

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

Las plantas medicinales como fuente de nuevas moléculas para el tratamiento de la enfermedad sagrada

Karina Galache · Friday, March 10th, 2023

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

La enfermedad sagrada

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) define a la epilepsia como “crisis o ataques recurrentes producidos por una descarga neuronal excesiva, súbita y desordenada de un grupo de neuronas”. Las convulsiones epilépticas son causadas por una actividad neuronal hiperexcitadora, donde se pierde el equilibrio normal entre la excitación y la inhibición (Figura 1). La excitabilidad neuronal se relaciona estrechamente con dos factores: el primero es *la capacidad de disparo eléctrico*, propiedad neuronal determinada, principalmente, por los canales iónicos activados por voltaje expresados en diferentes partes de la membrana neuronal (Na^+ , Ca^{2+} y K^+). Éstos controlan la activación eléctrica de la neurona y contribuyen a la generación de descargas convulsivas; el segundo consiste en *la transmisión sináptica excitadora o inhibitoria*; la liberación de neurotransmisores como el glutamato, desempeña un papel fundamental en el comportamiento de activación neuronal postsináptica. La transmisión sináptica inhibitoria se rige por la presencia del ácido γ -aminobutírico (GABA), el cual funciona para hiperpolarizar la célula (volverla más negativa) e inhibir el impulso nervioso (Wang & Chen, 2019).



Figura 1. Base bioquímica de la epilepsia. El exceso de glutamato produce una hiperexcitación provocando el aumento de impulsos nerviosos en el cerebro. El sistema inhibitorio regido por GABA se encuentra disminuido por lo que, no existe forma de detener la hiperexcitación, lo que ocasiona una serie de crisis convulsivas. Modificado de Gielen, 2010 y Brodie et al., 2016.

Para tratar la epilepsia, se ocupan los fármacos anticonvulsivantes, cuyo principal objetivo es disminuir la intensidad y frecuencia de las crisis convulsivas, característica principal de la enfermedad. A pesar de tener fármacos clínicamente eficaces, no están exentos de efectos secundarios como: teratogenicidad, toxicidad crónica, hepatotoxicidad, efectos sobre la cognición, entre otros. Además, hay un porcentaje de la población que no responde a estos medicamentos, por lo que es importante la búsqueda de nuevas estructuras o tratamientos para mejorar la vida de los pacientes, y qué mejor, para ello, que investigar en productos naturales derivados de las plantas.

Plantas con actividad anticonvulsivante

En varias culturas alrededor del mundo y en nuestro país, se han utilizado las plantas medicinales como tratamiento primario para una gran variedad de enfermedades, por lo que, en la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos, estas plantas tienen un papel importante, principalmente por sus metabolitos secundarios, algunos de los cuales cuentan con reportes de acciones anticonvulsivantes. Por ejemplo, el extracto etanólico de *Aegle marmelos*, *Alternanthera brasiliana* (L.), *Berberis integerrima*, *Crassula arborecens* (Mill) y el extracto metanólico de *Melissa parviflora*, *Euphorbia nivulia*, *Cocculus laurifolius*, *Zhumeria majdae*, *Valeriana edulis* y *Magnolia officinalis* (Figura 2). Algunos estudios realizan extracciones biodirigidas o emplean métodos de extracción más refinados, con la finalidad de elucidar los mecanismos de acción e identificar los metabolitos secundarios responsables de la actividad anticonvulsivante. Dos ejemplos de éstos son las fracciones hidroalcohólicas y clorofórmica de *Berberis integerrima*, y dos fracciones derivadas del extracto de diclorometano de semillas de *Cicer arietinum* (Hosseinzadeh *et al.*, 2013; Sardari *et al.*, 2015).



Figura 2. Plantas medicinales con estudios de extractos que muestran actividad anticonvulsivante. A) *Alternanthera brasiliana* (L.); B) *Berberis integerrima*; C) *Carissa edulis*; D) *Melanthera scandens*; E) *Pinus roxburghii*.



Tabla 1. Plantas con actividad anticonvulsivante.

