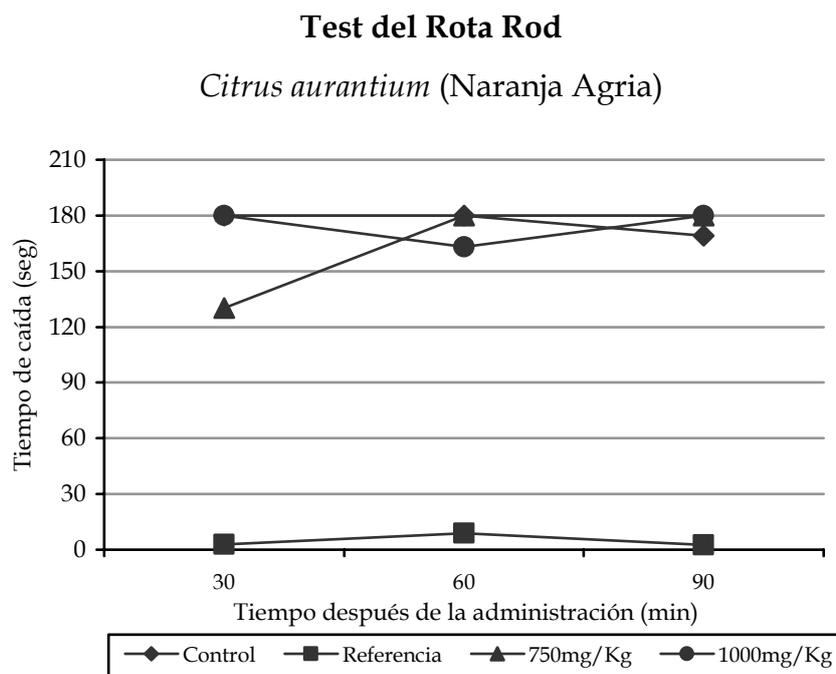


Gráfica No. 4: Los resultados obtenidos al evaluar la infusión de flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (Tilo) a dosis de 750mg/Kg muestra diferencias significativas estadísticamente ($p=0.0017$) al compararlo con el control.

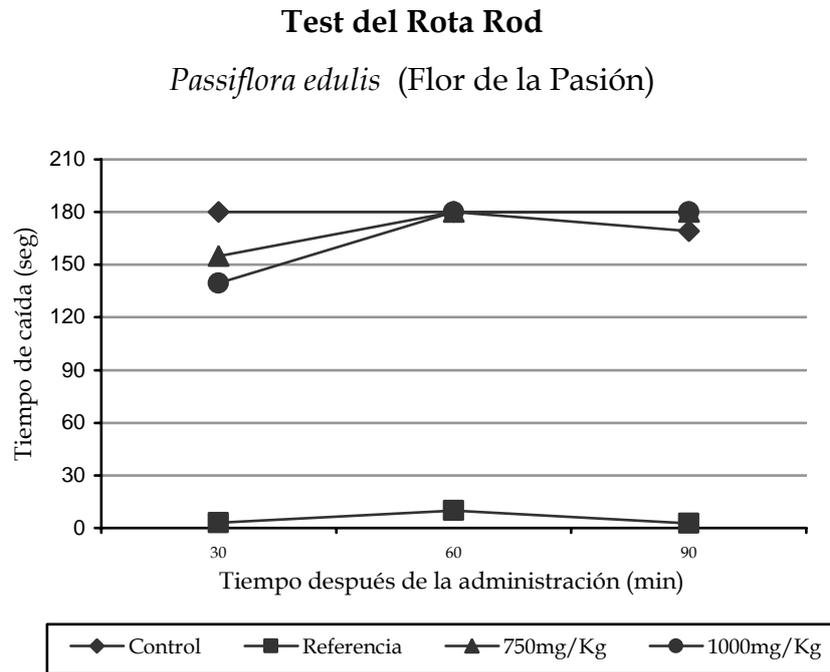


Gráfica No. 5: La infusión de rizomas de *Valeriana prionophyla* (Valeriana) estadísticamente muestra diferencias significativas a dosis de 1000mg/Kg ($p=0.00099$).

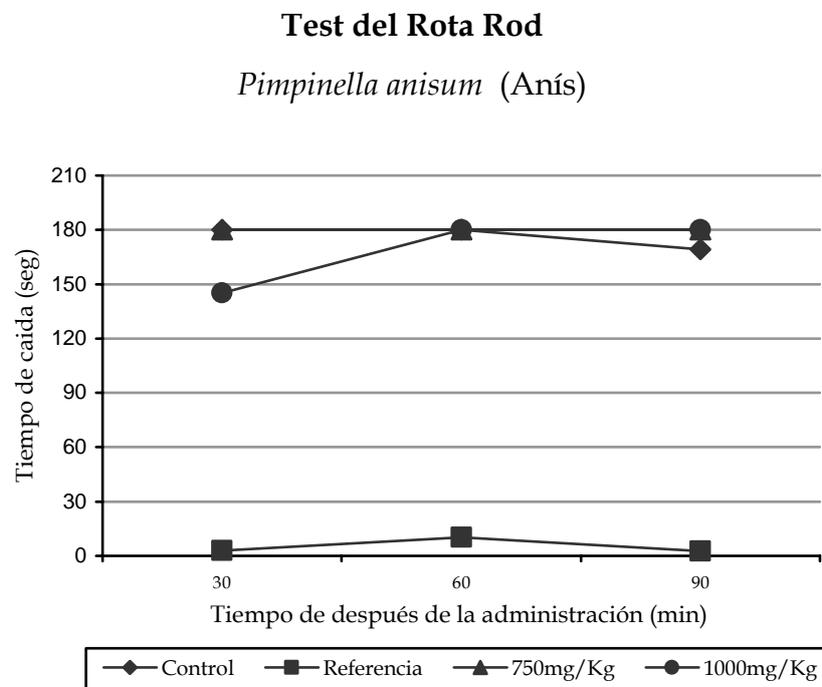
8.1.2. Test del Rota Tod



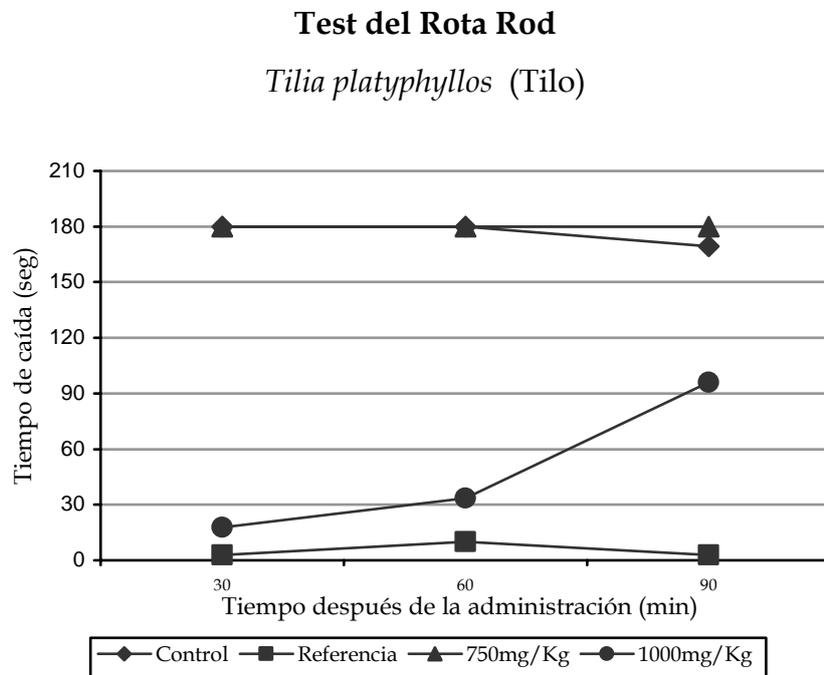
Gráfica No. 6: Las infusiones de pericarpio de *Citrus aurantiun* (Naranja Agria) no muestran actividad al compararlas con el control ($p>0.05$).



Gráfica No. 7: Las infusiones de hojas de *Passiflora edulis* (Flor de la Pasión) no muestran diferencias significativas al compararlas con el control ($p>0.05$).

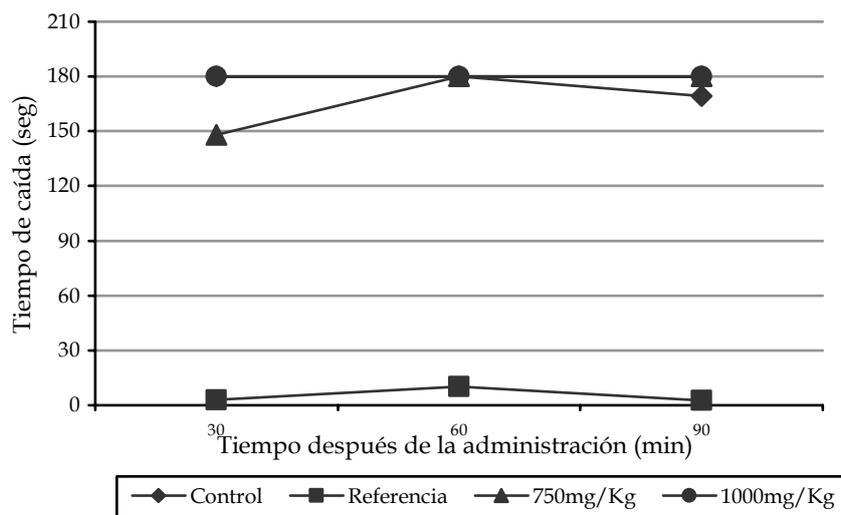


Gráfica No. 8: No se observan diferencias significativas al comparar con el control las dosis evaluadas de la infusión del fruto de *Pimpinella anisum* (Anís) ($p>0.05$).



Gráfica No. 9: Se observa actividad significativa luego de administrar infusión de flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* a dosis de 1000mg/Kg ($p<0.00001$).

Test del Rota Rod
Valeriana prionophyla (Valeriana)

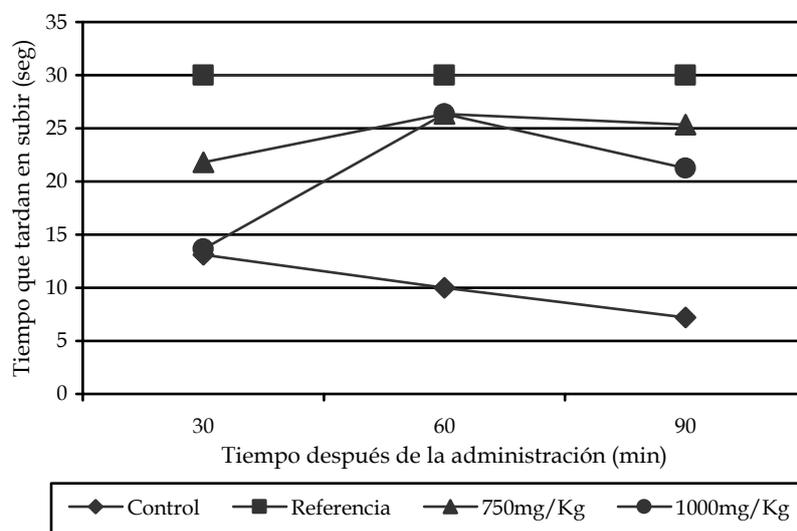


Gráfica No. 10: La infusión de rizomas de *Valeriana prionophylla* (Valeriana) no muestra actividad a las dosis evaluadas ($p > 0.05$).

8.1.3. Test de la Chimenea

Test de la Chimenea

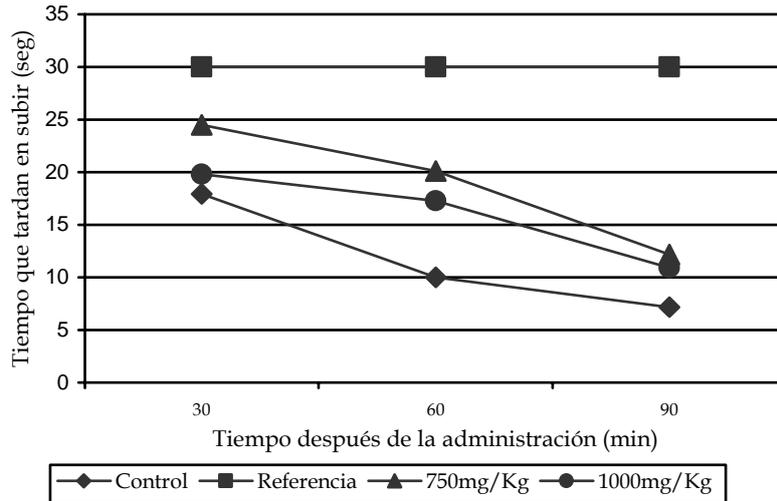
Citrus aurantium (Naranja Agria)



Gráfica No. 11: La gráfica muestra que la infusión de pericarpio de *Citrus aurantium* (Naranja Agria) es activa dosis de 750mg/Kg y 1000mg/Kg ($p < 0.00001$).

Test de la Chimenea

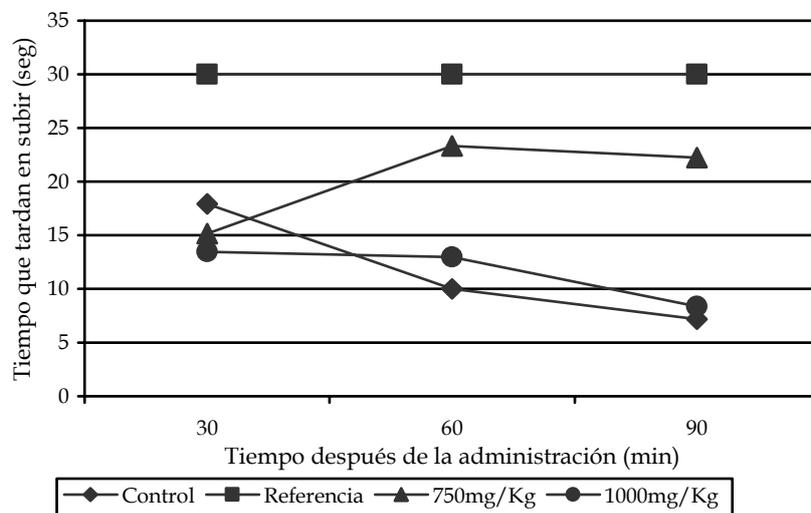
Passiflora edulis (Flor de la Pasión)



Gráfica No. 12: La dosis evaluadas de infusión de hojas de *Passiflora edulis* no muestran diferencias significativas al compararlas con el control, observándose un comportamiento similar al mismo ($p > 0.05$).

Test de la Chimenea

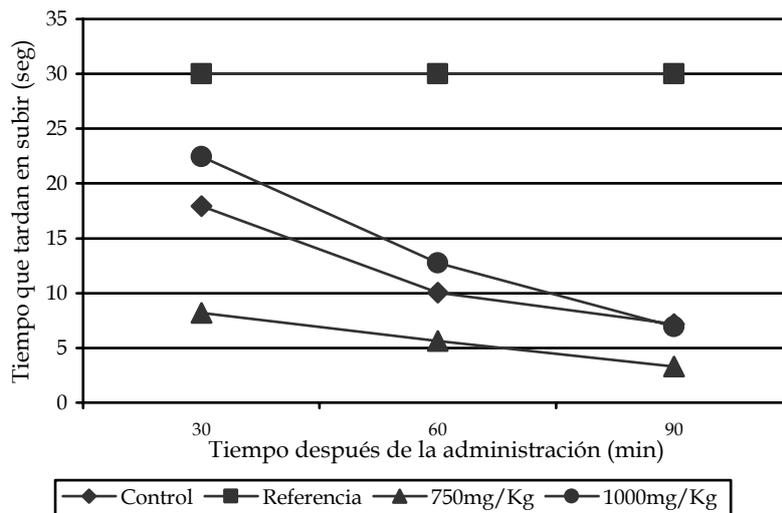
Pimpinella anisum (Anís)



Gráfica No. 13: La infusión del fruto de *Pimpinella anisum* (Anís) a dosis de 750mg/Kg empieza a mostrar actividad después de transcurridos 30 minutos de la administración ($p < 0.00001$).

Test de la Chimenea

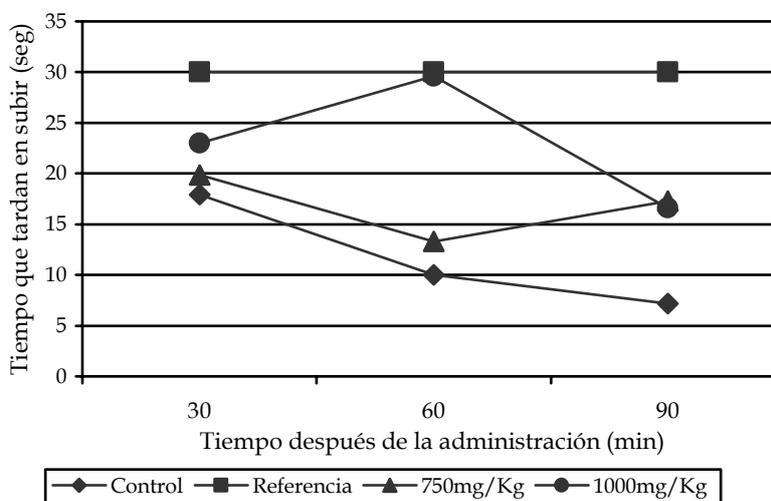
Tilia platyphyllos (Tilo)



Gráfica No. 14: No se observan diferencias significativas al comparar las dosis evaluadas de la infusión de flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (Tilo) con el control ($p > 0.05$).

