

Annona purpurea Moc. & Sessé ex Dunal y su actividad ansiolítica

Rejón-Orantes, José del Carmen¹,
González-Esquinca, Alma Rosa²,
Roldan Roldan, Gabriel³, Pérez de la Mora, Miguel⁴

¹Laboratorio Experimental de Farmacobiología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chiapas

²Laboratorio de Fisiología y Química Vegetal
Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas

³Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

⁴Departamento de Biofísica, Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

Resumen

Las plantas del género *Annona* se emplean como recursos herbolarios por diversas culturas. En México, la *Annona purpurea* se emplea con fines curativos; el jugo del fruto en ayunas sirve para la lepra, la semilla es insecticida y la raíz vermífuga (Martínez, 1982, citado por González 1996); el jugo del fruto se usa contra fiebres y resfriados (Del Amo, 1979; Mendieta y Del Amo, 1981). Se estudió la acti-

vidad farmacológica de los extractos alcaloidal total y hexánico de raíz de *Annona purpurea* mediante las pruebas de laberinto elevado en forma de +, hipnosis inducida por pentobarbital, campo abierto y rotarod, así mismo se evaluó su toxicidad. En el laberinto elevado en forma de + ambos extractos no incrementaron la entrada de los animales a los brazos abiertos del laberinto ni el tiempo de permanencia en ellos. En contraste, inyectados intraperitonealmente tuvieron efecto en la conducta de los animales en la prueba de hipnosis inducida por pentobarbital, el extracto hexánico extendió sus efectos en la actividad locomotriz y la coordinación motora y demostró tener su DL_{50} con la dosis de 50 mg/Kg. El extracto alcaloidal no modificó estas dos pruebas, tampoco fue tóxico.

En conclusión, los resultados anteriores sugieren que los extractos alcaloidal y hexánico carecen de actividad ansiolítica, no obstante poseen efectos depresores en el SNC y que probablemente dichos efectos estén mediados a nivel del sitio de unión de las benzodiazepinas en el receptor $GABA_A$, ya que la annomontina, presente en el extracto alcaloidal tiene efectos a este nivel.

Palabras clave: *Annona purpurea*, extractos, efecto ansiolítico

Introducción

Los extractos de anonas de diferentes órganos son usados en la medicina tradicional, algunos de ellos por sus efectos en el sistema nervioso central (SNC). Los frutos y las infusiones obtenidas de las semillas, las hojas y la corteza se les atribuyen propiedades sedativas, hipnóticas y ansiolíticas (Bourne y Egbe, 1979; Gupta, 1995; Hasrat *et al.*, 1997; Casparros-Lefebvre y Elbaz, 1999). Entre las actividades biológicas de este género sobre el SNC se documenta su efecto sobre sistemas de receptores $GABA$ érgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos. De estos trabajos, se sabe que la administración de los extractos etanólicos de hojas de la *Annona diversifolia* y *Annona muricata* a ratones reduce significativamente la incidencia de las convulsiones y la mortalidad inducidas por pentilnetetrazol (PTZ) (González-Trujano *et al.*, 1998; N'Gouemo *et al.*, 1998);

en otras pruebas los resultados obtenidos con extractos de *A. diversifolia*, demuestran que el tiempo de sueño se prolonga cuando se realiza la prueba de hipnosis inducida por pentobarbital y afecta la coordinación motriz en las pruebas del rodillo rodante y nado forzado, indicando un efecto depresor en el SNC (Morais *et al.*, 1998), estos hallazgos llevaron al aislamiento de una cetona alifática, la palmitona, obtenida del extracto de las hojas de esta planta, que demostró ser la responsable de al menos uno de sus efectos, el anticonvulsivo, aunque el mecanismo de acción de la palmitona no está esclarecido, se sugiere que podría estar involucrado al receptor GABA_A (González-Trujano, 2001).

También se demostró que el extracto hexánico (EH) de las hojas de *Annona cherimola* tiene efectos ansiolíticos en dos modelos no condicionados para estudiar la ansiedad en ratones; en la prueba de la caja luz / oscuridad y en la de enterramiento defensivo, este efecto fue bloqueado en ambas pruebas por la administración de picrotoxina, un antagonista específico de los receptores GABA_A y fue sinergizado en la prueba de enterramiento defensivo por la administración de mucinol, un agonista de los receptores GABA_A concluyendo que el efecto ansiolítico del EH de las hojas de *Annona cherimola* está mediado por una interacción con el sistema de receptores GABA_A (López-Rubalcava, 2006). Estas referencias aunadas a las etnobotánicas generaron el interés para estudiar los posibles efectos ansiolíticos de la *Annona purpurea*, conocer sus moléculas bioactivas y tratar de esclarecer el o los mecanismos neuronales que explicarían su efecto.