Adaptado de López-Rosas *et al.*, 2021. PTZ: Pentilentetrazol. MES: Ataque máximo de electrochoque.

Metabolitos secundarios con actividad anticonvulsivante

La década pasada surgió una gran cantidad de evidencia que apoya el uso potencial de productos naturales para el desarrollo de nuevos fármacos, destacando los reportes de diversas plantas que contienen metabolitos secundarios con actividad anticonvulsivante (Tabla 2).



Tabla 2. Ejemplo de metabolitos secundarios con actividad anticonvulsivante.

Flavonoides

Se trata de compuestos polifenólicos con amplia distribución en las plantas. Estos compuestos y sus gliconas (azúcares) son eficaces para el control de las crisis convulsivas en modelos animales. Los flavonoides modulan alostéricamente (modifican estructuralmente) los receptores GABA_A uniéndose en el sitio de las benzodiazepinas (Jäger & Saaby, 2011).

Alcaloides

Las semillas de *Cicer arietium* contienen alcaloides estructuralmente similares al fármaco anticonvulsivante ácido valproico. De los frutos del género *Piper* perteneciente a la familia de las *Piperaceae* se extrae el alcaloide piperina para el cual, se han propuesto diversos mecanismos de acción que explican su efecto anticonvulsivante y que incluyen la modulación de los canales de calcio, inhibición de los canales de sodio y aumento de los niveles basales de GABA en el cerebro. La nantenina está presente en diversas especies vegetales y actúa como un agonista no competitivo de los receptores NMDA, en tanto que el alcaloide montanina tiene un posible efecto en la modulación de receptores GABA_A. Los alcaloides de la especie *Erythrina* validan su uso tradicional como anticonvulsivante (Jahani *et al.*, 2019; da Silva *et al.*, 2006; Ribeiro & Leite, 2003).

Saponinas

Un ejemplo de estos metabolitos se encuentra en la fracción rica en saponinas obtenida del extracto metanólico de corteza de la planta *Ficus platyphylla*, el cual, es utilizado en la medicina tradicional nigeriana para el tratamiento de la epilepsia (Chindo *et al.*, 2009).

Cumarinas

Estas moléculas están formadas con un anillo aromático de benceno fusionado con anillos de γ -pirona. La esculetina (6,7-dihidroxicumarina) ejerce un efecto anticonvulsivo mediado probablemente por el sistema GABAérgico (Zhu *et al.*, 2015).

Terpenoides

La mayoría de estos son monoterpenos (10 carbonos). El citrionelol, es un compuesto que existe en el aceite esencial de una gran variedad de plantas aromáticas; este tipo de monoterpeno, tiene efecto protector contra las convulsiones inducidas por pentilentetrazol (PTZ), Picrotoxina (PTX) y electrochoques (MES) (Zhu *et al.*, 2015).

Canabinoides

Por último, uno de los objetivos de la búsqueda de nuevos fármacos antiepilépticos, es la identificación de compuestos de origen natural, que pudiesen pertenecer a nuevas clases estructurales, quizás eficaces en el tratamiento de las crisis convulsivas (Sardari *et al.*, 2015). Como ejemplo, tenemos el medicamento Epidiolex® que se usa para tratar la enfermedad de Dravet y el síndrome de Lennox–Gastaut. La medicación fue aprobada por la FDA y contiene un 99% de Cannabidiol (CBD) y menos de 0.1% de Tetrahidrocanabidiol (THC), puesto que se

consideró que el metabolito responsable de la actividad farmacológica es el CBD y no el THC; éste último produce efectos secundarios graves y es el causante de los efectos estupefacientes (de Carvalho Reis *et al.*, 2020).

Conclusión

Como puede apreciarse, la herbolaria, además de su contexto cultural en muchas civilizaciones, pasa de un pensamiento mágico a uno científico. Debido a los costos o accesibilidad a los medicamentos en algunos lugares, la herbolaria sigue siendo un tratamiento primario para mitigar dolencias de leves a moderadas, mediante la aplicación de preparados tradicionales (infusiones, elixires, ungüentos, etc.). Las plantas medicinales cuentan con gran cantidad de compuestos que, a pesar de tener una variedad de efectos biológicos, no están exentos de presentar efectos secundarios, por lo que es importante realizar pruebas toxicológicas para validar la seguridad, tomando en cuenta que su carácter natural no es sinónimo de inofensivo o inútil y deben utilizarse bajo supervisión médica y siempre basarse en reportes científicos.