Test de la Chimenea

Valeriana prionophylla (Valeriana)

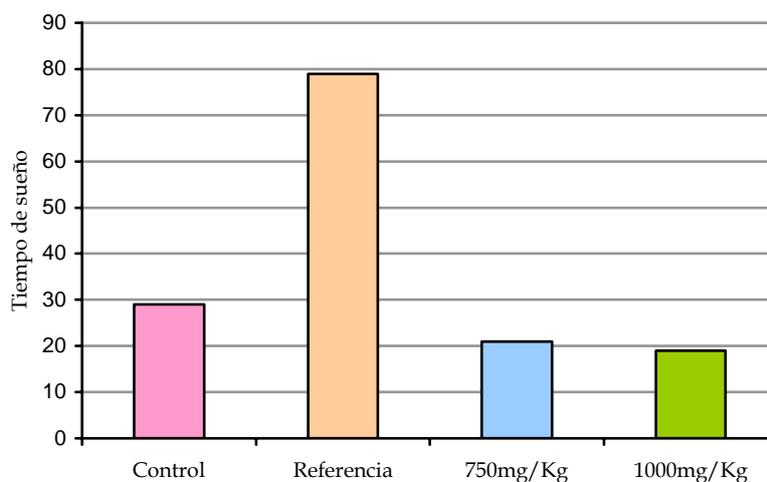


Gráfica No. 15: La dosis de 1000mg/Kg de la infusión de rizomas de *Valeriana prionophylla* (Valeriana) muestra diferencias significativas al compararlas con el control ($p = 0.0002$).

8.1.4. Test de Potenciación del Sueño

Test de Potenciación del Sueño

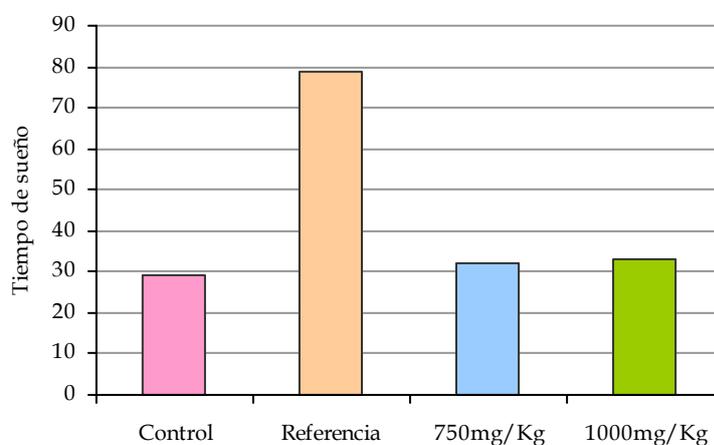
Citrus aurantium (Naranja Agria)



Gráfica No. 16: La infusión de pericarpio de *Citrus aurantium* (Naranja Agria) a la dosis evaluadas no presentan actividad al compararla con el control ($p > 0.05$).

Test de Potenciación del Sueño

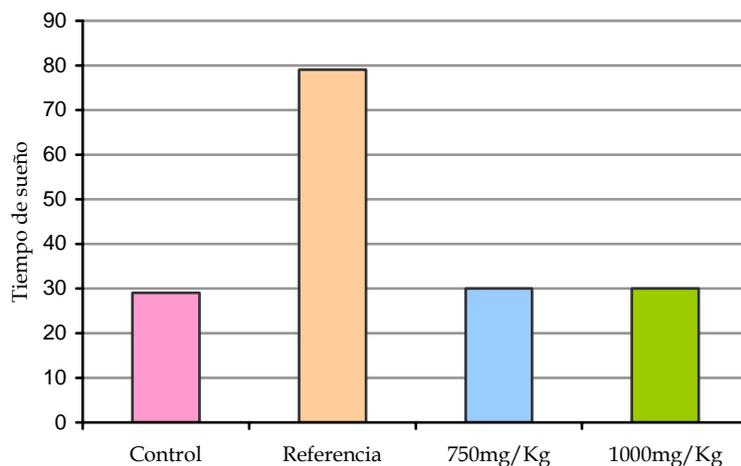
Passiflora edulis (Flor de la Pasión)



Gráfica No. 17: Al comparar las infusiones de hojas de *Passiflora edulis* (Flor de la Pasión) con el control no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$).

Test de Potenciación del Sueño

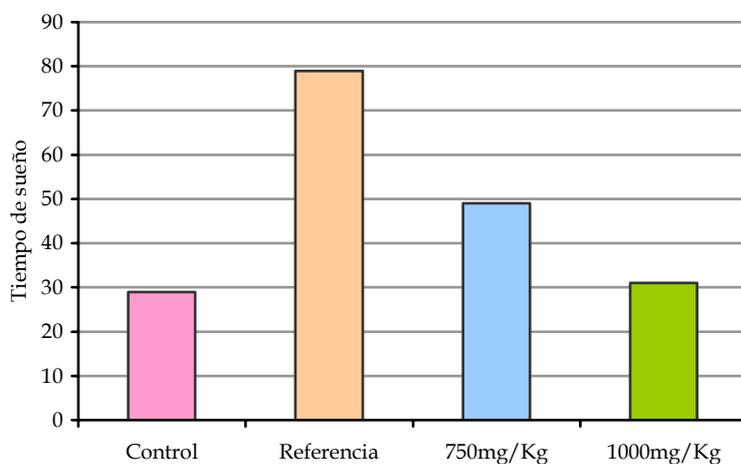
Pimpinella anisum (Anís)



Gráfica No. 18: No se observan diferencias significativas al comparar la infusión de fruto de *Pimpinella anisum* (Anís) con el control ($p > 0.05$).

Test de Potenciación del Sueño

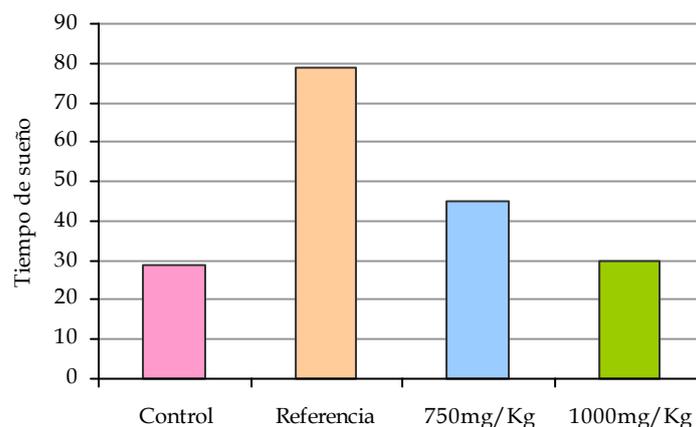
Tilia platyphyllos (Tilo)



Gráfica No. 19: Se observa diferencia significativa en la infusión de flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* a dosis de 750mg/Kg ($p < 0.00001$).

Test de Potenciación del Sueño

Valeriana prionophyla (Valeriana)



Gráfica No. 20: No existen diferencias significativas al comparar con el control la infusión de *Valeriana prionophyla* (Valeriana) a las dosis evaluadas ($p > 0.05$).

8.2 EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA ACTIVIDAD SEDANTE E HIPNÓTICA DEL ELIXIR FITOTERAPÉUTICO Y EL ELIXIR EXPERIMENTAL

8.2.1. Control de Calidad del Elixir Experimental

Parámetro	Valor obtenido	Rango Permitido (12.43)
Grado Alcohólico	35%	34 - 36%
pH	6	5-6
Densidad	0.990	0.970 - 1.000
Turbidez	No presenta	No presenta
Olor Característico a Valeriana	Cumple	Cumple

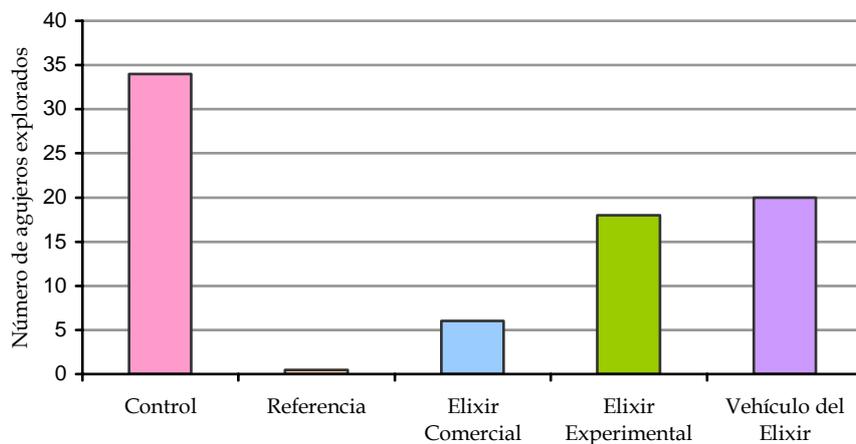
Tabla: No. 1: En la tabla se observa el control de Calidad realizado al elixir experimental, donde se ve claramente que cumple con los parámetros establecidos para el elixir comercial.

8.2.2. Test de la Placa Agujereada

Test de la Placa Agujereada

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterapéutico

Dosis 100mg/Kg

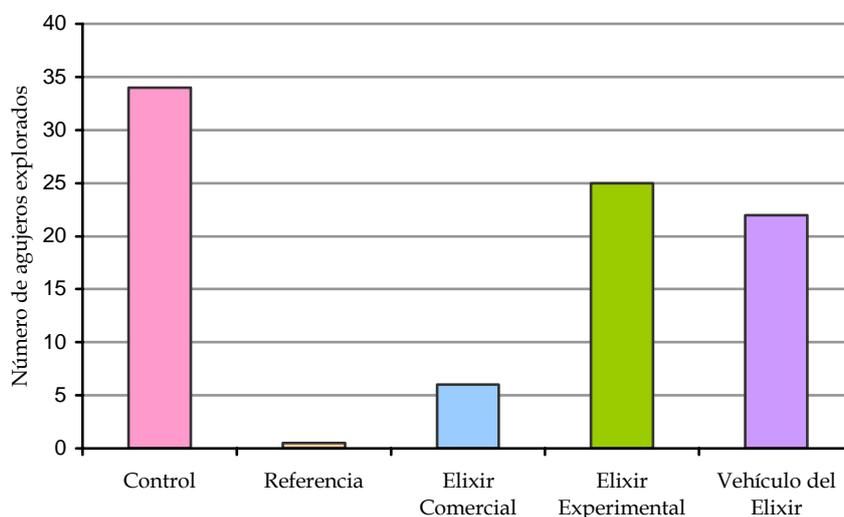


Gráfica No. 21: Estadísticamente se observan diferencias significativas a esta dosis, al comparar con el control, el elixir comercial ($p = 0.0193$).

Test de la Placa Agujereada

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterápico

Dosis 200mg/Kg

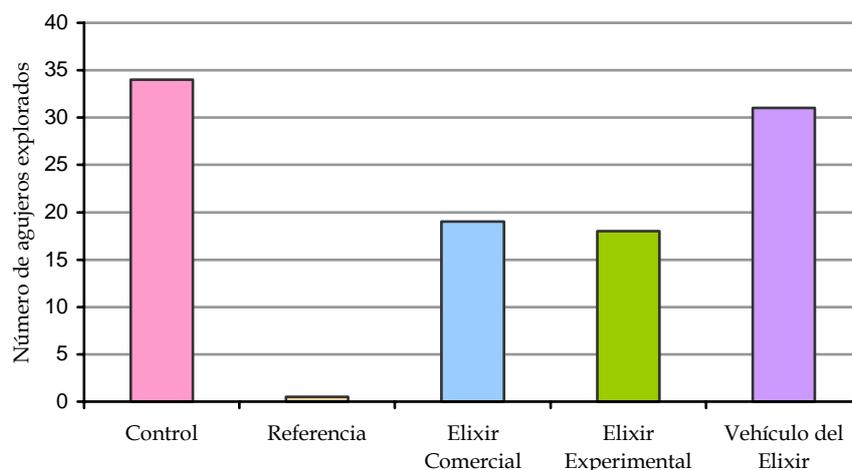


Gráfica No. 22: Estadísticamente se observan diferencias significativas a esta dosis, al comparar el elixir comercial, con el control ($p=0.0188$).

Test de la Placa Agujereada

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterápico

Dosis 300mg/Kg



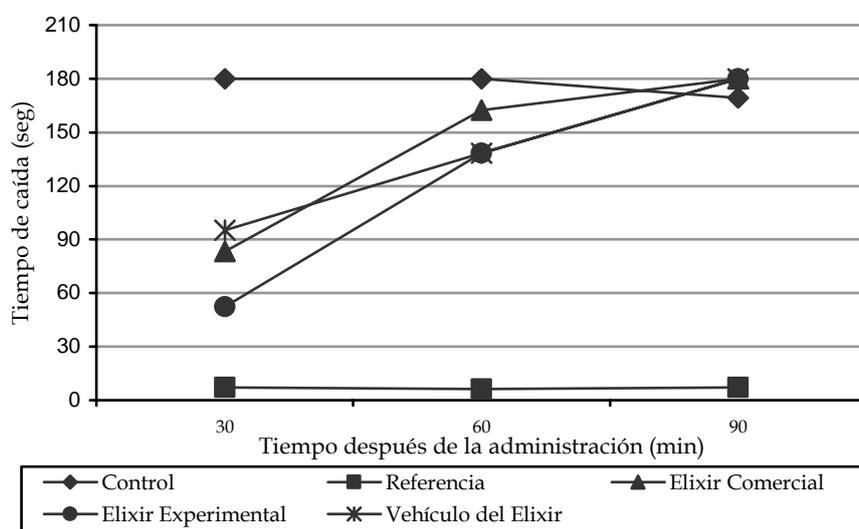
Gráfica No. 23: No existen diferencias significativas al comparar con el control el elixir experimental, el elixir comercial y el vehículo del elixir ($p > 0.05$).

8.2.1. Test del Rota Tod

Test del Rota Rod

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterapéutico

Dosis 100mg/Kg

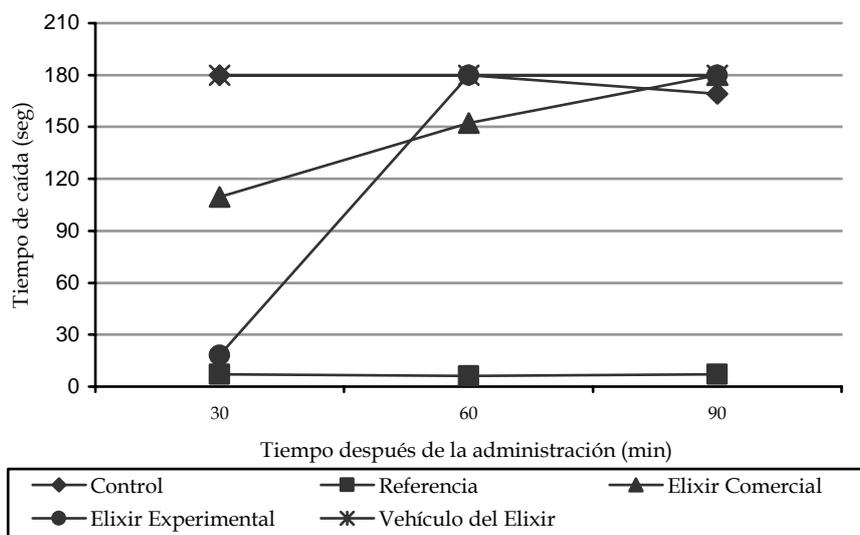


Gráfica No. 24: No existen diferencias estadísticamente significativas al comparar con el control, el elixir comercial, el elixir experimental y el vehículo del elixir a esta dosis ($p > 0.05$).

Prueba del Rota Rod

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterapéutico

Dosis 200mg/Kg

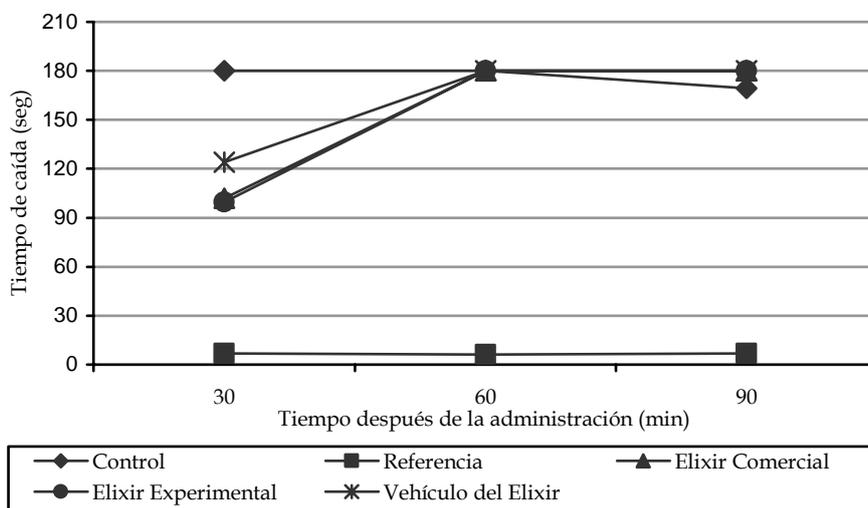


Gráfica No. 25: Estadísticamente no existe diferencia significativa a esta dosis ($p > 0.05$).