Método

La raíz de la *A. purpurea* fue recolectada en septiembre de 2005, en Hermenegildo Galeana, municipio de Ocozocoautla, estado de Chiapas, México y depositada con el no. 26580 en el herbario Eizi Matuda (HEM) de la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas.

Extracto alcaloidal total

La extracción de alcaloides totales se realizó de acuerdo al procedimiento reportado por González-Esquinca (2001). Para este propósito se se-

caron y molieron finamente 2,500 g de raíces a temperatura ambiente. El material obtenido se impregnó con una solución saturada de Na_2CO_3 , y se le dejó secar a temperatura ambiente. Los alcaloides fueron extraídos agitando este material por una hora con 900 mL de CHCl_3 , el proceso de extracción fue repetido una vez más y al final ambas extracciones combinadas fueron filtradas y concentradas a un volumen de 500 mL. El extracto clorofórmico concentrado fue lavado con agua destilada (500 mL/3 veces) y extraído dos veces con 2,000 mL de HCl 1N en cada ocasión. La fase ácida resultante de ambas extracciones fue alcalinizada (pH 9.5) con una solución saturada de Na_2CO_3 y extraída nuevamente con 1,500 mL de CHCl_3 . Finalmente, el extracto cloroformico obtenido en esta última extracción fue secado con Na_2SO_4 anhidro y concentrado por evaporación a 45°C . El rendimiento obtenido fue de 1.1 g de alcaloides totales. Todos los pasos fueron monitoreados con el reactivo de Dragendorff.

Extracto hexánico

100 g de raíz molida de *A. purpurea* se empacaron en cartuchos de papel filtro que se colocaron en un soxhlet y se extrajeron a reflujo con hexano durante 8 h continuas. Posteriormente se filtró y el extracto hexánico obtenido se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró por evaporación a 45°C .

Animales

Se trabajó con ratones machos BALB/c de entre 25 hasta 30 g de peso. Los animales fueron criados en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM, se hospedaron en grupos de 6 animales en cajas de polí-carbonato (44x21x21) y fueron mantenidos a temperatura de 21°C , con ciclos luz-oscuridad de 12:12 h, agua y comida a libre disposición.

Evaluación conductual

Los extractos fueron suspendidos en polietilenglicol 400 + ácido cítrico (4 g/5 mg) en 10 mL de H_2O . Todos los compuestos utilizados en este

estudio fueron inyectados por la vía intraperitoneal (i.p.) a un volumen por dosis de 10 mL/Kg. Los animales del grupo control recibieron una cantidad igual del vehículo. Se utilizaron grupos desde 5 hasta 7 ratones en todos los experimentos.

Los experimentos conductuales fueron llevados a cabo en ausencia del experimentador en un cuarto sonoamortiguado, con la luz y la temperatura controlada, con facilidades para la videograbación. En todos los casos la cámara de video fue colocada por encima de los aparatos de evaluación conductual, con excepción de la prueba de caja luz / oscuridad y la plataforma agujereada donde fue colocada en un plano horizontal. Todas las evaluaciones fueron realizadas entre las 10:00-14:00 h. Todos los aparatos de las pruebas fueron lavados con detergente después de cada prueba. La constitución de los grupos de experimentación y de evaluación de conducta fue hecha al azar por un observador quien no conocía las condiciones experimentales.

Toxicidad

Diferentes dosis de los extractos fueron administrados por la vía i.p.; para los alcaloides totales fueron de 3.2, 12.5, 25 y 50 mg/Kg y para los hexánicos de 0.39, 1.56, 3.6, 12.5, 25, 50 y 100 mg/Kg. La mortalidad de los ratones fue registrada por 48 h (Morais *et al.*, 1998).