Por último, las plantas medicinales son aparentemente una fuente inagotable de nuevas estructuras para el tratamiento de diversas enfermedades, destacando su posible uso como solución o coadyuvante ante las crisis convulsivas, impactando directamente en el desarrollo de nuevos fármacos, para mejorar la calidad de vida de los pacientes con epilepsia.

Bibliografía

Brodie, M. J., Besag, F., Ettinger, A. B., Mula, M., Gobbi, G., Comai, S., Aldenkamp, A. P., & Steinhoff, B. J. (2016). Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: An evidence-based review. *Pharmacological Reviews*, 68(3), 563–602. <https://doi.org/10.1124/pr.115.012021>

Chindo, B. A., Anuka, J. A., McNeil, L., Yaro, A. H., Adamu, S. S., Amos, S., ... & Gamaniel, K. S. (2009). Anticonvulsant properties of saponins from *Ficus platyphylla* stem bark. *Brain Research Bulletin*, 78(6), 276-282.

da Silva, A.F.S. et al. (2006) 'Anxiolytic-, antidepressant- and anticonvulsant-like effects of the alkaloid montanine isolated from *Hippeastrum vittatum*', *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85(1), pp. 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.07.027>.

de Carvalho Reis, R., Almeida, K. J., da Silva Lopes, L., de Melo Mendes, C. M., & Bor-Seng-Shu, E. (2020). Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, 102, 106635.

Gielen, M. (2010). Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate-Des proteines responsables de la transmission synaptique excitatrice. *Médecine/sciences*, 26(1), 65-72. <https://doi.org/10.1051/medsci/201026165>

Hosseinzadeh, H., Ramezani, M., Shafaei, H., & Taghiabadi, E. (2013). Anticonvulsant effect of *Berberis integerrima* L. root extracts in mice. *Journal of acupuncture and meridian studies*, 6(1),

12-17.

Jäger, A. K., & Saaby, L. (2011). Flavonoids and the CNS. *Molecules*, 16(2), 1471-1485.

Jahani, R., Mojab, F., Mahboubi, A., Nasiri, A., Tahamtani, A., & Faizi, M. (2019). An in-vivo study on anticonvulsant, anxiolytic, and sedative-hypnotic effects of the polyphenol-rich *Thymus Kotschyianus* extract; evidence for the involvement of GABA_A receptors. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 18(3), 1456.

López-Rosas, C. A., Olgúin-guerrero, M. C., Ramos-Morales, F.R. y Saavedra-Vélez, M. V. (2021). Plants with anticonvulsant potential. *PharmacologyOnline*. 3, 80-98.

Ribeiro, R.A. and Leite, J.R. (2003) 'Nantenine alkaloid presents anticonvulsant effect on two classical animal models', *Phytomedicine*, 10(6-7), pp. 563-568. <https://doi.org/10.1078/094471103322331557>.

Sardari, S., Amiri, M., Rahimi, H., Kamalinejad, M., Narenjkar, J., & Sayyah, M. (2015). Anticonvulsant effect of *Cicer arietinum* seed in animal models of epilepsy: Introduction of an active molecule with novel chemical structure. *Iranian Biomedical Journal*, 19(1), 45.

Wang, Y., & Chen, Z. (2019). An update for epilepsy research and antiepileptic drug development: Toward precise circuit therapy. *Pharmacology and Therapeutics*, 201, 77-93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.010>

Zhu, H. L., Wan, J. B., Wang, Y. T., Li, B. C., Xiang, C., He, J., & Li, P. (2014). Medicinal compounds with antiepileptic/anticonvulsant activities. *Epilepsia*, 55(1), 3-16.

Foto de portada: Ficus platyphylla Delile de Scamperdale

This entry was posted on Friday, March 10th, 2023 at 9:29 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.