Prueba del Rota Rod

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterapéutico

Dosis 300mg/Kg



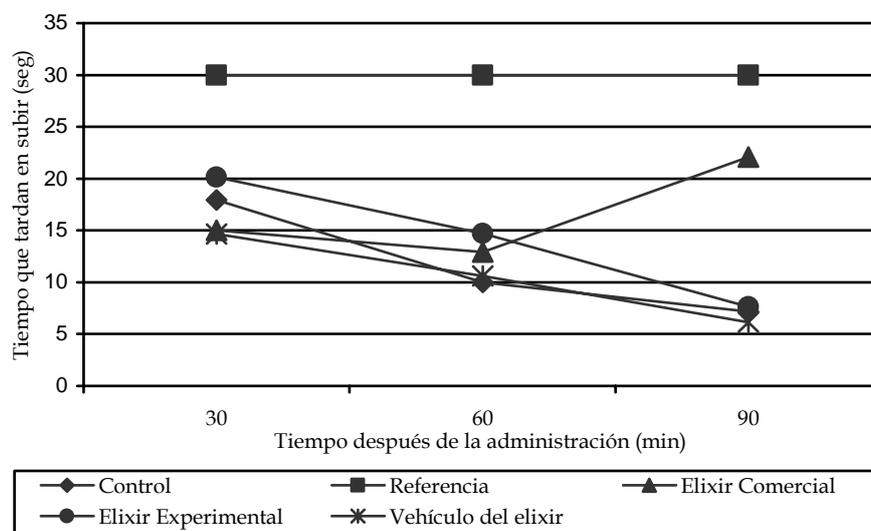
Gráfica No. 26: No existe diferencia significativa estadísticamente al comparar con el control el elixir comercial, elixir experimental y vehículo del elixir ($p > 0.05$).

8.2.2. Test de la Chimenea

Test de la Chimenea

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterápico

Dosis 100mg/Kg

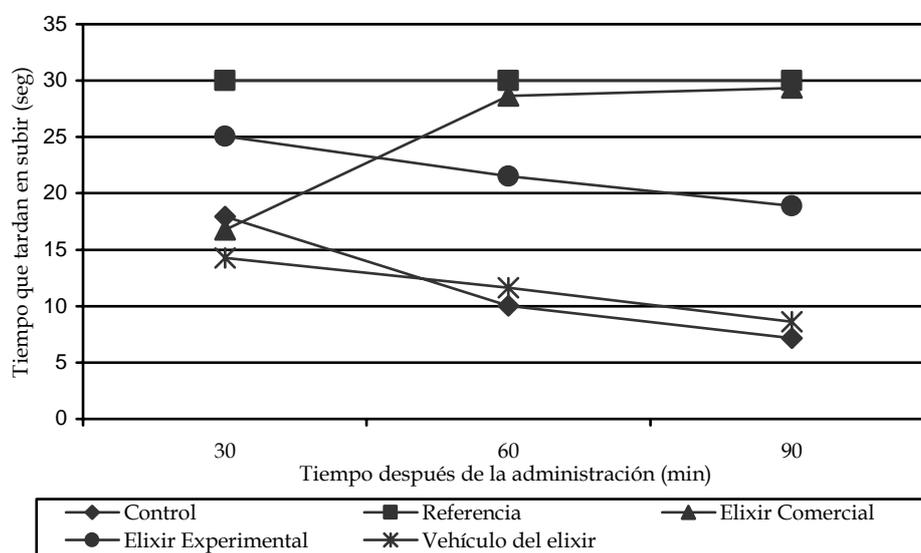


Gráfica No. 27: No existe diferencia estadísticamente significativa al comparar con el control el elixir comercial, elixir experimental y vehículo del elixir ($p>0.05$).

Test de la Chimenea

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterápico

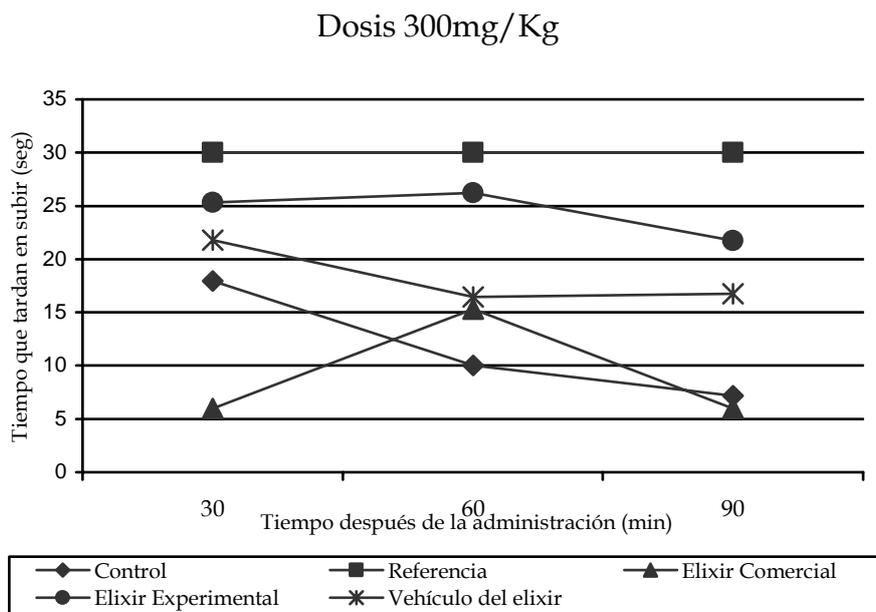
Dosis 200mg/Kg



Gráfica No. 28: El elixir comercial a esta dosis presenta actividad estadísticamente significativa al compararlo con el control ($p=0.0011$).

Prueba de la Chimenea

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterápico



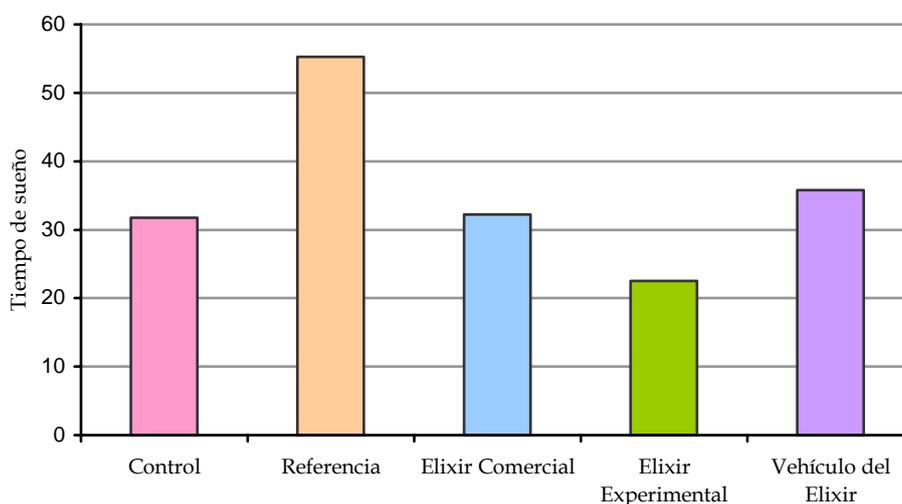
Gráfica No. 29: Existe diferencia significativa estadísticamente al comparar con el control el elixir experimental a esta dosis ($p=0.0011$).

8.2.3. Test de Potenciación del Sueño

Prueba de Potenciación del Sueño

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterapéutico

Dosis 100mg/Kg

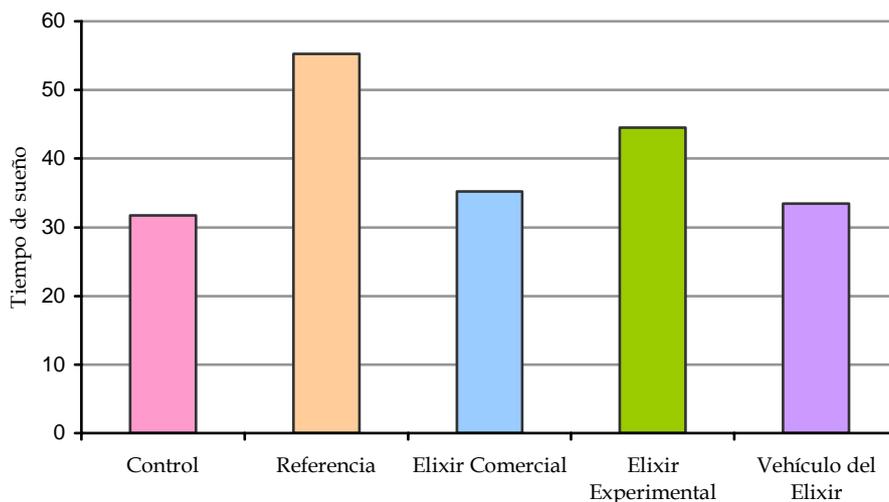


Gráfica No. 30: No existen diferencias significativas al comparar con el control el elixir comercial, elixir experimental y vehículo del elixir ($p>0.05$).

Prueba de Potenciación del Sueño

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterapéutico

Dosis 200mg/Kg

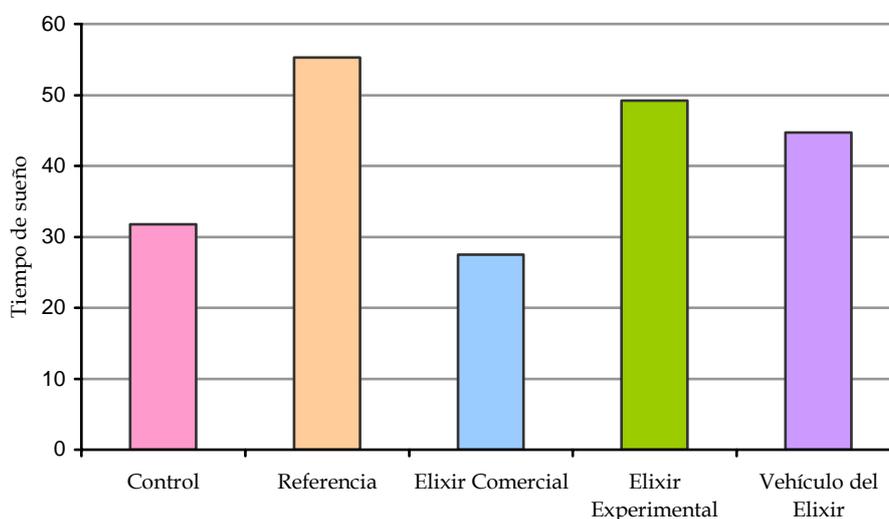


Gráfica No. 31: No existen diferencias significativas estadísticamente al comparar el elixir comercial, elixir experimental y vehículo del elixir con el control ($p>0.05$).

Prueba de Potenciación del Sueño

Evaluación Comparativa del Elixir Fitoterápico

Dosis 300mg/Kg



Gráfica No. 32: Estadísticamente existe diferencia significativa al comparar el elixir experimental contra el control a esta dosis ($p=0.0104$)

8.2.4. Determinación de la Dosis Letal Media

Evaluación Toxicológica del Elixir Fitoterápico

Dosis	No. de muertes después de 8 días
400mg/Kg	0
600mg/Kg	0
800mg/Kg	0
1000mg/Kg	0
1200mg/Kg	0

Tabla No. 2: No se reporta ningún ratón muerto durante la observación.

1. RESUMEN

El presente trabajo de investigación es un estudio farmacológico de la propiedad sedante e hipnótica de un elixir fitoterapéutico que contiene una combinación de cinco plantas medicinales: pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria), hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana). En la literatura consultada no se encontró ningún estudio realizado para validar la acción farmacológica de la anterior combinación de plantas medicinales.

Para la realización del estudio se evaluaron primeramente las plantas individuales contenidas en el elixir fitoterapéutico, ya que únicamente se reportaba en la bibliografía la validación de la infusión de *Passiflora edulis* para la acción sedante e hipnótica, pero esta validación cuenta únicamente con un análisis estadístico descriptivo, por lo que no se puede determinar su significancia estadística; por lo tanto se administró por vía oral las infusiones de las distintas plantas a dosis de 750mg/Kg y 1000mg/Kg de peso a ratones machos albinos de peso entre 20 - 25g y se procedió a la realización de los test farmacológicos: Placa Agujereada, Rota Rod, Chimenea y Potenciación del Sueño. Como fármaco de referencia se utilizó haloperidol y como inductor del sueño en el Test de Potenciación del Sueño se utilizó pentobarbital sódico.

La infusión de pericarpio *Citrus aurantium* (Naranja Agria) a dosis de 1000mg/Kg resultó ligeramente sedante dando positivos el test de Placa Agujereada ($p= 0.0099$) y el test de la Chimenea ($p<0.00001$) al igual que la infusión de rizomas de *Valeriana prionophylla* (Valeriana) a la misma dosis ($p=0.0099$ y $p=0.0002$ respectivamente). La infusión de flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (Tilo) a dosis de 750mg/Kg, resultó ligeramente hipnótica dando positivo el test de Potenciación del Sueño ($p<0.00001$). La infusión de *Passiflora edulis* (Flor de la Pasión) así como la infusión de *Pimpinella anisum* (Anís) no mostraron actividad sedante e hipnótica la primera siendo negativa para todos los test evaluados y la segunda dando positivo únicamente el test de la Chimenea ($p<0.00001$).

En la segunda parte experimental se evaluó la acción sedante e hipnótica del preparado fitoterapéutico, utilizando para este propósito el elixir comercializado en el mercado y un elixir experimental, se hizo necesario además evaluar el vehículo del elixir que contiene alcohol 35% y glicerina 9% ya que el alcohol por ser un depresor del Sistema Nervioso podría tener influencia en la manifestación de la acción sedante e hipnótica del elixir fitoterapéutico. Se administró por vía oral el elixir comercial, elixir experimental y el vehículo del elixir previa dilución 1:10 con agua purificada a dosis de 100mg/Kg, 200mg/Kg y 300mg/Kg a ratones machos albinos, en las mismas condiciones detalladas anteriormente evaluando los cuatro test farmacológicos ya citados.

Los resultados mostraron acción ligeramente sedante para el elixir comercial a dosis de 200mg/Kg dando positivos el test de la Placa Agujereada ($p=0.0188$) y el test de la chimenea ($p=0.0011$) y acción ligeramente hipnótica para el elixir experimental a dosis de 300mg/Kg resultando positivo el test de Potenciación del Sueño ($p=0.0104$); el vehículo del elixir a las dosis evaluadas, no evidenció diferencias significativas para ninguno de los test evaluados.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para el Test de la Placa Agujereada y un análisis de varianza de una vía para los Test de Rota Rod, Chimenea y Potenciación del Sueño, al existir diferencias significativas se practicó la prueba de Dunnett.

Se determinó la Dosis Letal Media del elixir fitoterapéutico empleando dosis de 400mg/Kg, 600mg/Kg, 800mg/Kg, 1000mg/Kg y 1200mg/Kg administradas por vía oral, realizando observaciones durante 8 días. Se estableció entonces que el elixir fitoterapéutico no es tóxico a dosis menores o iguales a 1200mg/Kg.