Pruebas conductuales

Prueba de campo abierto

Este método es usado para evaluar la actividad exploratoria del ratón (Archer, 1973), es posible determinar la disminución o incremento en la actividad locomotriz. Se realiza en una caja de vidrio (con paredes y piso transparente de 48 x 48 x 30 cm) cuyo piso está dividido con líneas pintadas de color negro formando cuadros de 12 x 12 cm, el ratón fue colocado en el centro de la caja y su actividad se registró por un periodo de 5 min. Un observador ciego a los tratamientos registró el número veces que las líneas fueron cruzadas (actividad locomotriz horizontal) y los

alzamientos (número de veces que el ratón permaneció erecto sobre sus patas traseras, actividad locomotriz vertical) (Silvania *et al.*, 2004). Para descartar una posible influencia de los tratamientos sobre la actividad locomotriz, una disminución en el número de líneas cruzadas o de alzamientos, se consideró como una disminución en la actividad locomotriz.

Prueba del rodillo rodante

La integridad de la coordinación motriz fue valorada con el aparato del rodillo rodante. Los ratones fueron previamente entrenados a permanecer en el rodillo rodante (3 cm de diámetro), rotando a una velocidad de 8 rpm, durante 3 min. Para la prueba los animales se colocaron en el rodillo rodante y se contaron las caídas que el ratón experimentó durante la prueba (3 min) (Sugimoto *et al.*, 2008).

Prueba de hipnosis inducida por pentobarbital

El potencial efecto sedativo de las sustancias en estudio fue evaluado estudiando sus efectos sobre las acciones hipnóticas del pentobarbital. El pentobarbital fue administrado (42 mg/Kg, i.p.) 30 min después de la inyección de las sustancias en estudio. Fue estudiada tanto la latencia, considerada como el tiempo transcurrido desde la administración del pentobarbital a la pérdida del reflejo de enderezamiento, así como la duración del sueño, evaluado como el tiempo que transcurre desde la pérdida hasta la recuperación del reflejo de enderezamiento (González-Trujano, 2001).

Prueba del laberinto elevado en forma de +

El laberinto utilizado en este trabajo es similar al utilizado por Lister (1987) para medir la actividad ansiolítica en el ratón. El laberinto consistió de dos brazos abiertos (30 cm x 5 cm) y dos cerrados (30 cm x 5 cm x 15 cm), que se interceptan en una plataforma central (5 cm x 5 cm). El laberinto se construyó con acrílico blanco opaco y elevado del piso a una altura de 40 cm. Los brazos abiertos contaron con un peque-

ño borde (2 mm) que se extendió a lo largo de su periferia. Al inicio de la prueba el ratón se colocó en la plataforma central viendo hacia un brazo abierto, y se registró durante cinco minutos el número de entradas y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos. Una entrada dentro de un brazo del laberinto fue considerada únicamente cuando las cuatro patas del ratón fueron colocadas dentro del brazo respectivo (Pellow *et al.*, 1985). Se calculó el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos (Tiempo en brazos abiertos/tiempo en brazos abiertos + cerrados x100). Se ha demostrado que la disminución de la actividad exploratoria a los brazos abiertos es causada por un miedo innato de los roedores a los espacios abiertos debido a la ausencia de estímulos tigmotácticos (Grundmann *et al.*, 2008; Treit *et al.*, 1993) y que el uso de compuestos ansiolíticos incrementa la actividad exploratoria y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos.

Análisis estadístico

Los resultados fueron evaluados usando la prueba de ANOVA de una vía, seguida de la prueba poshoc de Newman-Keuls para comparaciones múltiples cuando fue requerido. Los resultados son expresados como la media \pm SEM de 5-7 ratones por grupo. Un valor de alfa de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los parámetros fueron procesados usando el software GraphPad Prism statistical.

Resultados

Extracto alcaloidal total

Toxicidad

Con dosis de 3.2, 12.5, 25 y 50 mg/Kg i.p. no se registró ninguna mortalidad a las 48 h de administradas.

Prueba de campo abierto

Con el extracto alcaloidal total no se observaron diferencias significativas tanto en el número de líneas cruzadas ($F_{4,25}=1.314$; $P > 0.05$) como en el número de alzamientos (rearrings) ($F_{4,25}=1.017$; $P > 0.05$) entre los ratones tratados (3.2, 12.5, 25 y 50 mg/K) y aquéllos a los que sólo se les administró el vehículo (cuadro 1).

