



FIGURA 1. *Galphimia glauca*.
Foto: J. Tortoriello.

PLO4 Aplicación clínica de un ansiolítico obtenido de *Galphimia glauca*

Jaime Tortoriello, Armando Herrera-Arellano, Maribel L. Herrera-Ruiz, Gabriela Rojas-Bribiesca, Alejandro Zamilpa, Manases González-Cortázar.

Centro de Investigación Biomédica del Sur, Instituto Mexicano del Seguro Social, Xochitepec, Morelos, México

Resumen

Una infusión preparada con las partes aéreas de *Galphimia glauca* ha sido utilizada ampliamente en la medicina tradicional mexicana como un remedio útil para el tratamiento de la hiperexcitabilidad nerviosa. Se demostró el efecto ansiolítico producido por el extracto metanólico de esta planta en diferentes modelos neurofarmacológicos. El efecto fue atribuido al nor-seco, triterpeno que fue denominado galphimina B (GB). Se trata de un compuesto activo con un mecanismo de acción innovador. Con esta base se desarrolló un fitomedicamento estandarizado en su contenido de GB a partir del extracto acuoso de *G. glauca*.

Se comparó la eficacia, seguridad y tolerabilidad terapéutica del nuevo fitomedicamento con lorazepam en un estudio aleatorizado y doble ciego en pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada. El nuevo fitomedicamento mostró, desde la primera semana de administración, un importante efecto ansiolítico, muy similar al producido por uno de los más potentes ansiolíticos (lorazepam). Sin embargo, con relación a los efectos colaterales, el producto que contenía el extracto de *G. glauca* evidenció una considerable mayor tolerabilidad que el lorazepam.

Palabras clave: *Galphimia glauca*, ansiolítico, fitomedicamento, tranquilizante natural.

Abstract

An infusion prepared with the aerial parts from *Galphimia glauca* has been widely used in Mexican traditional medicine as a remedy for nervous excitement. The anxiolytic activity of a methanolic extract from this plant has been demonstrated by neuropharmacological tests. This effect was attributed to the nor-seco triterpene named galphimine B (GB), an active principle with an innovating action mechanism. With this basis, it was developed a standardized (on GB content) phytopharmaceutical from the aqueous extract of *G. glauca*.

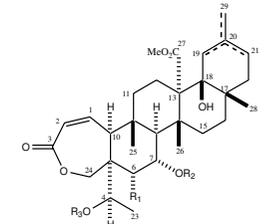
The therapeutic effectiveness, security and tolerability of the new phytopharmaceutical were compared with lorazepam on patients with Generalized Anxiety Disorder (GAD). Phytopharmaceutical showed, since the first week of treatment, important anxiolytic effectiveness, very similar to that produced with lorazepam. Nevertheless, with relation to side effects the *G. glauca* product evidenced a considerable higher tolerability.

Keywords: *Galphimia glauca*, anxiolytic, phyto-drug, natural tranquilizer.

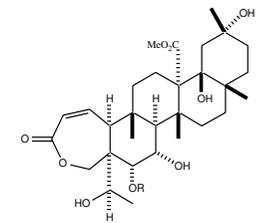
De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud Mental, realizada con el patrocinio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) la prevalencia de ansiedad entre los mexicanos es del 28,6 %. Los trastornos psiquiátricos son un problema de salud pública por su magnitud y trascendencia en la población afectada y, según la OMS, constituyen la cuarta causa de incapacidad en el mundo. La ansiedad afecta a una octava parte de la población mundial, por lo que se ha convertido en una de las áreas de mayor interés en la investigación para la salud. Las benzodiazepinas son aún los medicamentos mas frecuentemente utilizados para el tratamiento de trastornos de ansiedad generalizada, a pesar de sus ampliamente conocidos efectos adversos. El desarrollo de nuevos medicamentos ansiolíticos es, por lo tanto, una necesidad apremiante.