13. ANEXOS

13.1 ANEXO 1

Citrus aurantium (Naranja Agria)



IDENTIFICACION BOTANICA (12.6, 12.7):

División: **Magnoliophyta**

Clase: Magnoliopsida

SubClase: Choripetalce

Orden: Terebinthales

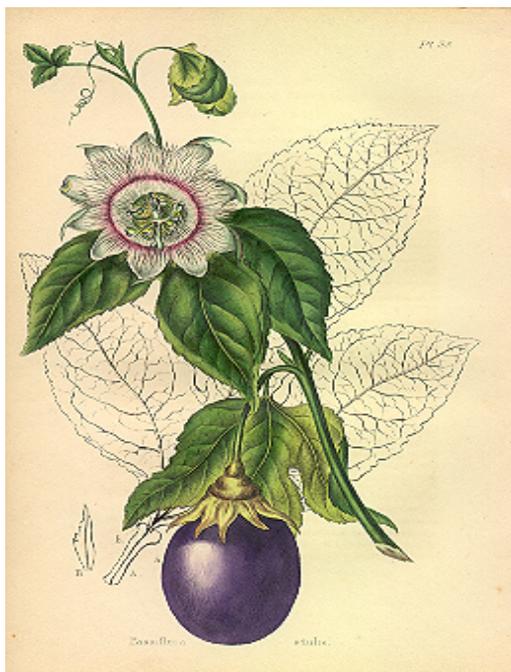
Familia: Rutaceae

Género: *Citrus*

Especie: *aurantium*

Fuente: <http://www.botanical.com>

Passiflora edulis (Flor de la Pasión)



IDENTIFICACION BOTANICA (12.6, 12.7):

División: **Magnoliophyta**

Clase: Magnoliopsida

SubClase: Dillenidae

Orden: Violales

Familia: Passifloraceae

Género: *Passiflora*

Especie: *edulis*

Fuente: <http://www.passionflow.co.uk>



[koeln.mpg.](http://www.koeln.mpg)

Pimpinella anisum (Anís)

IDENTIFICACION BOTANICA (12.6, 12.7):

División: **Magnoliophyta**

Clase: Magnoliopsida

SubClase: Dyalypetaleae

Orden: Umbelliflorae

Familia: Umbelliferaea

Género: *Pimpinella*

Especie: *anisum*

Fuente: [http://caliban.mpiz-](http://caliban.mpiz-koeln.mpg)



Tilia platyphyllos (Tilo)

IDENTIFICACION BOTANICA(12.6, 12.7):

División: **Magnoliophyta**

Clase: Magnoliopsida

SubClase: Dyalypetaleae

Orden: Columniferae

Familia: Tiliaceae

Género: *Tilia*

Especie: *platyphyllos*

Fuente: <http://haabet.dk>

Valeriana prionophylla
(Valeriana)



IDENTIFICACION BOTANICA(12.6, 12.7):

División: **Magnoliophyta**

Clase: Magnoliopsida

SubClase: Sympetalae

Orden: Rubiales

Familia: Valerianaceae

Género: *Valeriana*

Especie: *prionophylla*

Fuente: Archivo personal Licda. Lidia Girón

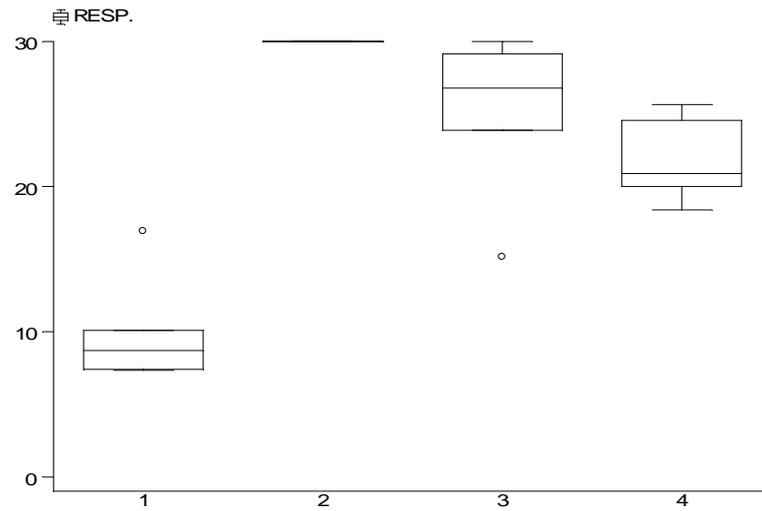
13.2 ANEXO 2

GRAFICAS DE CAJAS DE TUKEY PARA LOS TEST

REALIZADOS

Prueba de la Chimenea

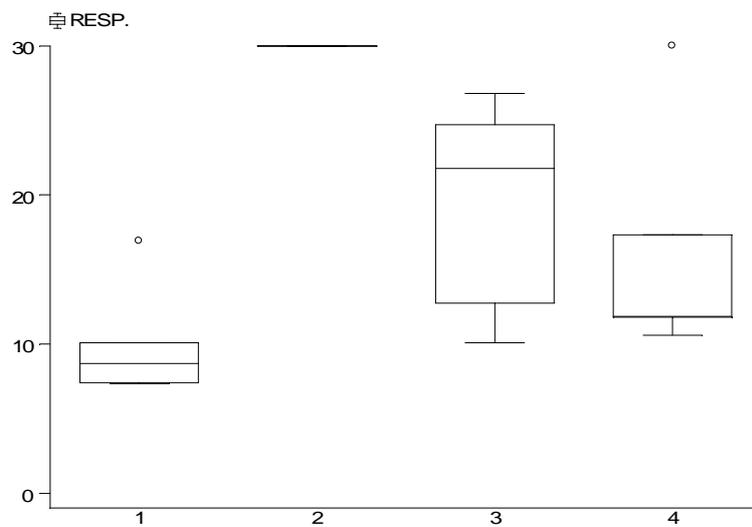
Citrus aurantium



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Chimenea

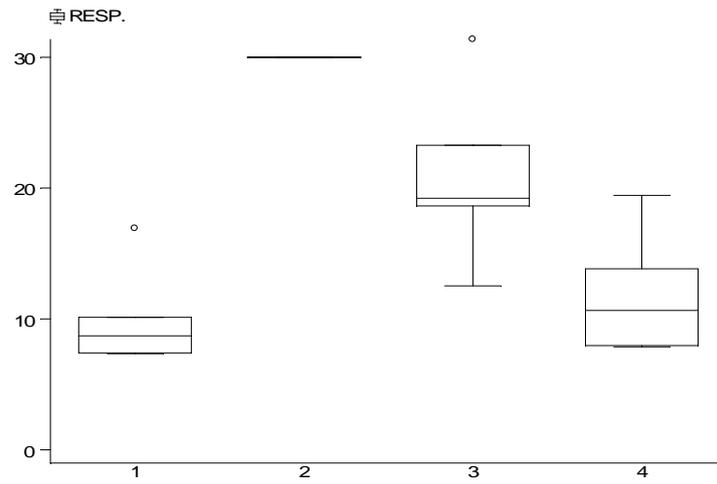
Passiflora edulis



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Chimenea

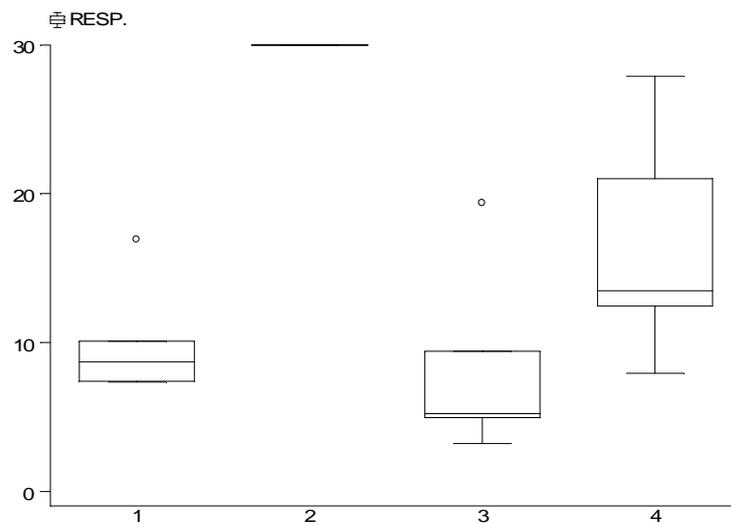
Pimpinella anisum



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Chimenea

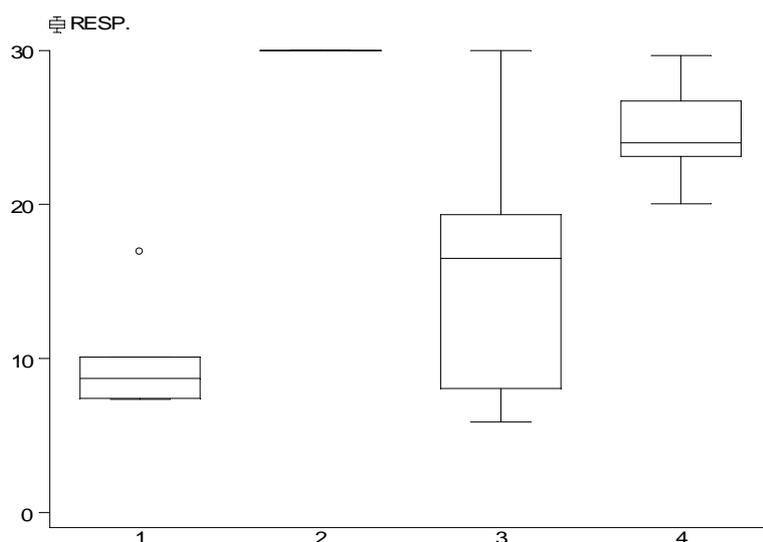
Tilia platyphyllos



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Chimenea

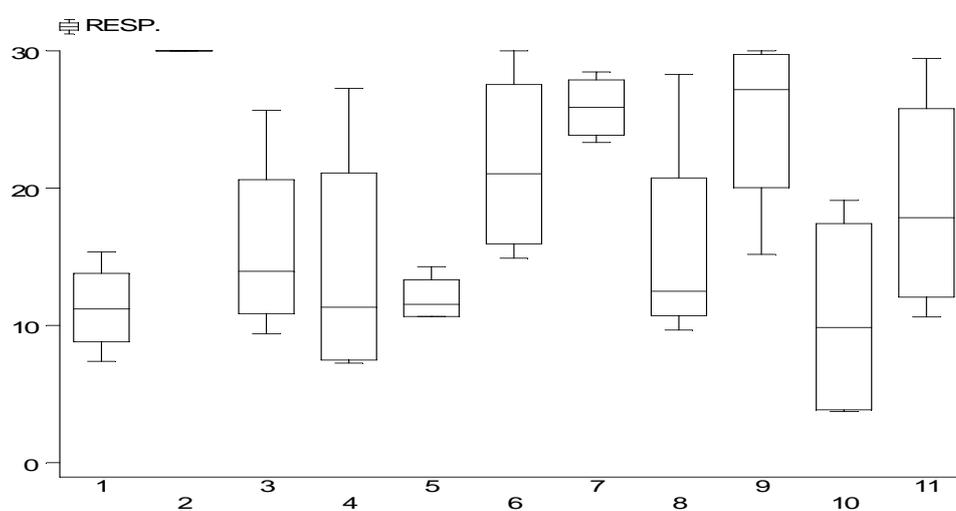
Valeriana prionophylla



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Chimenea

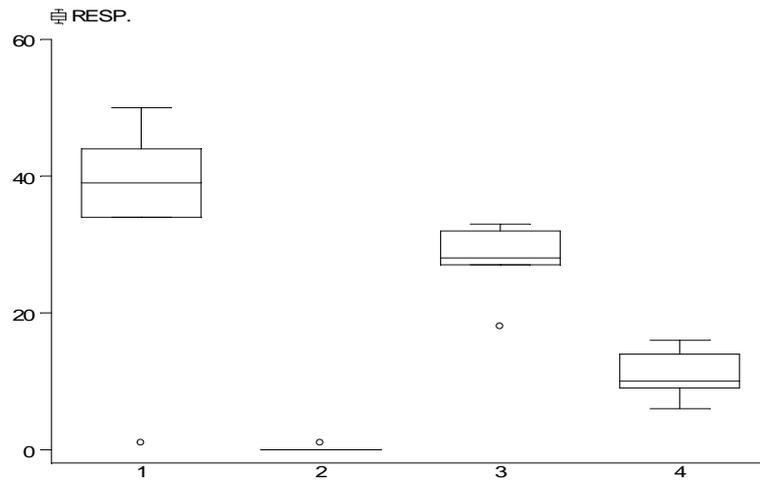
Producto Fitoterápico



1	Grupo Control	7	Elixir Experimental a 200mg/Kg
2	Grupo con Fármaco de Referencia	8	Vehículo del Elixir 200mg/Kg
3	Elixir Comercial a 100mg/Kg	9	Elixir Comercial a 300mg/Kg
4	Elixir Experimental a 100mg/Kg	10	Elixir Experimental a 300mg/Kg
5	Vehículo del Elixir 100mg/Kg	11	Vehículo del Elixir 300mg/Kg
6	Elixir Comercial a 200mg/Kg		