Cuadro 1. Efectos de la administración (i.p.) del extracto alcaloidal total sobre la locomoción del ratón en la prueba de campo abierto

Tratamientos mg/Kg	Número líneas cruzadas	Número de alzamientos
Vehículo	92.8± 11.3	17.1± 5.4
3.12	129.1± 18.1	26.6 ± 5.8
12.5	81.1± 21.2	17.5 ± 6.8
25.0	73.1± 17.5	11.1± 4.4
50.0	82.8± 25.0	11.8 ± 7.6

Los resultados son expresados como la media ± SME; N= 5-7 para cada grupo

Prueba del rodillo rodante

Ninguna dosis del extracto alcaloidal total (3.2, 12.5, 25 y 50 mg/Kg) indujo cambios ($F_{4,25}=0.4167$; $P > 0.05$) en el número de caídas de los animales del rodillo utilizado en esta prueba cuando los resultados fueron comparados con el grupo control (cuadro 2).

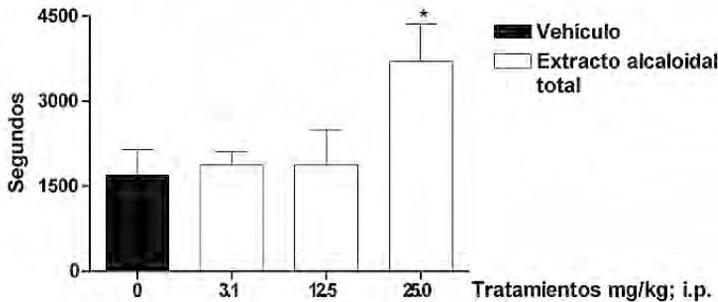
Cuadro 2. Efectos de la administración (i.p.) del extracto alcaloidal total sobre la coordinación motora de el ratón en la prueba del rodillo rodante

Tratamientos mg/Kg	Número de caídas
Vehículo	0.1 ± 0.1
3.12	0.6 ± 0.3
12.0	1.0 ± 1.0
25.0	1.0 ± 0.6
50.0	1.0 ± 0.6

Los resultados son expresados como la media ± SME; N= 5-7 para cada grupo

Prueba de hipnosis inducida por pentobarbital

Con la dosis de 25 mg/Kg el extracto alcaloidal total prolongó el tiempo de hipnosis inducida por pentobarbital ($F_{3,16}=3.321$; $P < 0.05$)(gráfica 1), no tuvo efectos sobre el periodo de latencia ($F_{3,16}=0.4067$; $P > 0.05$).



Gráfica 1. Efectos del extracto alcaloidal total sobre el tiempo de sueño en la prueba de hipnosis inducida por pentobarbital. Los resultados son expresados como la media \pm SEM. El extracto alcaloidal total incrementó la duración del sueño. * $P < 0.05$ comparado con el grupo del vehículo. ANOVA de una vía seguida de la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples. $N = 5$ por cada grupo

Laberinto elevado en forma de +

Con todas las dosis administradas del extracto alcaloidal total (3.2, 12.5, 25 y 50 mg/Kg), no se observaron diferencias significativas en la conducta del ratón, tanto en el número de entradas ($F_{4,25}=0.4495$; $P > 0.05$) como en el tiempo de permanencia (%) en los brazos abiertos del laberinto) ($F_{4,25}=0.5517$; $P > 0.05$) y aquéllos a los que sólo se les administró el vehículo (cuadro 3).

Cuadro 3. Efectos de la administración (i.p.) del extracto alcaloidal total en la prueba del laberinto elevado en forma de +

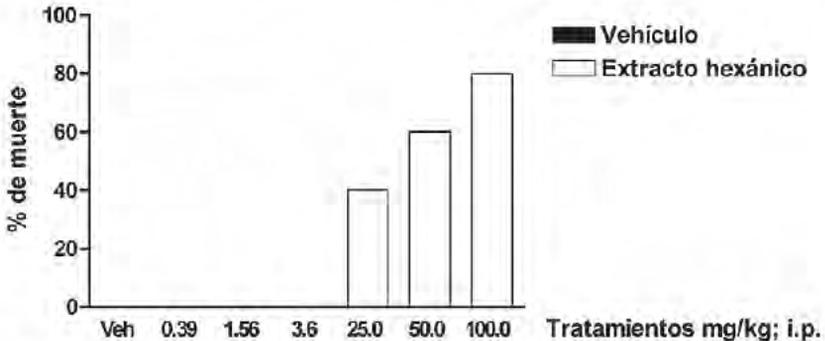
Tratamientos mg/Kg	Entradas a los brazos abiertos	Permanencia en los brazos abiertos (%)
Vehículo	11,33± 1,453	34,35± 6,561
3.2	11,33± 2,616	49,42± 13,18
12.5	8,333± 2,917	50,42± 16,88
25	8,000± 2,449	44,37± 14,67
50	10,67± 2,539	62,30± 14,69