Galphimia glauca (especie vegetal conocida popularmente como calderona amarilla) es un arbusto con atractivas inflorescencias amarillas que ha sido utilizado durante muchos años en la medicina tradicional mexicana como “sedante o tranquilizante nervioso” (1). Con base al conocimiento médico popular, nuestro grupo inició en el año 1992 el estudio de esta especie vegetal. El primer objetivo fue demostrar que el extracto obtenido de las partes aéreas de *G. glauca* ejerce efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC); diferentes extractos preparados por maceración en disolventes orgánicos fueron evaluados en cinco modelos neurofarmacológicos (in vivo e in vitro). Los resultados en conjunto mostraron que el extracto metanólico de *G. glauca* posee efectos depresores del SNC (2). Posteriormente, se realizó un estudio biodirigido que estuvo orientado al aislamiento e identificación de los principios activos. Se logró el aislamiento de una nueva molécula que resultó ser un triterpeno y que se denominó como galphimina-B (G-B) (3). Esta nueva molécula fue entonces sometida a modelos farmacológicos con el fin de caracterizar su efecto depresor del SNC (4), los cuales, demostraron que el efecto producido por G-B no se manifiesta en procesos motores generalizados, sino, en efectos depresores de actividades motoras encaminadas a un objetivo o una meta, apoyando la idea de una acción depresora específica sobre el SNC, particularmente sobre aquellas regiones que regulan conductas motivacionales. Por lo anterior, se analizó el efecto farmacológico de G-B en modelos de electrofisiología, utilizando registros unitarios neuronales intracelulares y extracelulares en animales íntegros y en rebanadas de cerebro de rata. Se demostró que la G-B posee efectos que modifican la frecuencia de descarga en neuronas del área ventral tegmental (AVT) (5). Los efectos fueron específicos, ya que la G-B fue capaz de inhibir selectivamente la descarga de neuronas dopaminérgicas del AVT.

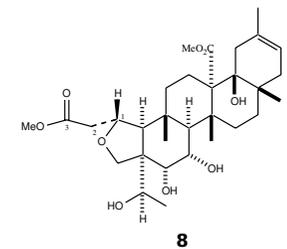
Con base en lo anterior, se evaluó la interacción del nuevo triterpeno con el sistema GABAérgico, demostrándose, que a diferencia de las benzodiazepinas, los efectos inhibitorios de G-B sobre las neuronas del AVT no se encuentran relacionados con GABA (6). Mientras tanto, fueron aislados e identificados otros compuestos presentes en el extracto activo y que corresponden también al grupo de los triterpenos, por lo que fueron también denominados galphiminas (algunos de ellos identificados por otros autores). Mediante el fraccionamiento biodirigido del extracto de *G. glauca* se aislaron 5 nor-seco, triterpenos activos, las galphiminas G-E(2), G-B(1), G-A(3), G-J(6) y



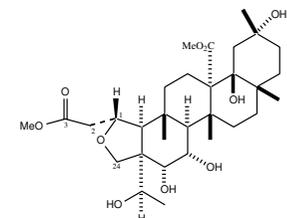
	R ₁	R ₂	R ₃
1 Δ ²⁰	H	H	H
3 Δ ²⁰	OAc	H	H
4 Δ ²⁰⁽²⁹⁾	OAc	H	H
5 Δ ²⁰	OH	H	H
6 Δ ²⁰⁽²⁹⁾	H	H	H
7 Δ ¹⁹	H	H	H
13 Δ ²⁰		OAc	Ac
14 Δ ²⁰		OMe	H



2 R = Ac
9 R = H



8



10

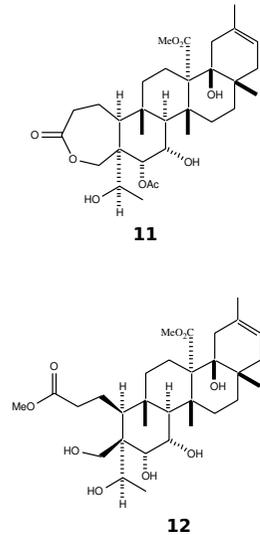


FIGURA 2 (Página anterior y esta). Representaciones esquemáticas de las estructuras químicas de las galphiminas.