Prueba de la Placa Agujereada

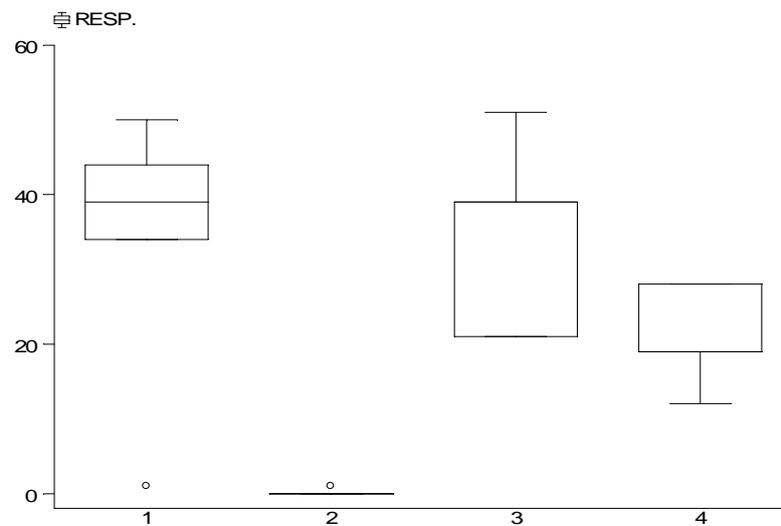
Citrus aurantium



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Placa Agujereada

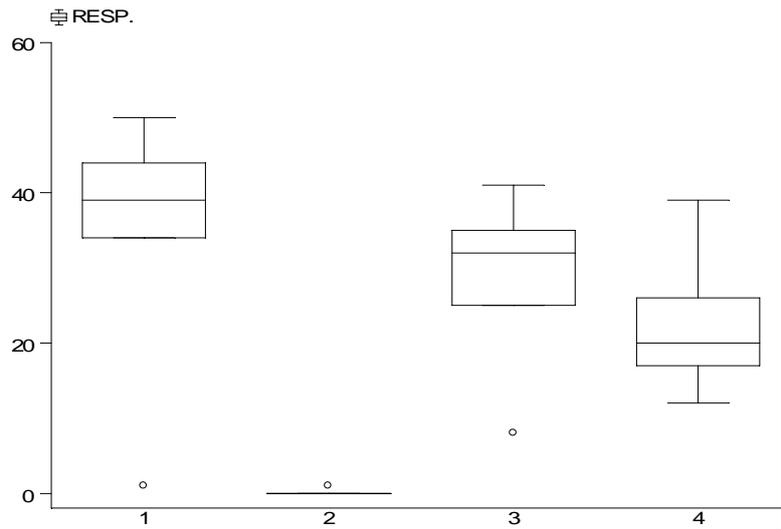
Passiflora edulis



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Placa Agujereada

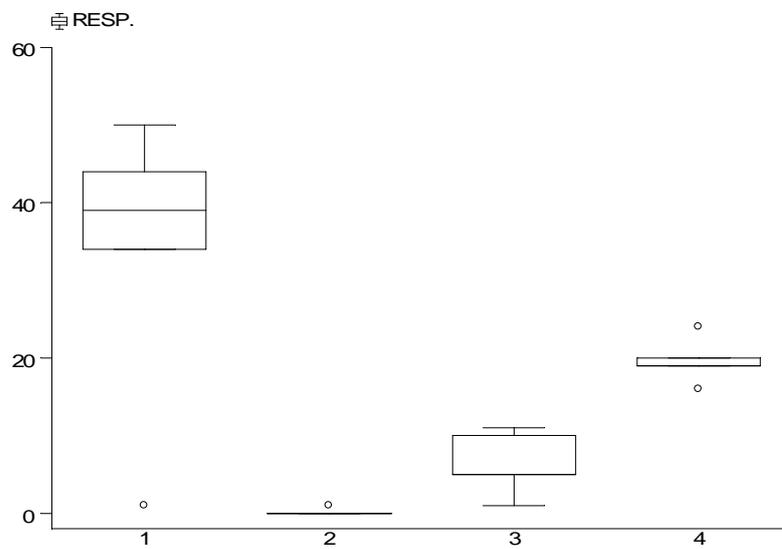
Pimpinella anisum



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Placa Agujereada

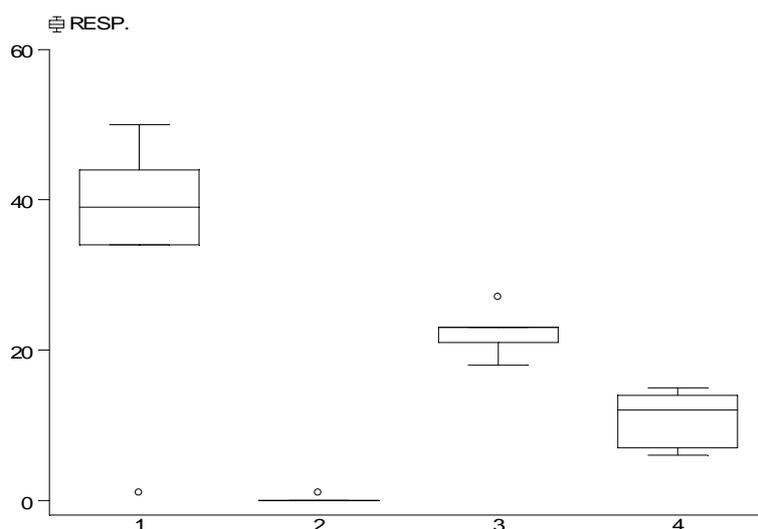
Tilia platyphyllos



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Placa Agujereada

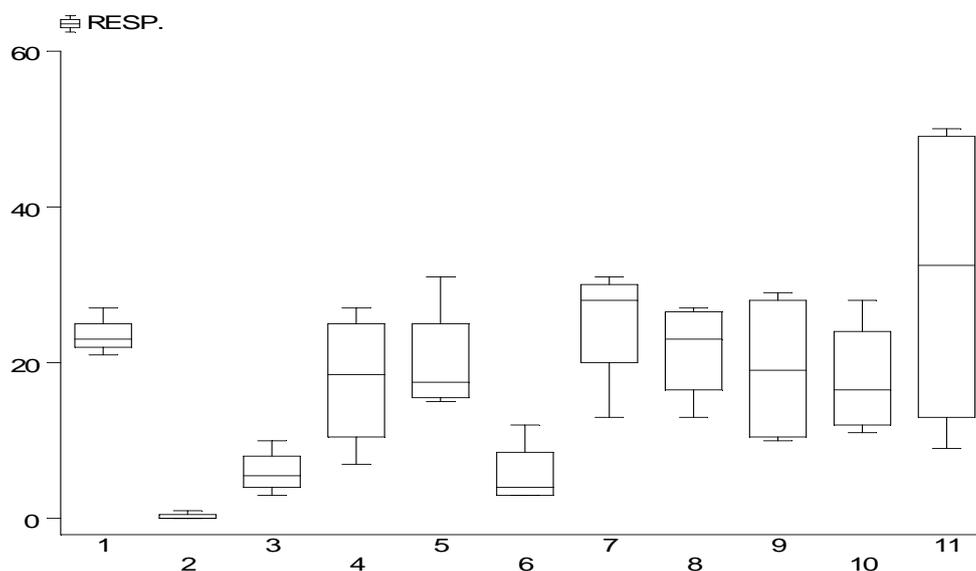
Valeriana prionophylla



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de la Placa Agujereada

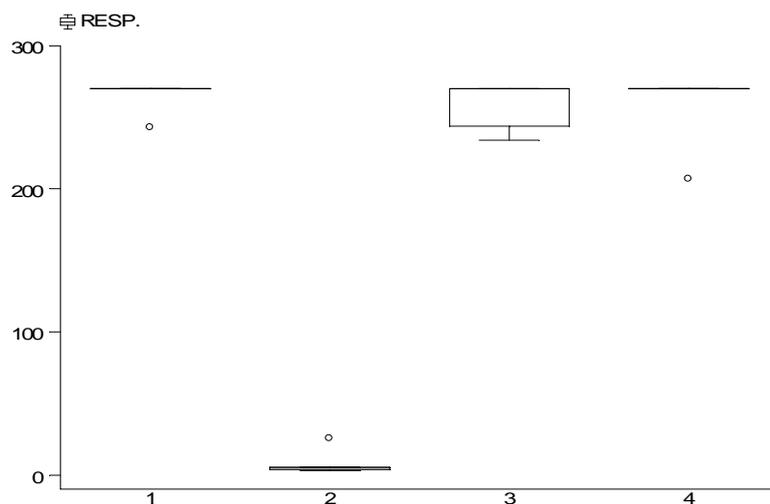
Producto Fitoterápico



1	Grupo Control	7	Elixir Experimental a 200mg/Kg
2	Grupo con Fármaco de Referencia	8	Vehículo del Elixir 200mg/Kg
3	Elixir Comercial a 100mg/Kg	9	Elixir Comercial a 300mg/Kg
4	Elixir Experimental a 100mg/Kg	10	Elixir Experimental a 300mg/Kg
5	Vehículo del Elixir 100mg/Kg	11	Vehículo del Elixir 300mg/Kg
6	Elixir Comercial a 200mg/Kg		

Prueba del Rota Rod

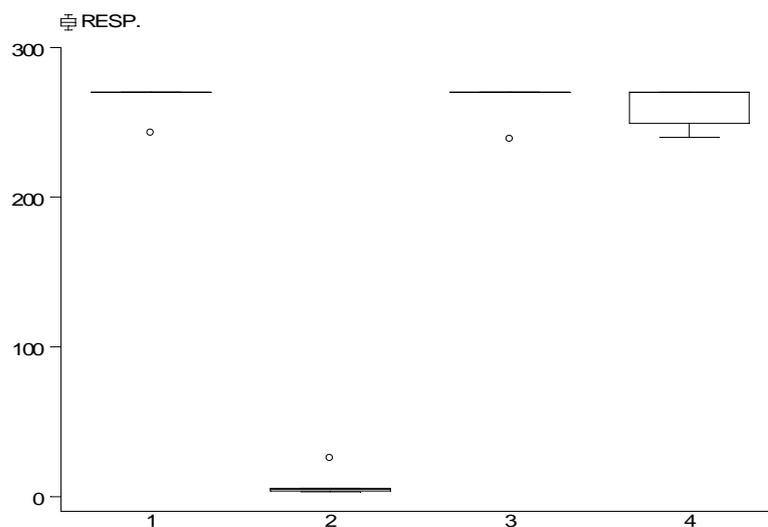
Citrus aurantium



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba del Rota Rod

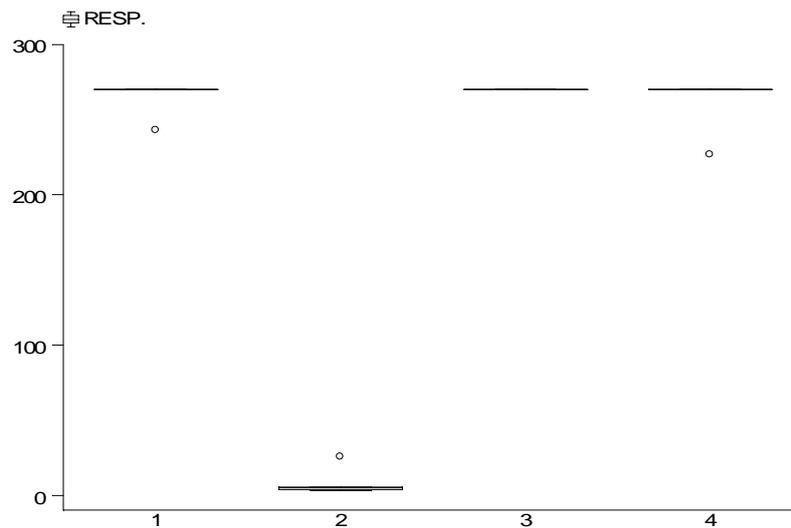
Passiflora edulis



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba del Rota Rod

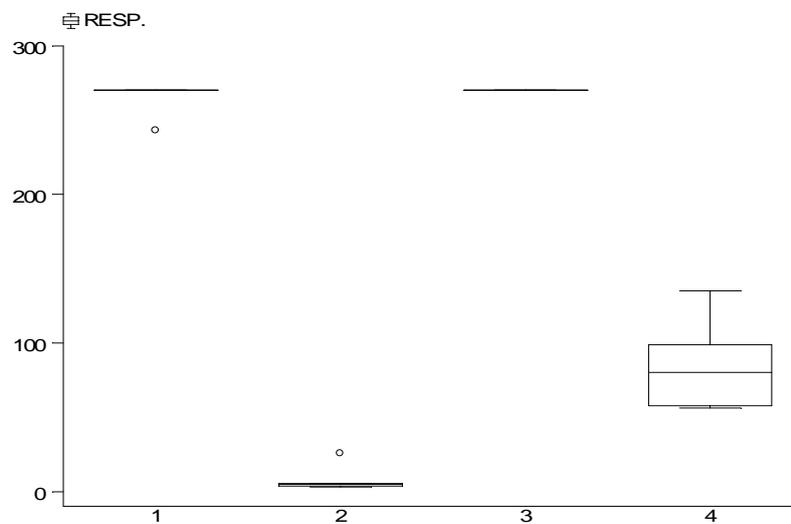
Pimpinella anisum



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba del Rota Rod

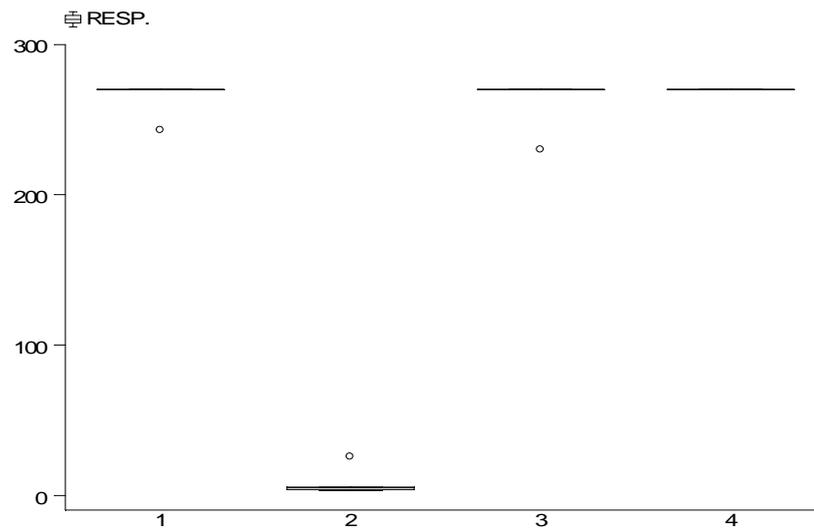
Tilia platyphyllos



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

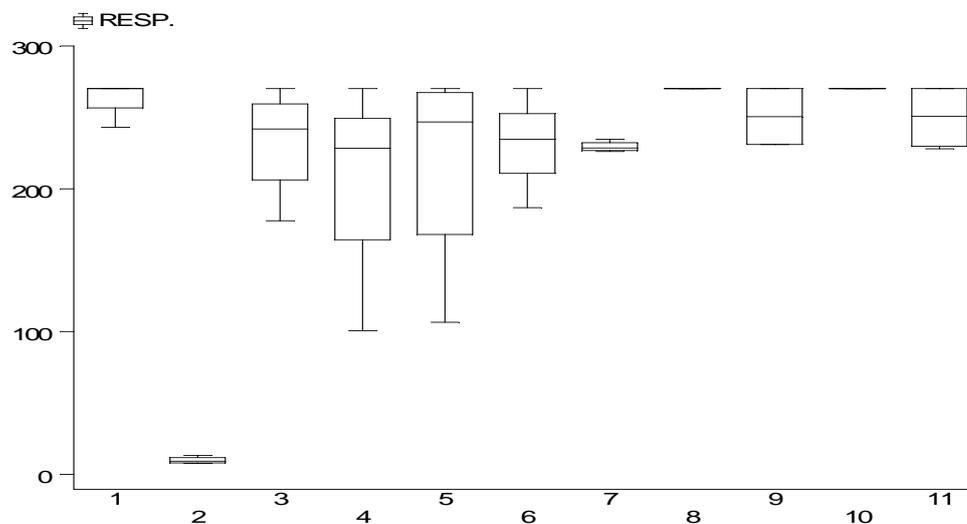
Prueba del Rota Rod

Valeriana prionophylla



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

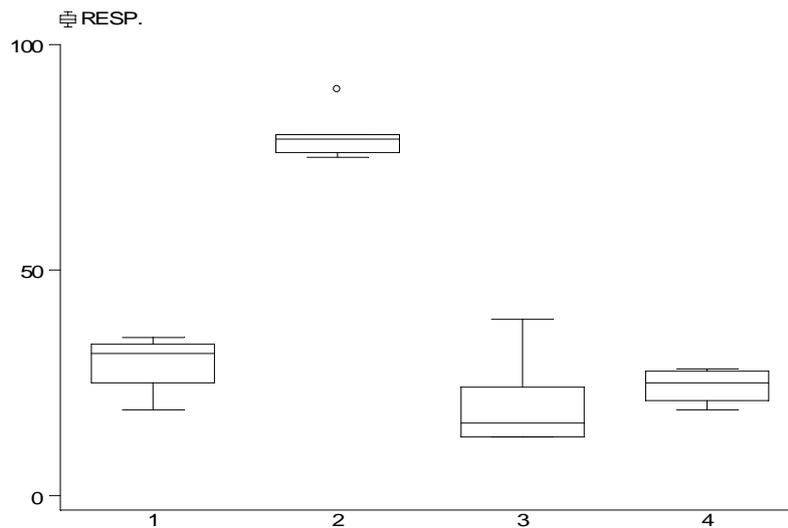
Prueba del Rota Rod Producto Fitoterapéutico



1	Grupo Control	7	Elixir Experimental a 200mg/Kg
2	Grupo con Fármaco de Referencia	8	Vehículo del Elixir 200mg/Kg
3	Elixir Comercial a 100mg/Kg	9	Elixir Comercial a 300mg/Kg
4	Elixir Experimental a 100mg/Kg	10	Elixir Experimental a 300mg/Kg
5	Vehículo del Elixir 100mg/Kg	11	Vehículo del Elixir 300mg/Kg
6	Elixir Comercial a 200mg/Kg		