Los resultados son expresados como la media ± SME; N= 5-7 para cada grupo.

Extracto hexánico

Toxicidad

Con la dosis de 25 mg/Kg se registra la DL_1 (dosis a la que se presenta la muerte del primer ratón), la DL_{50} se observa con 50 mg/Kg (gráfica 2).

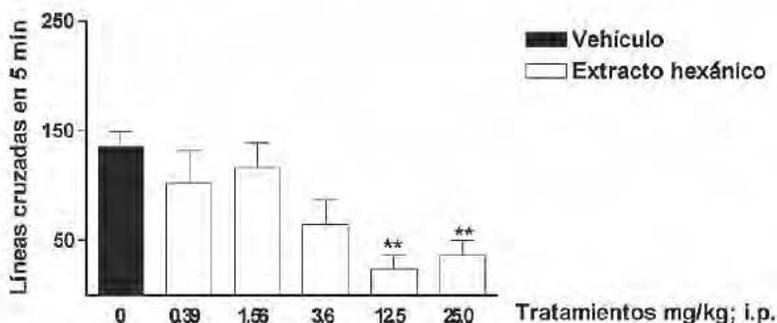


Gráfica 2. Porcentaje de animales muertos en 48 h en la prueba de toxicidad aguda con el extracto hexánico. N= 5 ratones por cada grupo

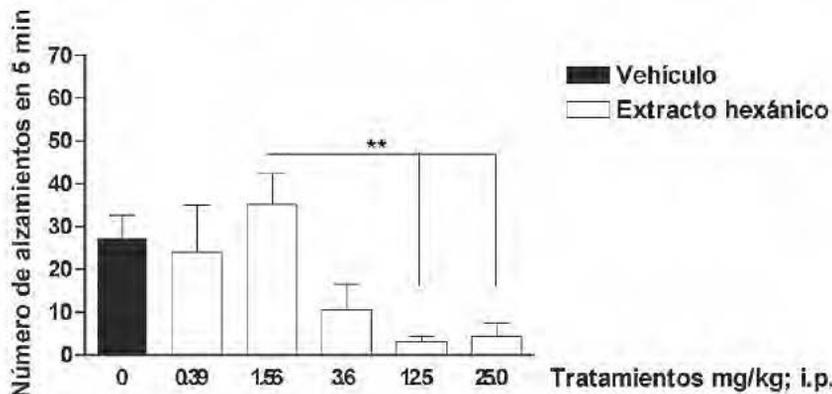
Prueba de campo abierto

Con el extracto hexánico se observaron diferencias significativas tanto en el número de líneas cruzadas (gráfica 3) ($F_{5,33} = 5.358$; $P < 0.05$) como en el número de alzamientos (rearings) (gráfica 4) ($F_{5,33} = 4.893$; $P < 0.05$).

entre los ratones tratados (12.5 y 25 mg/kg) y aquéllos a los que sólo se les administró el vehículo.



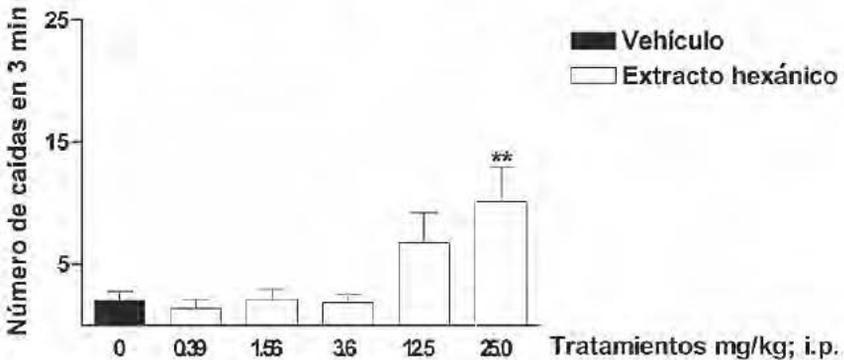
Gráfica 3. Efectos del extracto hexánico sobre la actividad locomotriz horizontal en la prueba de campo abierto. Se representa la media \pm SEM. El extracto hexánico disminuyó la actividad locomotriz en comparación al grupo control. ** $P < 0.01$. ANOVA de una vía seguida de la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples. $N = 5-7$ ratones por grupo