FIGURA 3. *Galphimia glauca*. Foto: J. Tortoriello.

G-F(7). La evaluación farmacológica demostró que G-B, G-A y G-F son las más activas, aunque G-A y G-F se encuentran en proporción minoritaria en la planta (7).

Además de lo anterior, mediante procedimientos de transformación química se obtuvieron 6 derivados de G-E, todos fueron evaluados y presentaron actividad biológica comparable con G-B. Se realizó entonces un estudio que evaluó la relación estructura-actividad biológica, y se demostró que la actividad farmacológica se debe a la presencia de los hidroxilos en el anillo B (7).

Se implementó además, por la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución, un sistema para la cuantificación de galphiminas en extractos íntegros de *G. glauca*, lo que nos permite medir de una manera rápida y sencilla la concentración de compuestos activos y de esta manera trabajar con extractos estandarizados. Los extractos estandarizados han sido preparados a partir de planta obtenida en cultivos de *G. glauca* micropropagada. A través de técnicas de biotecnología se desarrolló una metodología para la micropropagación de la especie vegetal, lo que nos permitió establecer cultivos controlados de *G. glauca* (8). Con el material obtenido de la planta cultivada se prepararon extractos que fueron estandarizados en su contenido de G-B, G-A y G-E y que fueron sometidos a pruebas de toxicología preclínica y a modelos conductuales in vivo para evaluar efectos ansiolíticos y antidepressivos. Después de administrar diariamente, durante 28 días (2,5 g/kg. V.O.), tres diferentes extractos estandarizados de *G. glauca* en ratones, no se observó ninguna muerte, mientras que el análisis histopatológico de los diferentes órganos no mostró ninguna alteración; únicamente los parámetros de comportamiento que se evaluaron mostraron una ligera disminución de la actividad espontánea. También se administró el extracto durante 56 días (2,5 g/kg, v.o.) en ratones y no evidenció cambios en los parámetros bioquímicos que evalúan la función hepática. Además, en pruebas realizadas in vitro no se encontraron efectos citotóxicos ni de genotoxicidad (9). La evaluación del extracto estandarizado de *G. glauca* en modelos conductuales que evalúan el efecto ansiolítico demostraron que el extracto estandarizado logró incrementar significativamente el número de cruces, y el tiempo que los ratones permanecen en los brazos abiertos del laberinto elevado en forma de cruz, así como también, el tiempo que permanece en el lado claro de la prueba de claro oscuro, evidenciando un claro efecto ansiolítico (10). Los efectos ansiolíticos ejercidos por el extracto estandarizado de *G. glauca*, también fueron demostrados en los compuestos aislados, galphimina B y galphimina A (11). Con base a los resultados obtenidos, fue posible diseñar un nuevo fitomedicamento prototipo elaborado a partir de un extracto estandarizado de *G. glauca* en una presentación en cápsulas de gelatina dura. El procedimiento de producción fue escalado a un nivel de planta piloto. Con el fin de elaborar una hoja de métodos de análisis para el control del fitomedicamento y con base a las normas oficiales mexicanas NOM-059-SSA1-199311 y NOM-073-SSA1-1993,12 se aplicaron diversas metodologías de análisis del producto terminado. Estos análisis fueron realizados conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

El fitomedicamento fue evaluado finalmente en clínica, en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con lorazepam en pacientes

con trastorno de ansiedad generalizada y con el fin de identificar su eficacia, seguridad y tolerabilidad terapéutica.

El estudio se realizó en pacientes ambulatorios que asisten al primer nivel de atención del IMSS. Participaron un total de 152 pacientes con diagnóstico clínico de trastorno de ansiedad generalizada y con una calificación igual o mayor a 18 en la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM). Los pacientes fueron asignados a un grupo de tratamiento con base a una tabla de números aleatorios. El tratamiento experimental consistió en cápsulas con extracto seco de *Galphimia glauca* (estandarizado en su contenido de G-B). Se les administraron dos cápsulas por día durante 30 días. El tratamiento control consistió en cápsulas con la misma apariencia que contenían Lorazepam 1mg. Se administraron con el mismo esquema de tratamiento.