Prueba de Potenciación del Sueño

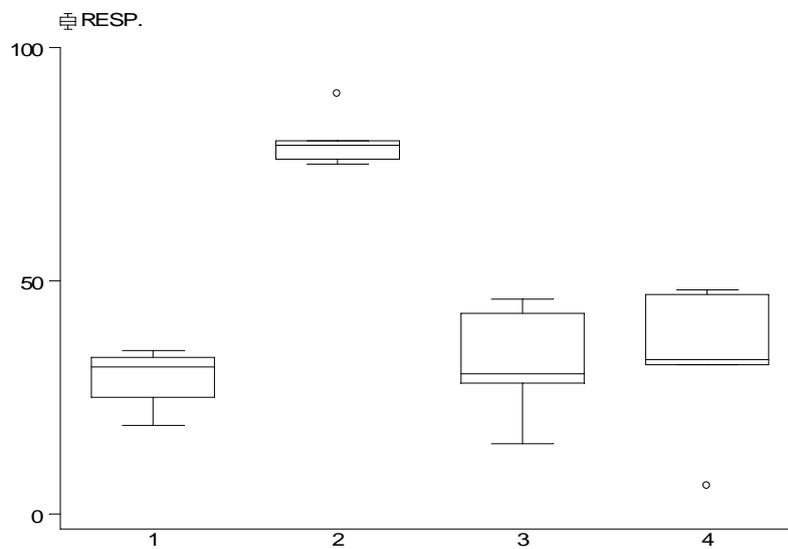
Citrus aurantium



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de Potenciación del Sueño

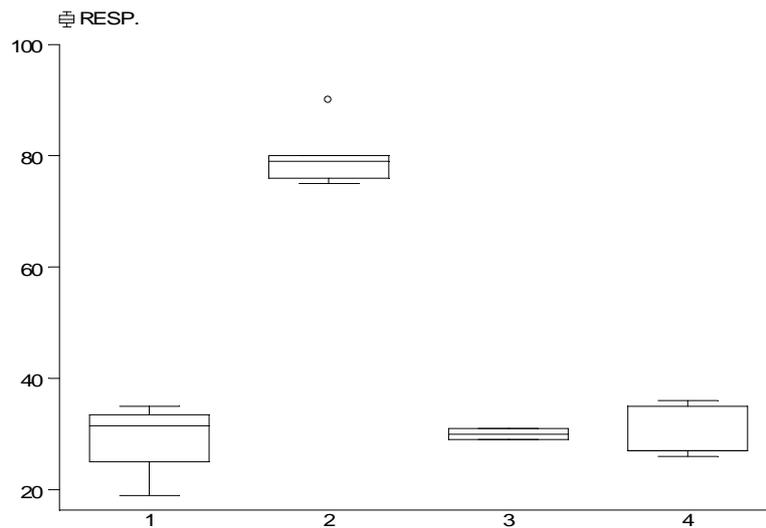
Passiflora edulis



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de Potenciación del Sueño

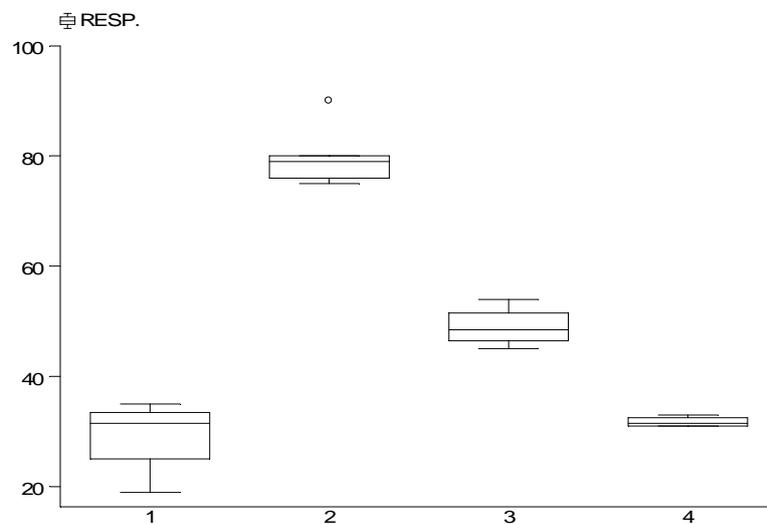
Pimpinella anisum



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de Potenciación del Sueño

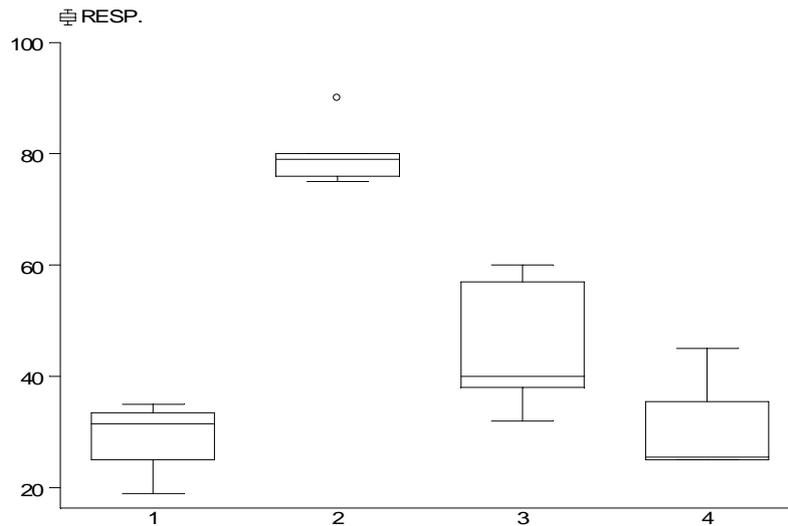
Tilia platyphyllos



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

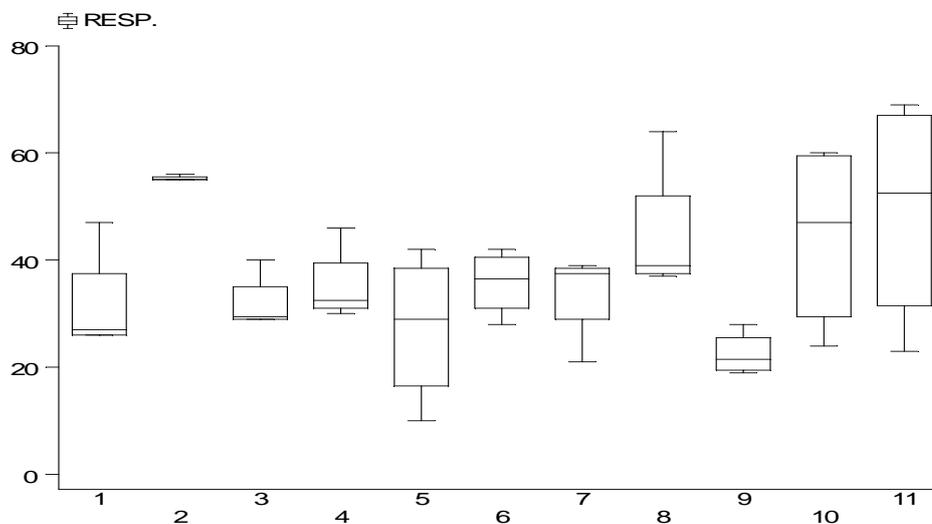
Prueba de Potenciación del Sueño

Valeriana prionophylla



1	Grupo Control
2	Grupo con Fármaco de Referencias
3	Dosis 750mg/Kg
4	Dosis 1000mg/Kg

Prueba de Potenciación del Sueño Producto Fitoterápico



1	Grupo Control	7	Vehículo del Elixir 200mg/Kg
2	Grupo con Fármaco de Referencia	8	Vehículo del Elixir 300mg/Kg
3	Elixir Comercial a 100mg/Kg	9	Elixir Experimental a 100mg/Kg
4	Elixir Comercial a 200mg/Kg	10	Elixir Experimental a 200mg/Kg
5	Elixir Comercial a 300mg/Kg	11	Elixir Experimental a 300mg/Kg
6	Vehículo del Elixir 100mg/Kg		

3. ANTECEDENTES

Iberoamérica es reconocida mundialmente por su biodiversidad, sumado a este factor, el conocimiento etnofarmacológico adquirido por los pueblos a través del uso tradicional de las plantas como medicamentos (12.1). A partir de esto muchas empresas farmacéuticas han lanzado al mercado varios fitomedicamentos, los cuales son objeto de control por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud citándose en los Artículos 42 al 45 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines (12.2). Actualmente en el mercado guatemalteco se encuentra una amplia gama de estos productos, entre los que están aquellos a los que se les atribuye la actividad sedante e hipnótica. De estos preparados existen varios contienen una combinación de plantas medicinales, esperándose un efecto sinérgico entre sus componentes, pero en la literatura consultada no se encontró ningún estudio farmacológico que respalde la actividad de estos preparados ni la ausencia de toxicidad.

El preparado en estudio, es un elixir compuesto por cinco plantas medicinales, pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria) al 2%, hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión) al 1%, fruto de *Pimpinella anisum* (anís) al 2%, flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) al 3% y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana) al 2%.

Por no existir antecedentes acerca de esta combinación de plantas medicinales, se citan los de sus componentes individuales:

3.1 *Citrus aurantium* (Naranja Agria)

3.1.1 NOMBRE CIENTÍFICO:

Citrus aurantium L.

3.1.2 SINONIMIAS:

Citrus vulgaris, *Citrus bigardia* (12.3, 12.4).

3.1.3 NOMBRES COMUNES:

Naranja Agria, Naranjo (12.3, 12.5).

3.1.4 DESCRIPCION BOTÁNICA

Árbol leñosos de 3-10m de alto, tronco grueso, erecto, corona compacta, corteza suave, café, ramas verdes, espinas no muy puntiagudas. Hojas compuestas, siempre verdes, aromáticas, alternas, pecíolo alado, finamente dentadas, con pequeñas glándulas de aceite. Flores muy olorosas, individuales o grupos en las axilas foliares, pétalos blancos, separados, hermafroditas. Frutos en baya, redondos u oblongo-ovalados, pericarpio rugoso, grueso, amargo, con glándulas de aceite (12.3, 12.8, 12.9, 12.10).

3.1.5 HABITAT

Es nativo del sudeste asiático, fue domesticado en China y es ampliamente cultivado en forma comercial en los trópicos y subtropicos de ambos hemisferios. En Guatemala se cultiva en forma semicomercial en Baja Verapaz, Escuintla, Santa Rosa, Suchitepéquez y Zacapa (12.3, 12.9, 12.10).

3.1.6 RECOLECCION

Para fines medicinales se recolectan las flores, hojas y frutos. Las hojas hay que recogerlas en la primavera, las flores se colectan al empezar a abrirse y se secan rápidamente pero consumo cuidado a la sombra y sobre paños de tierra. Los frutos se recolectan poco antes de la madurez, el epicarpio se remueve sin dejarlo demasiado grueso y se seca a la sobre. El almacenamiento se realiza en recipientes alejados de la luz y humedad (12.1, 12.8, 12.9).

3.1.7 USOS MEDICINALES ATRIBUIDOS

El naranjo amargo es un buen tónico estomacal y aperitivo gracias a sus esencias amargas, así como digestivo y carminativo; es también diaforético y antiespasmódico, adecuado como calmante en afecciones nerviosas (12.10, 12.11).

La decocción o infusión de hojas se usa para tratar afecciones digestivas (cólico, dispepsia, gastralgia, inapetencia, indigestión, hipo y náuseas), respiratorias (asma, bronquitis, gripe, resfríos, tos, tos ferina), nerviosas (cefalea, desvanecimiento, epilepsia, excitación nerviosa, insomnio). La tintura del epicarpio se usa para afecciones digestivas y nerviosas. El jugo del fruto se usa para tratar afecciones digestivas y respiratorias (12.3).

La famosa agua de azahar o agua del Carmen, consistente en la destilación del agua de la flor, se suele utilizar como calmante en casos de crisis nerviosas o desvanecimientos y como regulador de las contracciones musculares involuntarias como las de los intestinos (12.10).

A las hojas se les atribuye propiedad antiséptica, antitusígena, aperitiva, desinflamante, diurética, espasmolítica, estimulante, estomáquica, febrífuga, sedante, sudorífica y tónica. A la corteza se le atribuye propiedad antitusígena, digestiva, sedante y vermífuga. A las flores se les atribuye propiedad calmante, espasmolítica, estomáquica, sedante y sudorífica. El jugo del fruto es antiséptico, antibilioso, diurético, hemostático y purgante. Al pericarpio se le atribuye la propiedad tónica (12.3, 12.11).

3.1.8 OTROS USOS Y PROPIEDADES:

Utilizada en farmacia para corregir el sabor de varios preparados; en licorería para la elaboración de algunos afamados licores (*Curaçao, Cointreau, etc.*) (12.5).

3.1.9 COMPOSICIÓN QUÍMICA

Toda la planta contiene aceite esencial y principios amargos (flavonoides), Las hojas maduras contienen además alcaloides, taninos y triterpenos. La cáscara del fruto maduro contiene neohesperidina (hasta 14% en la cáscara verde), nobiletina y 5-O-desmetilnobiletina. La corteza contiene flavonoides (naringina, hesperidina), principios amargos; la raíz y corteza contienen alcaloides, taninos y terpenos (12.3, 12.11, 12.12).

El aceite esencial de hojas y cáscara contiene d-limoleno, d-canfeno, l-linalool, geranil, metil antranilato y citral (12.3, 12.8, 12.12).

3.1.10 FARMACOGNOSIA

La materia médica son las hojas, flores y epicarpio del fruto seco, que deben reunir las mismas características fisicoquímicas y sanitarias de la materia prima usada para la elaboración de productos fitoterapéuticos (12.3).

La cáscara del fruto contiene dihidrochalcona de neohesperidina (maduro, 2.4-2.8%; tierno hasta 14%); este compuesto es 20 veces más dulce que la sacarina y 200 veces más dulce que el ciclamato (12.3).

El aceite de hojas y ramas se obtiene por arrastre de vapor, es un líquido amarillo pálido, olor característico, sabor amargo, densidad 0.884-0.892, índice

de refracción 1.457 – 1.465, rotación óptica específica -3.5 a 0° , soluble en etanol 70%; contiene acetato de linalilo (40-60%), geraniol, acetato de geranilo, limoneno, mirceno, linaool, metilantranilato; se usa como saborizante y aromatizante en la industria de perfumes, jabones y cremas (12.3).

El aceite del epicarpio es un líquido amarillo pálido o amarillo-verdoso, olor agradable a fruta, soluble en etanol al 90%, densidad 0.876 – 0.884, índice de refracción 1.464-1.466 rotación óptica específica $+8$ a $+30$, el residuo al evaporarse es 4.5-6.5%, contiene metoxiflavonas (nobiletina) (12.3).

La hesperidina es un flavonoide dominante en los cítricos, de 610 de peso molecular. Son agujas finas, dendríticas por precipitación a pH 6-7, cuyo punto de fusión es de $258-262^\circ\text{C}$. Es soluble en piridina, formamida, dimetilformamida a 60°C , 1g se disuelve en 50litros de agua; es poco soluble en metanol, ácido acético e insoluble en acetona, benceno y cloroformo (12.13).

3.1.11 FARMACOLOGIA

Algunos componentes del aceite esencial tales como el linanol, acetato de linalino, nerol y geraniol presentan un efecto antiespasmódico, sedante y ligeramente hipnótico (12.11).

Los flavonoides exhiben una actividad protectora capilar y ligeramente diurética. La hesperidina presenta un efecto depresor del sistema nervioso central y actividad miorelajante. En tanto la neohesperidina dihidro-chalcona no presenta un efecto depresor y en cambio provoca un incremento sobre la actividad motora espontánea y el tono muscular (12.12).

Un estudio de tesis realizado por Gladis Rodas previo a optar al título de Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala demuestra que las infusiones de *Citrus aurantium* (naranja agria) inhiben el espasmo en forma similar a los fármacos de referencia atropina y papaverina (12.14).

3.1.12 EFECTOS ADVERSOS Y/O TOXICOS

Las furanocumarinas son agentes fototóxicos y potencialmente mutágenos del ADN celular, que se encuentran en el zumo de los cítricos. La esencia de naranjo amargo también puede dar fenómenos de hipersensibilidad, sobre todo bajo exposición solar luego de aplicación de lociones que lo contengan (12.12).

3.2 *Passiflora edulis* (Granadilla)

3.2.1 NOMBRE CIENTÍFICO:

Passiflora edulis

3.2.2 SINONIMIAS (12.19):

Passiflora incarnata.

3.2.3 NOMBRES COMUNES (12.15, 12.16):

Granadina, Granadilla silvestre, Maracuyá o Fruta de la Pasión.

3.2.4 DESCRIPCION BOTÁNICA

Planta herbácea, glabrosa raramente pilosa; estipulas lineo-lanceoladas, de 1cm de largo, enteras o levemente serradas; pecíolos de 4cm o menos, biglandular en la base, las glándulas son sésiles; hojas anchas, trilobuladas debajo de la mitad, los lóbulos son de dos a cuatro agudos o acuminados, en la base son redondos o superficialmente cordadas; pedúnculos robustos de 6cm o más cortos; brácteas ovaladas de 2 - 2.5cm de largo, 1 - 1.5cm de ancho, obtusas o agudas, levemente serradas o un poco lanceoladas, frecuentemente glandular en los márgenes; las flores son anchas aproximadamente 7cm; sépalos oblongos de 3 a 3.5cm de largo, 1cm de ancho, corniculados, verdes por fuera, blancos por dentro; pétalos oblongos, 2.5 a 3cm de largo, obtusos, blancos, corona filamentosa púrpura en la base, fruto ovoide o globoso, amarillo, amarillo verdoso o púrpura (12.16).

3.2.5 HABITAT

Es nativa de Brasil y el norte de Argentina; frecuentemente crece en otras partes por sus frutos o para ornato; es raramente plantada en Guatemala y en Centro América en general. El nombre de granadilla silvestre fue dado por Jesús Morales Ruano para una planta colectada en Guatemala lo que indica que esta estaba creciendo silvestremente, pero lo más probable es que esta especie fuese traída de un jardín para cultivarse en Guatemala (12.16).

3.2.6 RECOLECCION

La materia médica son las partes áreas secas, se debe recolectar el follaje en tiempo de floración (mayo-julio) o follaje con frutos al final y después de la floración (julio-septiembre) y se secan inmediatamente a la sombra; los frutos se

colectan al madurar, pero a pesar de su epicarpio duro y grueso se deterioran rápidamente después de la cosecha (12.3, 12.11).

3.2.7 USOS MEDICINALES ATRIBUIDOS

Passiflora edulis es usada en Suramérica como sedante, diurética, antihelmíntica, antidiarreico, estimulante, tónico y también para el tratamiento de la hipertensión, síntomas de menopausia y cólico en los niños. En la India, las hojas frescas de *Passiflora* son hervidas en un poco de agua y el extracto es bebido para el tratamiento de disentería e hipertensión. Los frutos son comidos para aliviar la constipación (12.17, 12.18).

La infusión y tintura de las partes aéreas de otras especies del mismo género se utilizan además de lo citado anteriormente para inflamación urinaria, anemia paludismo, susto, y afecciones respiratorias (tos, tuberculosis); la decocción del fruto se usan como protector gástrico, contra litiasis biliar y rabia. La tintura se usa en homeopatía para el tratamiento de epilepsia (12.3, 12.18, 12.19).

La pasiflora presenta la cualidad de generar un sueño similar al fisiológico acompañado de un despertar rápido, sin embotamiento o borrachera matinal. Suele sinergizarse con valeriana, melisa o tilo en casos de insomnio (12.12).

3.2.8 OTROS USOS Y PROPIEDADES:

La pulpa fresca del fruto se come por su delicado sabor y sirve para preparar jugo, refrescos, helados y postres. Algunas de las especies se cultivan en huertos y jardines como una enredadera decorativa (12.3).

3.2.9 COMPOSICIÓN QUÍMICA

Passiflora edulis ha sido reportada de ser rica en glucósidos que incluye glucósidos flavonósidos, passicapsina y passibiflorina, glucósidos cianógenicos, vixentina, isovitexina, kampferol, crisina, quercentina, neohesperidina y otros, su concentración en hojas y flores alcanza entre 1.5 - 2.1% dependiendo de la época de recolección. También contiene varios derivados del fenol como 4-hidroxi- β -ionol, vomifoliol y dehidrovomifoliol, linalol y α - terpeneol y otros. Los alcaloides reportados son harmano, harmina, harmalina y harmalol presentándose la mayor concentración en las hojas (12.18, 12.19).

Aparte de los glucódioides, fenoles y alcaloides, varios compuestos misceláneos son reportados para *Passiflora edulis*, tales como carotenoides, L - ácido

ascórbico, antocianinas, γ -lactonas, saborizantes, aceites volátiles, aminoácidos, carbohidratos y minerales (12.19).

3.2.10 FARMACOGNOSIA

La materia médica son las partes aéreas secas. En la revisión bibliográfica realizada no se encontró información tendiente a su estandarización como materia prima o productos fitofarmacéuticos (12.3). El género *Passiflora* comprende aproximadamente 500 especies, *P. incarnata* es oficial en la Farmacopea Herbal Británica, 1983, en la Farmacopea Homeopática de la India, 1974, en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos 1981, en la Farmacopea Helvética 1987 y en las Farmacopeas Egipcia, Francesa, Alemana y Suiza (12.19).