Gráfica 4. Efectos del extracto hexánico sobre la actividad locomotriz vertical en la prueba de campo abierto. Se representa la media \pm SEM. El extracto hexánico disminuyó el número de alzamientos, representando la actividad locomotriz vertical. ** $P < 0.01$. ANOVA de una vía seguida de la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples. $N = 5-7$ ratones por grupo

Prueba del rodillo rodante

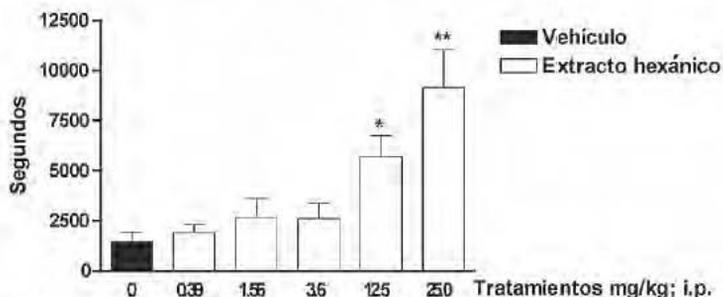
El extracto hexánico (25 mg/Kg) indujo cambios ($F_{5,34} = 4.293$; $P < 0.05$) en el número de caídas de los animales del rodillo cuando los resultados fueron comparados con el grupo control (gráfica 5).



Gráfica 5. Efectos del extracto hexánico sobre la coordinación motora de el ratón en la prueba del rodillo rodante. Se representa la media \pm SEM. El extracto hexánico aumentó el número de caídas, indicando pérdida de la coordinación motriz. ** $P < 0.01$. ANOVA de una vía seguida de la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples. N= 5-7 ratones por grupo

Prueba de hipnosis inducida por pentobarbital

Con las dosis de 12.5 y 25 mg/Kg el extracto hexánico prolongó el tiempo de hipnosis inducida por pentobarbital ($F_{5,29} = 7.636$; $P < 0.05$) (gráfica 6), no tuvo efectos sobre el periodo de latencia ($F_{5,29} = 0.4067$; $P > 0.05$).



Gráfica 6. Efectos del extracto hexánico sobre el tiempo de sueño en la prueba de hipnosis inducida por pentobarbital. Los resultados son expresados como la media \pm SEM. El extracto hexánico incrementó la duración del sueño. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ comparado con el grupo del vehículo. ANOVA de una vía seguida de la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples. N= 5-6 por cada grupo

Laberinto elevado en forma de +

Con todas las dosis administradas del extracto hexánico (0.39, 1.56, 3.6, 12.5, 25 mg/Kg), no se observaron diferencias significativas en la conducta del ratón, tanto en el número de entradas ($F_{5,33} = 1.629$; $P > 0.05$) como en el tiempo de permanencia (%) en los brazos abiertos del laberinto ($F_{5,33} = 0.7963$; $P > 0.05$) y aquellos a los que solo se les administró el vehículo (cuadro 4).

Cuadro 4. Efectos de la administración (i.p.) del extracto hexánico en la prueba del laberinto elevado en forma de +

Tratamientos mg/Kg	Entradas a los brazos abiertos (%)	Permanencia en los brazos abiertos (%)
Vehículo	4.333 \pm 1.476	22.53 \pm 8.578
0.39	10.20 \pm 4.042	53.30 \pm 14.02
1.56	8.000 \pm 2.828	34.80 \pm 11.39
3.6	3.429 \pm 1.288	38.94 \pm 14.73
12.5	3.429 \pm 1.716	48.59 \pm 17.07
25.0	3.571 \pm 1.360	4.69 \pm 24.69