Los criterios clínicos de selección fueron evaluados por medio de una ficha clínica, la evolución de la enfermedad se midió por medio de tres escalas: La escala de ansiedad de Hamilton, la escala de Impresión Clínica Global y la Escala de Evaluación Global del Paciente; la tolerabilidad por medio de un cuestionario denominado efectos colaterales farmacológicos y la seguridad terapéutica por medio de posibles alteraciones en los exámenes de laboratorio que evaluaron la función hepática y renal.

Los pacientes ingresaron al estudio con una calificación promedio en la escala de Hamilton de 29 puntos en el tratamiento experimental, y 28 puntos en el tratamiento control. Después de 4 semanas de tratamiento, esta calificación fue significativamente disminuida. Lo que demuestra que el tratamiento con el fitomedicamento desarrollado logró disminuir la ansiedad en los pacientes en una magnitud similar a la lograda por una de las benzodiazepinas mas prescritas por los médicos, el lorazepam.

Dirección de contacto

Jaime Tortoriello

Centro de Investigación Biomédica del Sur
Instituto Mexicano del Seguro Social
Argentina 1, Xochitepec, Morelos, México.
e-mail: jaime.tortoriello@imss.gob.mx

Referencias

- Estrada E. Jardín Botánico de Plantas Medicinales Maximino Martínez. Ed. Universidad Autónoma de Chapingo. Departamento de Fitotecnia, 1985. pp. 15.
- Tortoriello J, Lozoya X. Effect of *Galphimia glauca* methanolic extract on neuropharmacological tests. *Planta Med* 1992; 58: 234-236.
- Toscano RA, Ortega A, Maldonado E, Gaviño R, Lozoya X, Tortoriello J. Structure of Galphimine B, *Acta Cryst* 1993; C49: 774-776.
- Tortoriello J, Ortega A. Sedative effect of galphimine-B, a nor-seco-triterpenoid from *Galphimia glauca*. *Planta Med* 1993; 59: 398-400.
- Tortoriello J, Ortega A, Herrera-Ruiz M, Trujillo J, Reyes-Vázquez C. Galphimine-B modifies electrical activity of ventral tegmental area neurons in rats. *Planta Med* 1998; 64: 309-313.
- Prieto-Gómez B, Tortoriello J, Vázquez-Alvarez A, Reyes-Vázquez C. Galphimine B modulates synaptic transmission on dopaminergic ventral tegmental area neurons. *Planta Med* 2003; 69: 38-43.
- González-Cortazar M, Tortoriello J, Alvarez L. Nor-secofriedelanes as Sedatives, *Advances of Structure-Activity Relationships*. *Planta Med* 2005; 71: 711-716.
- Rojas G, Aranda E, Navarro VM, Zamilpa A, Tortoriello J. In vitro propagation of *Galphimia glauca*, and content of the sedative compound Galphimine B in wild and micropropagated plants. *Planta Med* 2005; 71: 1076-1078.
- Aguilar-Santamaría L, Ramírez G, Herrera-Arellano A, Zamilpa A, Jiménez JE, Alonso-Cortés D, Cortés-Gutiérrez EI, Ledesma N, Tortoriello J. Toxicological and cytotoxic evaluation of standardized extracts of *Galphimia glauca*. *J. Ethnopharmacol* (in press).
- Herrera-Ruiz M, Jiménez-Ferrer JE, De Lima TCM, Aviles-Montes D, Pérez-García D, González-Cortazar M, Tortoriello J. Anxiolytic and antidepressant-like activity of a standardized extract from *Galphimia glauca*. *Phytomedicine* 2006; 13: 23-28.
- Herrera-Ruiz M, González-Cortazar M, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, Alvarez L, Tortoriello J. Anxiolytic effect of natural galphimines from *Galphimia glauca* and their derivatives. *J Nat Prod* 2006; 69: 59-61.