Los hallazgos sobre el principio responsable de la acción sedante son contradictorios, la actividad se ha atribuido al harmano, aunque éste es más bien un estimulante; estudios realizados por investigadores japoneses demostraron la presencia en la fracción alcaolide de un derivado de pirona (maltol) con propiedades sedantes en ratones (12.3, 12.18).

El harmano es un alcaloide indólico de peso molecular 182. Son cristales ortorómbicos con punto de fusión entre 237-238°C, presentan fluorescencia azul brillante en la luz ultravioleta a una longitud de onda de 234, 287 y 347nm. Prácticamente insoluble en agua, soluble en ácidos diluidos; se le atribuyen propiedades analgésicas y sedantes. La DL₅₀ es 50mg/Kg de peso por vía intraperitoneal en el ratón (12.3, 12.13).

Estudios posteriores establecen que el flavonoide crisina sería el principal responsable del efecto ansiolítico, ya que su estructura química es propia de las sustancias afines a los receptores GABA -A. De esta manera ejercería un efecto sedante similar al diazepam, aunque diez veces menor, no ejerciendo acciones miorrelajantes (12.18).

Así mismo, la crisina tendría efectos anticonvulsivantes relacionados con los receptores cerebrales benzodiazepínicos (12.18).

La crisina es una dihidroflavona de peso molecular 254. Sus características corresponden a primas amarillos de punto de fusión 258°C. Es soluble en soluciones alcalinas, alcohol éter e insoluble en agua (12.13).

3.2.11 FARMACOLOGIA

En la literatura consultada se reporta un estudio farmacológico para *Passiflora edulis*, realizado por Julio Bonilla previo a optar al título de Químico Farmacéutico en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, en este el investigador concluye que la infusión de las hojas de *Passiflora edulis* en dosis de 750mg/Kg y 1000mg/Kg no poseen actividad hipnótico sedante ya que no se disminuye el equilibrio (Test Rota-Rod), así como la actividad motora (test Chimenea) y no potencializa el sueño, únicamente da positivo en los resultados el test de curiosidad (12.15).

En otro estudio realizado por Maluf y colaboradores en 1991 sobre extractos acuosos de *Passiflora edulis* se reporta que estos exhiben efectos depresores del sistema nervioso central no específicos, en ratones, ratas y humanos sanos (12.21). En el año 2001 se realizó un estudio comparativo entre los extractos hidroetanólicos de hojas de *P. alata* y *P. edulis* denotan que los extractos acuosos de *Passiflora edulis* prolongan el sueño inducido por barbitúricos (12.17).

La monografía para este género de la European Scientific Cooperative on Phytotherapy -ESCOP- reporta estudios realizados en roedores; después de un análisis de estos, se concluye que las investigaciones realizados sobre *Passiflora* generalmente respaldan los conocimientos empíricos acerca de los efectos sedativos y ansiolíticos aunque con algunos resultados conflictivos, resaltando que aun no está claramente dilucidado cual es el compuesto responsable de dichos efectos (12.20).

Una lectura cuidadosa de la bioactividad de *Passiflora edulis* revela que investigaciones alrededor del mundo tienen diferentes postulados acerca de sus observaciones. Los alcaloides harmalos y flavonoides han sido reportados como los constituyentes más importantes de *P. incarnata*. Estos componentes tienen propiedades inhibitorias sobre la MAO y por esto se les ha sugerido como los constituyentes bioactivos de la planta. Los flavonoides crisina y maltol también han sido descritos de participar en la actividad depresora de la planta. En los estudios más recientes, la actividad ansiolítica y sedativa de *P. incarnata* ha sido atribuida a receptores benzodiazepínicos mediante un proceso bioquímico en el humano. La planta ha sido reportada de ser un depresor del

lado motor de la médula espinal, de reducir la presión arterial e incrementar el ritmo de respiración. Contrario a esto, el exhaustivo trabajo farmacológico realizado por Soulimani y colaboradores ha rechazado que cualquiera de los constituyentes fitoquímicos conocidos de la planta tengan alguna participación en la actividad sedativa y ansiolítica de la planta. Concluyéndose entonces que no existe un consensuado de opiniones acerca de la bioactividad de la planta (12.19).

Otros autores atribuyen esta confusión a que no existe una identificación botánica de la planta ya que *Passiflora incarnata* y *Passiflora edulis* tienen características macroscópicas y microscópicas muy similares y frecuentemente han sido descritas como sinónimas. *Passiflora edulis* es sembrada mayormente porque su fruto es comestible pero raramente ha sido descrita como un hipnótico potente (12.19).

3.2.12 EFECTOS ADVERSOS Y/O TOXICOS

Por lo general la pasiflora es muy bien tolerada, pero a dosis muy altas puede provocar náuseas y vómitos (por su sabor amargo), cefaleas, taquicardias, disminución del tiempo de reacción frente a estímulos externos, pudiendo dar convulsiones y paro respiratorio (12.12).

No se observó toxicidad aguda después de una administración intraperitoneal en ratones de extractos de *Passiflora* en dosis mayores de 500mg/Kg y 900mg/Kg de peso. No se observaron cambios de peso, temperatura rectal y coordinación motora, comparado con los patrones (20), así también un estudio realizado en la Universidad de Rosario, Santa Fe, Argentina, con ratas blancas a las que se les administró un extracto en dosis equivalentes al consumo diario de un adulto humano durante 15, 30 y 90 días demostraron ausencia de cambios significativos en cuando a peso, peso hepático y cerebral, volumen de líquido corporal y comida ingerida (12.12).

Sin embargo otro estudio demuestra que *Passiflora edulis* puede provocar hepatobiliar y pancreotoxicidad en animales y humanos (12.19).

No se recomienda su uso en niños o durante el embarazo y lactancia. En caso de embarazo, el harmano y la harmalina han demostrado ser sustancias estimulantes uterinas en animales. Sin embargo, mujeres en estado de gravidez

que por desconocimiento han tomado *Passiflora*, no presentaron aborto ni aceleramiento del parto (12.12).

3.3 *Pimpinella anisum* (Anís)

3.3.1 NOMBRE CIENTÍFICO:

Pimpinella anisum

3.3.2 NOMBRES COMUNES (12.9, 12.10):

Anís, Anís verde

3.3.3 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Planta anual, tallo erecto 50 a 60cm de alto, ramificado, pulverulento o pubescente, Hojas pinadas; las bajas redondo-cordadas con incisiones; las medianas trisectadas, segmentos cuneados y lobados; las altas sésiles, escotadas o en segmentos trífidus. Flores pequeñas, blancas o amarillas, umbelas compuestas; brácteas lineares; pétalos pulverulentos. Frutos ovoide-piriformes, comprimidos lateralmente, pubescentes, angostos en el ápice; mericarpios 5-angulados, costillas finas y pequeñas. (12.3, 12.16).

3.3.4 HABITAT

Es nativa de la región oeste del Mediterráneo; por su fruto aromático es cultivada frecuentemente en otras partes del mundo, en clima seco y terreno pedregoso, particularmente en España, Bulgaria, Rumania, Italia, Turquía, México y África del Norte; En Guatemala es poco común y se cultiva en la región del altiplano central y occidental (12.3, 12.16).

3.3.5 RECOLECCIÓN

La materia médica es el fruto o semilla seco (12.3). Se recolecta el fruto maduro entre julio y septiembre por la mañana y se seca a la sombra dentro una bolsa; al secar se separan los frutos por aporreado y aventado. La planta produce una cosecha por año, el rendimiento de fruto es de 0.3 a 1.5Kg/ha (12.3, 12.11)

3.3.6 USOS MEDICINALES ATRIBUIDOS

La infusión o decocción de los frutos se usa par tratar afecciones gastrointestinales (cólera, cólico, flatulencia, gastroenteritis, halitosis, indigestión, náusea), respiratorias como asma, tos y bronquitis, nerviosas como epilepsia, insomnio, migraña y vértigo, menstruales y para facilitar la lactancia (12.3, 12.11, 12.22, 12.23).

Se le atribuye propiedad antiséptica, anodina, aromática, balsámica, calmante, carminativa, diaforética, digestiva, diurética, emenagoga, espasmolítica, estomáquica, expectorante, funguicida, galactagoga, pectoral, sudorífica y tónico estomacal (12.3, 12.22).

3.3.7 OTROS USOS Y PROPIEDADES:

Usado como saborizante y/o aromatizante de bebidas, confites, licores como el aniseto y otros. Las semillas y las hojas se utilizan en repostería y cocina (12.3, 12.22).

3.3.8 COMPOSICIÓN QUÍMICA

Pimpinella anisum contiene aceite esencial en un 2- 6%, con presencia predominante de E-anetol (80-95%) con pequeñas cantidades de etragol, t-anetol, anisaldehído y pseudoisoeugenil (12.3, 12.11, 12.23, 12.24, 12.25). Las hojas contienen sesquiteroenlactonas, alcaloides, taninos, triterpenos y aceite esencial. Los frutos contienen además flavonoides (apigenina, isoorientina, isovitexina, rutina, leteolina, quercetina y derivados), cumarinas, aceite esencial (10-20%), colina, almidón, azúcares y proteínas (12.3, 12.22).

3.3.9 FARMACOGNOSIA

La materia médica es el fruto o semilla secos. Debe contener máximo 10% de humedad, 2.5% de ceniza, no más de 2% de materia orgánica extraña y no menos de 2% de aceite esencial (12.3).

El principal componente bioactivo es el anetol, que es eupéptico y carminativo (12.3). Es un derivado fenólico de peso molecular 148, punto de ebullición 234°C, con densidad 0.9833, se encuentra en formas *cis* y *trans* (12.3). El isómero *trans* es líquido a 23°C, densidad de 0.9883, punto de ebullición entre 80 - 81.5°C, índice de refracción 1.5614, es soluble en benceno, acetona y éter de petróleo, insoluble en agua con una DL₅₀ de 2090mg/Kg por vía oral en rata y 900mg/Kg por vía intraperitoneal (12.3, 12.13).

3.3.10 FARMACOLOGIA

En la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala la Br. Sara Jáuregui realizó un estudio previo a optar al título de Química Farmacéutica en donde evaluó la actividad antiespasmódica de *Pimpinella anisum* resultando negativa para dicha propiedad (12.26).

En otro estudio realizado por Pourgholami y colaboradores acerca de los efectos anticonvulsivantes del aceite esencial de *Pimpinella anisum* en ratones, demuestra que el aceite esencial induce disturbios en la coordinación motora del ratón, aunque estos efectos no son significativos a las dosis e intervalos en los que se observó la actividad anticonvulsivante. Y concluye que el aceite esencial del fruto de *P. anisum* posee actividad anticonvulsivante para convulsiones inducidas por etosuxamida y shock electroconvulsivo. El mecanismo de acción de los componentes activos es desconocido y recomiendan que es necesario elucidarlo en estudios futuros (12.25).

En otros estudios reportados en la monografía de la European Scientific Cooperative on Phytotherapy -ESCOP- se indica que al administrarse el aceite esencial a una dosis de 50mg/Kg de peso, existe una potenciación del sueño en ratones inducido por pentobarbital. Así también se reporta que datos a partir de la eliminación pueden concluir que al menos 70 - 85% de E-anetol (dosis de 1 a 250mg) es rápida y efectivamente absorbida después de la administración oral (12.23).

3.3.11 EFECTOS ADVERSOS Y/O TOXICOS

Su mayor componente, anetol puede causar dermatitis. De los dos isómeros del anetol, el isómero cis es 15 a 38 veces más tóxico que el isómero trans (12.22).

Dosis de 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2 y 2.5mL/Kg de peso de aceite esencial fue administrado por vía intraperitoneal obteniéndose una DL₅₀ de 0.93mL/Kg de peso (12.25).

3.4 *Tilia platyphyllos* (Tilo)

3.4.1 NOMBRE CIENTÍFICO:

Tilia platyphyllos

3.4.2 NOMBRES COMUNES :

Tilo

3.4.3 DESCRIPCION BOTÁNICA

Árbol de gran porte, hasta 33m de alto, tronco recto y grueso, deshojado en invierno. Hojas grandes 8- 14 cm de largo, cordadas con lados desiguales, aserradas, manojos de penachos de pelos blancos en la parte basal de las venas secundarias, al envés resalta una nervadura palmeada. Inflorescencia con 3 - 6

flores y una gran bráctea blanquecina, membranosa. Fruto en aquenino globoso, veloso, ovoide, cinco costillas longitudinales, al madurar es seco y no abre jamás (12.3, 12.24).

3.4.4 HABITAT

Nativa de bosques y bosquedillos cerrados o abiertos de toda Europa, se encuentra acompañado de hayas, arces, serbales y otras especies de árboles de sombra, en alturas entre 1000-1500 msnm. Cultivado en China, los Balcanes, Turquía y Europa para el mercado internacional (12.3).

3.4.5 RECOLECCION

La materia médica son las flores secas. Recolectar las flores inmediatamente después de florecer a mediados del verano (junio - julio) en tiempo seco y secar a la sombra sin exceder de 35°C en un lugar bien aireado (12.3, 12.11).

3.4.6 USOS MEDICINALES ATRIBUIDOS

La infusión de flores se usa para bajar la fiebre, aliviar escalofríos y tratar diversas afecciones gastrointestinales como diarrea, dispepsia, gastritis, indigestión náuseas; nerviosas como agotamiento o excitación nerviosa, apoplejía, cansancio, epilepsia, histeria, insomnio, neuralgia y vértigo; afecciones respiratorias como bronquitis y catarro; cefalea, reumatismo, ciática y algunos cánceres y tumores. La infusión de las hojas se usa con fines similares pero su potencia es menor (12.3, 12.24).

3.4.7 OTROS USOS Y PROPIEDADES:

En Europa suele plantarse en parques, jardines y arriates de las ciudades y poblados. La madera es utilizada para tallar con gran detalle. El néctar de las flores fragantes es melífero, esta miel es sumamente apreciada en medicina (12.3).

3.4.8 COMPOSICIÓN QUÍMICA

Un análisis realizado en HPLC de las flores de *Tilia platyphyllos* revela que la isoquercitrina + rutina y la astragalina fueron los componentes flavonoicos presentes en mayor cantidad, debido a la baja cantidad de estos compuestos en brácteas y hojas, estos compuestos pueden ser un indicador de la calidad de la materia vegetal (12.3, 12.27). Además contiene aceite volátil, mucílago (10%) taninos, azúcares, hesperidina, l-fitosterina, grasa, saponinas, ácidos orgánicos, glucósidos favónicos, tocoferol y otros (12.3). Las brácteas contienen

mayormente quercetina-3,7-dirhamnosido y quercitrina (12.27). Las hojas contienen linarina y glicósidos (tilicina) azúcar almidón lípidos, fitosterol ácidos resínicos, taninos, flobafeno y β -amirina, además se reportan grandes cantidades de quercetina-3,7-dirhamnosido y kampefol-3,7-diharmanosido (12.3, 12.27).

3.4.9 FARMACOGNOSIA

La materia médica son las flores secas que se acostumbra presentarlas con brácteas con fines de garantía de calidad y la corteza sin súber (12.3).

Los glicósidos flavónicos de las flores (derivados de quercetina y kampeferol) y el ácido p-cumárico le confieren propiedades ansiolítica, diurética y sudorífica; el aceite esencial actúa como sedante y espasmolítico (12.3, 12.22).

El aceite esencial contiene farnesol, bencil benzoato, docosano, eucosano, eugenol, geraniol, acetato de geranilo, hemeicosano, hentriacontano, heptacosano, hexacosano, hidroxicitronella, linalool, metil antranilato, nonadecano, tricontano y verdantol (12.3).

3.4.10 FARMACOLOGIA

Un estudio realizado en Francia demostró que los extractos acuosos de *Tilia platyphyllos* muestran una actividad espasmolítica, acompañado de un aumento de la amplitud de los movimientos intestinales (12.28).

Otros estudio farmacológicos demuestran que la influencia de flores tiene escasa actividad diurética en ratas aunque las propiedades diaforéticas y sedativas han sido preconizadas desde la Edad Media (12.3).

La especie oficial de Tilo en Europa es *Tilia eruropeae*, acerca de esta especie se encontró una investigación donde se estudio las interacciones del extracto acuoso de *T. eruropeae* con los receptores GABA_A en cerebros de rata, encontrándose que el extracto acuoso de la inflorescencia de la especie dispara el ligando de [H³] muscimol en las membranas sinápticas, con un valor de IC₅₀ de 2.7 ± 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, pero únicamente inhibe las ataduras de [H³] flunitrazepam a las más altas concentraciones probadas (10mg/mL). Además, el extracto estimula la salida de Cl⁻ de los sinaptoneurosomas, este efecto se inhibe por picrotoxina, un bloqueador de los canales de Cl⁻ asociados a receptores GABA_A. Este resultado lleva a suponer que los extractos de tilo tienen afinidad

competitiva por los ligandos de los receptores GABA_A. En conclusión, los investigadores indican que para clarificar el mecanismo de acción de los extractos acuosos de *Tilia europaeae* como ansiolíticos/sedantes, se necesitan más estudios (12.29).

3.4.11 EFECTOS ADVERSOS Y/O TOXICOS

Se ha dicho que el uso de hojas viejas puede inducir una intoxicación narcótica, pero este extremo no ha sido confirmado científicamente, el uso prolongado y excesivo puede producir daño cardíaco y está contraindicado su uso en pacientes cardíacos (12.3).