Los resultados son expresados como la media \pm SME: N= 5-7 para cada grupo

Discusión

Con el extracto alcaloidal total (EAT) y las dosis utilizadas, no se registró ninguna muerte de ratones, lo que sugiere que careció de efectos tóxicos a corto plazo (48 h), demostrando tener un margen de seguridad amplio, estando la DL_1 (dosis en la que se presenta la primer muerte) por arriba de 50 mg/Kg. Con la dosis de 25 mg/Kg se prolongó el tiempo de sueño en la prueba de hipnosis inducida por pentobarbital, cuantificado por el lapso entre la pérdida y recuperación del reflejo de enderezamiento (gráfica 1), sin modificar el tiempo de latencia de esta prueba. Estos resultados sugieren que el EAT puede tener propiedades sedantes o depresoras del SNC (Morais *et al.*, 1998). Sin embargo, no se puede descartar que este efecto pudiera darse por el incremento de la vida media del pentobarbital, ya que está documentado que algunos extractos de otras plantas (*Helietta apiculata*) tienen la capacidad de inhibir al citocromo P-450 dependiente de monooxigenasas que está involucrado en el metabolismo del pentobarbital (Goloukova *et al.* 1998; Jakovljevic *et al.*, 2002a; Jakovljevic *et al.*, 2002b). Además, el EAT, no modificó las actividades exploratorias del ratón (actividad locomotriz horizontal y vertical), ni la coordinación locomotriz, evaluadas en las pruebas de campo abierto y rodillo rodante respectivamente (cuadros 1 y 2). Asimismo, fue incapaz de mostrar actividad ansiolítica en la prueba del laberinto elevado en forma de + (LEFM) (cuadro 3).

Con el extracto hexánico (EH), la prueba de toxicidad (la cual se evaluó, cuantificando el número de ratones muertos en 48 h a partir de la administración) indica una toxicidad a partir de la dosis de 25 mg/Kg, donde se presentó la muerte del primer ratón. La DL_{50} se registra aproximadamente con 50 mg/Kg (gráfica 2), estos resultados ponen de manifiesto que el EH es muy tóxico comparado con el EAT, el que no presentó ninguna muerte de ratones a igual dosis. La actividad motora espontánea del ratón con las dosis de 12.5 y 25 mg/Kg (evaluada en la prueba de campo abierto, cuantificada por el número de líneas cruzadas en la superficie de la caja de la prueba, como por el número de veces que el ratón se levanta apoyando sus patas traseras al piso y las delanteras a una de las paredes) se encuentra significa-

tivamente disminuida (gráficas 3 y 4). Aunado a esto hay una pérdida de la coordinación locomotriz con la dosis de 25 mg/Kg (con la prueba del rodillo rodante, medido por el incremento en el número de caídas que el ratón experimentó durante la prueba) (gráfica 5). Además se prolongó el tiempo de sueño, con las dosis 12.5 y 25 mg/K en la prueba de hipnosis inducida por pentobarbital (considerada por un incremento significativo en el tiempo que el ratón tarda en recuperar a partir de la pérdida, el reflejo de enderezamiento) (gráfica 6). Estos resultados juntos indican que el EH produce sedación y un efecto depresor sobre el SNC. Sin embargo, aunque mostró una clara tendencia con las dosis de 0.39 y 1.56 mg/Kg incrementando el número de entradas de los ratones a los brazos abiertos en la prueba del LEFM no hubo diferencias significativas contra el grupo control, semejantes resultados se observaron en el porcentaje de permanencia en estos brazos (cuadro 4). A pesar de sus propiedades sedantes y depresoras sobre el SNC, carece de actividad ansiolítica.

Conclusiones

Los resultados sugieren que ambos extractos el EAT y el EH, poseen efectos depresores sobre el SNC. El EH evidenció un efecto depresor en mayor magnitud. No obstante, el EAT, no presentó datos de toxicidad a la misma dosis en que el EH manifiesta su DL_{50} . El margen de seguridad del EAT evidentemente fue mayor que el EH.

En el EAT se detectaron dos alcaloides, uno de ellos se aisló, purificó e identificó como annomontina el cual demostró propiedades ansiolíticas y el segundo alcaloide la liriodenina, se encuentra presente en la mayoría de los EAT obtenidos de diferentes especies de anonas, el cual posee efectos depresores en el SNC.

Referencias

- Bourne, R.K. and Egbe, P.C. 1979. 1999. A preliminary study of the sedative effects of *Annona muricata* (soursop). *West Indian Med J.* 28: 106-110.
- Caparros-Lefebvre, D. and Elbaz, A. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group. *Lancet.* 354 (9175): 281-286.
- Goloukova, T.D., Heckler, E., Rates, S.M., Henriques, J.A. and Henriques, A.T. 1998. Inhibition of cytochrome P450-dependent monooxygenases by an alkaloid fraction from *Helietta apiculata* markedly potentiates the hypnotic action of pentobarbital. *J Ethnopharmacol.* 60: 141-148.
- González-Esquinca, A.R. 2001. Contribución al estudio del género *Annona* (Annonaceae) análisis filoquímico de tres especies del estado de Chiapas. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México. México.
- González-Trujano, M.E., Navarrete, A., Reyes, B., Cedillo-Portugal, E. and Hong E. 2001. Anticonvulsant properties and bio-guided isolation of palmitone from leaves of *Annona diversifolia*. *Planta Med.* 67 (2): 136-141.

- González-Trujano, M.E., Navarrete, A., Reyes, B. and Hong, E. 1998. Some pharmacological effect of leaves of *Annona diversifolia* on the central nervous system in mice. *Phytotherapy research*. 12: 1-3.
- Gorman, J.M., Hirschfeld, R.M. and Ninan, P.T. 2002. New developments in the neurobiological basis of anxiety disorders. *Psychopharmacology Bulletin*. 36 (2): 49-67.
- Grundmann, O., Nakajima, J.I., Seo, S. and Butterweck, V. 2006. Anti-anxiety effects of *Apocynum venetum* L. in the elevated plus maze test. *Journal of Ethnopharmacology*. 110: 406-411.
- Gupta, M.P. 1995. In: Gupta, M.P. (Ed) 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Cytel. pp 26-28.
- Hasrat, J.A., Bruyne, T., Backer, J.P., Vauquelin, G. and Vlietinck, A.J. 1997. Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HT_{1A} receptor agonists in rats: unexploited antidepressive (Lead) products. *J. Pharm. Pharmacol.* 49: 1145-1149.
- Jakovljevic, V., Raskovic, A., Popovic, M. and Sabo, J. 2002a. The effect of celery and parsley juices on the pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 27: 153-156.
- Jakovljevic, V., Raskovic, A., Popovic, M., Sabo, J. and Bursac, M. 2002b. The effect of methoxsalene of hypnotic and subhypnotic doses of pentobarbital. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 27: 149-151.
- Lister, R.G. 1990. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. *Pharmacol Ther.* 46 (3): 321-40.

- López-Rubalcava, C., Piña-Medina, B., Estrada-Reyes, R., Heinze, G. and Martínez-Vázquez, M. 2006. Anxiolytic-like actions of the hexane extract from leaves of *Annona cherimolia* in two anxiety paradigms: Possible involvement of the GABA/benzodiazepine receptor complex. *Life Sciences*. 78: 730 – 737.
- Morais, L.C., Barbosa-Filho, J.M. and Almeida, R.N. 1998. Central depressant effects of reticuline extracted from *Ocotea duckei* in rats and mice. *J Ethnopharmacol*. 62 (1): 57-61.
- N'Gouemo, P., Koudogbo, B., Tchivounda, H.P., Akono-Nguema, C. and Etoua, M.M. 1997. Effects of ethanol extract of *Annona muricata* on pentylentetrazol-induced convulsive seizures in mice. *Phytotherapy Research*. 11 (3): 243-245.
- Silvania, M.M., Macedo, D.S., Melo, C.T., Monteiro, A.P. and Rodriguez, A.C. 2004. Central activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. *J Pharm Pharmacol*. 56: 389–393.
- Sugimoto, Y., Furutani, S., Itoh, A., Tanahashi, T., Nakajima, H., Oshiro, H. and Sun, S., Yamada, J. 2008. Effects of extracts and neferine from the embryo of *Nelumbo nucifera* seeds on the central nervous system. *Phytomedicine*. 15: 117–24.
- Treit, D., Menard, J. and Royan, C. 1993. Anxiogenic stimuli in the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav*. 44 (2): 463-469.

VIII. *Duguetia colombiana* Maas