3.5 *Valeriana prionophylla* (Valeriana)

3.5.1 NOMBRE CIENTÍFICO:

Valeriana prionophylla

3.5.2 NOMBRES COMUNES:

Valeriana

3.5.3 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Hierba perenne, vivaz, rizoma pequeño productor de estolones subterráneos de los que salen múltiples raíces, 1-2cm de grueso; tallo hueco, acanalado. 70-170cm de alto. Hojas imparipinadas, segmentos dentado-lanceolados, márgenes dentados. Tallo florar que surge al 2 o 3 año, redondo, estriado, hasta 1.5m de alto. Flores en umbelas, pequeñas, tubulares, irregulares, blancas o rosadas. Frutos en aquenio coronado de un vilano plumosos (12.3).

3.5.4 HABITAT

Nativa de Centro América es cultivada en Costa Rica, Guatemala y otros países de Centro América se encuentra en lugares húmedos y umbrosos, silvestre o cultivada en clima templado o de montaña, en bosques hasta 2100msnm (12.3, 12.10).

3.5.5 RECOLECCIÓN

La materia médica son los rizomas y la raíz. Se recolecta a los dos años, desenterrando los rizomas en otoño (septiembre-octubre), se limpia completamente las raíces, se seca lentamente a la sombra (40 a 50°C) (12.3, 12.11).

3.5.6 USOS MEDICINALES ATRIBUIDOS

Los extractos de varias especies de valeriana son usados en medicina tradicional en muchas partes del mundo donde son endémicas. Los usos tradicionales más comunes son: tranquilizante y sedante (12.3, 12.30, 12.31, 12.32) , aunque también es utilizado como sedante gastrointestinal, desodorante y para el tratamiento de desordenes urinarios (12.30, 12.31, 12.32). También es utilizada en Estados Unidos para el estrés emocional, dolores de músculo, cólicos menstruales e intestinales, espasmo bronquial, tos ligera, cefalea y para el insomnio (12.32).

3.5.7 OTROS USOS Y PROPIEDADES:

En algunos pueblos se comen las hojas crudas en ensalada o sazonan carnes y sopas; el aceite esencial o extracto se usa en cerveza, licores y repostería. Se siembra como planta ornamental, aromática y cosmética (12.3).

3.5.8 COMPOSICIÓN QUÍMICA

Valerina prionopylla contiene en rizomas, bajas cantidades de acevaltrato, didrovaltato Didrovaltato hidroxí- isovalerico, isovaltrato y en mayor cantidad, valtrato y homovaltrato (12.33). Para otras especies y para el género se han centrado las investigaciones en los dos componentes mayoritarios, sesquiterpenos de los aceites esenciales e iridoides (12.34). Describiéndose para el primer grupo: acetato de bornilo, valeranona, valeranal, isovalerato de egenil, isovalertao de eugenilo, alcohol parchouli, valerianol borneol, camfeno, leedlo, ácido isovalérico que proporciona el olor característico a la valeriana, terpinoleno; entre los iridoides se describen valepotriatos, didrovaltratos e isovaltratos, además de algunos alcaloides como actinidina, valerianina valerina y catinina (12.3).

3.5.9 FARMACOGNOSIA

La materia médica es el rizoma y la raíz de la planta. No existen estudios para *Valerina prionophylla* que reporten cual de sus componentes es al que se le atribuye la actividad, pero para otras especies se ha atribuido la acción sedante a varios componentes, en principio se le atribuyó al aceite esencial pero la poca correlación entre el contenido de aceite y la actividad sedante condujo a algunos investigadores a atribuírsela a los iridoides; los cuales son un grupo grande de compuestos conocido como valepotriatos, incluyéndose algunos de sus

productos de degradación (12.3, 12.31, 12.35). La *Valeriana officinalis* es la variedad oficial internacionalmente.

3.5.10 FARMACOLOGIA

No se reporta en la literatura consultada ensayos farmacológicos para la especie *Valeriana prionophylla*, pero si para otras especies en donde se detectó la actividad sedativa de los extractos de valeriana, mostrando un decremento en los movimientos espontáneos del ratón (12.35).

Los efectos hipnóticos de *V. officinalis* fueron evaluados ya en varios estudios, en sujetos de experimentación y en pacientes con disturbios de sueño, especialmente personas que duermen poco o con insomnio. Muchos de estos estudios emplearon medidas subjetivas para demostrar los efectos hipnóticos de la planta (12.36).

Un estudio randomizado acerca de los estudios clínicos sobre valeriana, concluye que la evidencia obtenida para estudios doble ciego del efecto sobre el sueño de los extractos de la planta son prometedores pero no completamente conclusivos, debido a que los resultados de varias investigaciones reportan un agudo y acumulativo efecto de la valeriana sobre el sueño pero no todos los estudios reportan lo mismo. Estas discrepancias pueden ser resultado de la inconsistencia entre los diseños experimentales, es por ello que se recomienda realizar estudios estrictos acerca de la eficacia de la valeriana en el tratamiento para el insomnio. Se cita en este artículo que a la misma conclusión llegaron los investigadores de la Farmacopea de los Estados Unidos en 1998 (12.36).

3.5.11 EFECTOS ADVERSOS Y/O TOXICOS

En algunas personas puede producir inquietud durante el sueño; su excesivo uso puede crear dependencia (12.3).

Citotoxicidad y mutagenicidad en animales han sido reportados como resultado de varios estudios. Se ha reportado como segura en la monografía ESCOP y ha sido reconocida como un ingrediente seguro en las comidas en los Estados Unidos (12.31, 12.38).

10. CONCLUSIONES

- 10.1 La infusión de pericarpio de *Citrus aurantium* (Naranja Agria) posee acción ligeramente sedante a dosis de 1000mg/Kg, dando positivos el test de la Placa Agujereada y el Test de la Chimenea.
- 10.2 La infusión de hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión) no poseen acción sedante e hipnótica a las dosis de 750mg/Kg y 1000mg/Kg, ya que todos los test evaluados resultaron negativos.
- 10.3 La infusión de fruto de *Pimpinella anisum* (anís) no poseen acción sedante e hipnótica a las dosis de 750mg/Kg y 1000mg/Kg, dando positivo únicamente el test de la Chimenea a la dosis más baja evaluada.
- 10.4 La infusión de flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) poseen acción ligeramente hipnótica a dosis de 750mg/Kg dando positivo el test de Potenciación del Sueño.
- 10.5 La infusión de rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana) posee acción ligeramente sedante a dosis de 1000mg/Kg, dando positivos el test de la Placa agujereada y el test de la Chimenea.
- 10.6 La acción del elixir de un combinado de plantas medicinales que contiene pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria), hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana) es diferente a la combinación de plantas en elixir experimental ya que la primera presenta una actividad ligeramente sedante y la segunda una actividad ligeramente hipnótica.
- 10.7 El elixir de un combinado de plantas medicinales que contiene pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria), hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana) carece de efectos tóxicos a dosis menores de 1200mg/Kg de peso.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El preparado fitoterapéutico en estudio contiene un combinado de plantas medicinales, de las cuales, cuatro no evidencian bibliográficamente ninguna evaluación farmacológica en Guatemala para la actividad sedante e hipnótica, por lo que en la primera fase de la experimentación se realizó dicha evaluación; además fue importante para este estudio validar las plantas con las que posteriormente se hizo el elixir experimental para evaluar comparativamente la actividad del producto fitoterapéutico.

En la segunda fase de la experimentación se evaluó comparativamente el elixir comercial con el elixir experimental, también se hizo necesario evaluar el vehículo del elixir ya que está compuesto por etanol en concentración de 35%; y debido a que este alcohol es un depresor del Sistema Nervioso Central, puede contribuir a que el elixir fitoterapéutico manifieste cierta actividad sedante e hipnótica y esta no corresponda a los principios activos de las plantas.

La prueba de la placa agujereada evalúa el nivel de curiosidad y la reacción exploratoria del ratón. Se utilizó para el análisis estadístico la prueba de Kruskal-Wallis. De las infusiones evaluadas presentaron diferencias significativas estadísticamente: la infusión de pericarpio de *Citrus aurantium* (Naranja Agria) a dosis de 1000mg/Kg ($p=0.0099$); la infusión de flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (Tilo) a dosis de 750mg/Kg ($p=0.0017$) y la infusión de rizomas de *Valeriana prionophylla* (Valeriana) a dosis de 1000mg/Kg ($p=0.0099$), como se observa en los resultados (ver Gráficas No. 1, 4 y 5)

En la revisión bibliográfica se encontró un estudio realizado en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, donde se evaluó la actividad hipnótico-sedante de *Passiflora edulis*, en este estudio se indica que la infusión de la planta da positivo el test de la placa agujereada (12.25), pero el investigador únicamente utilizó estadística descriptiva para analizar los resultados, de esta manera a dosis de 750mg/Kg la curiosidad se disminuye un 16.7% y a dosis de 1000mg/Kg, la curiosidad se disminuye un 47.5%, pero no se puede determinar si es significativo estadísticamente.

En el caso del elixir fitoterapéutico, mostró diferencias significativas el elixir comercial a dosis de 100mg/Kg ($p=0.0193$) y 200mg/Kg ($p=0.0188$) (ver Gráficas No. 21 y 22), el vehículo del elixir no muestra diferencias significativas estadísticamente al compararlo con el control por lo que la influencia que tienen en la disminución de la curiosidad de los ratones que se les administró el elixir comercial no es estadísticamente relevante; al hacer el análisis descriptivo de los datos se nota que la influencia del vehículo es menor a dosis de 200mg/Kg (9%) que a 100mg/Kg (19%) esto debido a que la dosis de 200mg/Kg a pesar de contener más etanol, también contiene más principios activos de la combinación de plantas, que son los que actúan para disminuir la curiosidad y la capacidad exploratoria del ratón.

Como se citó en la metodología el test del Rota Rod evalúa los reflejos de equilibrio y coordinación de los ratones. Para el análisis de este test se empleó un análisis de varianza de una vía y al existir diferencias significativas, se utilizó la Prueba de Dunnet. La infusión que mostró diferencias significativas al compararla con el control fue la de *Tilia platyphyllos* (Tilo) a dosis de 1000mg/Kg ($p<0.0001$), mostrando actividad durante aproximadamente 60 minutos, luego de este tiempo la actividad empieza a disminuir, como se observa en la Gráfica No. 9. Las demás infusiones no mostraron actividad a las dosis evaluadas ($p>0.05$).

En cuanto al elixir fitoterapéutico, ninguna de las dosis evaluadas mostró actividad, observándose un comportamiento similar en el control, el elixir comercial, el elixir experimental y el vehículo del elixir (ver Gráficas No. 24, 25 y 26) ($p>0.05$).

El test de la Chimenea evalúa las alteraciones en las funciones del equilibrio y el tono muscular. Para el análisis de este test se empleó un análisis de varianza de una vía y posteriormente la prueba de Dunnet, utilizando el área bajo la curva del tiempo de subida versus el tiempo transcurrido después de la administración. Los tratamientos que mostraron actividad significativa estadísticamente al compararla con el control son: la infusión de pericarpio de *Citrus aurantium* (Naranja Agria) a dosis de 750mg/Kg y 1000mg/Kg ($p<0.00001$), esta segunda teniendo su pico máximo a los 60 minutos de

administrada la infusión (ver Gráfico No. 11), la infusión de fruto de *Pimpinella anisum* (Anís) a dosis de 750mg/Kg ($p < 0.00001$), empezando a mostrar actividad transcurridos 30 minutos después de la administración (ver Gráfica No. 13) y la infusión de rizomas de *Valeriana prionophylla* a dosis de 1000mg/Kg ($p = 0.0002$), mostrando un pico máximo a los 60 minutos de la administración a partir del cual la actividad empieza a disminuir.

Al evaluar el elixir fitoterapéutico se observó actividad a dosis de 200mg/Kg para el elixir comercial ($p = 0.0011$) (ver Gráfica No. 27) y a 300mg/Kg para el elixir experimental ($p = 0.0011$) (ver Gráfica No. 28) al compararlos con el control; el vehículo del elixir no mostró diferencias significativas, siguiendo un comportamiento similar al del control a dosis de 100mg/Kg y 200mg/Kg, sin embargo a dosis de 300mg/Kg (ver gráfica No. 28) se empezó a notar cierta actividad aunque no es significativa estadísticamente, influyendo en los resultados observados en el elixir experimental a dosis de 300mg/Kg.

El test de Potenciación del Sueño permite medir la influencia de las infusiones sobre la duración del sueño inducido por un hipnótico, que en este caso es pentobarbital. Para el análisis estadístico de este test se utilizó al igual que en los test de Rota Rod y Chimenea, un análisis de varianza de una vía y al existir diferencias significativas se practicó la prueba de Dunnett, evidenciando que la infusión de *Tilia platyphyllos* a dosis de 750mg/Kg presentó diferencias significativas al compararla con el control ($p < 0.00001$). En cuanto al Elixir Fitoterapéutico ninguna de las dosis evaluadas mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto al control ($p > 0.05$), esto debido a que existe una variabilidad de los datos relativamente alta (ver Anexo 13.2). Al realizar un análisis descriptivo de los datos se observó que el elixir experimental a dosis de 200mg/Kg y 300mg/Kg aumenta el tiempo de sueño de los ratones en un 40.1% y 55.13%, por lo que se repitió la experimentación para el elixir experimental a dosis de 300mg/Kg, aumentando el número de muestras, se obtuvo entonces una diferencia significativa estadísticamente ($p = 0.0104$), observándose un aumento del sueño del 75.1%; sin embargo cuando se compara con el vehículo del elixir se observa que estas diferencias varían ya que el tiempo de sueño se aumenta en un 50.05%, evidenciando claramente la

influencia del vehículo (etanol + glicerina) en la potenciación del sueño inducido por pentobarbital en ratones.

Por lo que se observó en los resultados de las plantas estudiadas, la infusión de *Citrus aurantium* (Naranja Agria) a dosis de 1000mg/Kg es ligeramente sedante, dando positivos los test de placa agujereada y chimenea, al igual que la infusión de *Valeriana prionophylla* (Valeriana) a la misma dosis. La infusión de flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (Tilo) resultó ser ligeramente hipnótica a dosis de 750mg/kg dando positivo el test de Potenciación del Sueño y a dosis de 1000mg/Kg resultó positivo el test de Rota Rod, lo cual nos indica que a dosis mayores esta infusión causa trastornos del equilibrio en ratones. Aunque la literatura consultada reporta resultados que indican que *Citrus aurantium* (Naranja Agria), es sedante y ligeramente hipnótica, esta actividad esta asociada a componentes específicos de la planta (12.11, 12.12) al igual que en el caso de *Pimpinella anisum* (Anís) y algunas especies del género *Valeriana*, por lo que se hace necesario acompañar del estudio farmacológico, un tamizaje fitoquímico para comprobar la presencia de los principios activos de las plantas, en la materia médica utilizada para la experimentación, así como cuantificar los mismos.

El elixir comercial presenta una actividad ligeramente sedante a dosis de 200mg/Kg, dando positivos los test de Placa Agujereada y Chimenea y el elixir experimental exhibe una actividad ligeramente hipnótica, dando positivo el test de Potenciación del Sueño a dosis de 300mg/Kg, por lo tanto la hipótesis se comprueba en cuanto que la actividad sedante e hipnótica es diferente en el elixir comercial ya que presenta ligera actividad sedante y el elixir experimental presenta ligera actividad hipnótica. De lo anterior se puede deducir que no existe reproducibilidad en los resultados, por lo que se hará necesario evaluar diferentes lotes del producto para verificar que se de el mismo resultado en todos los lotes. En el caso de los productos fitoterapéuticos existen varios factores que pueden influir para no exista reproducibilidad en los resultados, tales como: la identificación de la planta, el tiempo de colecta de la planta, el proceso de manufactura, el almacenamiento de producto terminado y otros, por

lo que se hace necesario llevar un estricto control de calidad con el fin de minimizar los errores que puedan introducir los factores antes mencionados.

Cabe destacar del estudio realizado, la influencia que tienen el vehículo del elixir (etanol+glicerina) para que las pruebas sean positivas, aunque esta no sea significativa estadísticamente.

Se administró por vía oral a ratones machos albinos, el elixir fitoterapéutico en dosis de 400mg/Kg, 600mg/Kg, 800mg/Kg, 1000mg/Kg y 1200mg/Kg de peso corporal. No se reportó mortalidad de ningún ratón durante los 8 días de observación (ver Tabla No. 2), con ello se demuestra que el elixir analizado carecen de efectos tóxicos a una dosis menor o igual a 1200mg/Kg de peso en ratones albinos.

6. HIPÓTESIS

La acción sedante e hipnótica es diferente en un elixir fitoterapéutico que contiene una combinación de pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria), hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana) que la combinación de las plantas originales en elixir experimental.

La combinación en elixir de una combinación de hojas de *Citrus aurantium* (naranja agria), hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), fruto de *Pimpinella anisum* (anís), flor con bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) y rizomas de *Valeriana prionophylla* (valeriana) no es tóxica en ratones.