



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS
BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

POTENCIAL HIPOGLUCEMIANTE, ANTINOCICEPTIVO Y ANTIINFLAMATORIO

DE *Piper auritum* Kunth

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

BIOL. SERGIO PALAPA RESENDIZ

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. RACHEL MATA ESSAYAG
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. MARTHA LYDIA MACÍAS RUBALCAVA
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

DR. RENÉ DE JESÚS CÁRDENAS VÁSQUEZ
FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO. noviembre 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

**FACULTAD DE CIENCIAS
BIOLOGÍA EXPERIMENTAL**

POTENCIAL HIPOGLUCEMIANTE, ANTINOCICEPTIVO Y ANTIINFLAMATORIO

***DE Piper auritum* Kunth**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

BIOL. SERGIO PALAPA RESENDIZ

**TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. RACHEL MATA ESSAYAG
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**

**COMITÉ TUTOR: DRA. MARTHA LYDIA MACÍAS RUBALCAVA
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM**

**DR. RENÉ DE JESÚS CÁRDENAS VÁSQUEZ
FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM**

CIUDAD DE MÉXICO. noviembre 2018

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
FACULTAD DE CIENCIAS
DIVISIÓN ACADÉMICA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

OFICIO FCIE/DEP/951/2018

ASUNTO: Oficio de Jurado

Lic. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **6 de agosto de 2018** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biología Experimental** del (la) alumno(a) **PALAPA RESENDIZ SERGIO** con número de cuenta **300262294** con la tesis titulada **"POTENCIAL HIPOGLUCEMIANTE, ANTINOCICEPTIVO Y ANTIINFLAMATORIO DE *Piper auritum* Kunth"**, realizada bajo la dirección del (la) **DRA. RACHEL MATA ESSAYAG**:

Presidente: **DR. RICARDO REYES CHILPA**
Vocal: **DRA. PATRICIA GUEVARA FEFER**
Secretario: **DR. RENÉ DE JESÚS CÁRDENAS VÁZQUEZ**
Suplente: **DRA. MARTHA LYDIA MACÍAS RUBALCAVA**
Suplente: **DRA. EVA AGUIRRE HERNÁNDEZ**

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 2 de octubre de 2018


DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA
COORDINADOR DEL PROGRAMA



AGNS/MMVA/ASR/grf*

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, que a través de su Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Biológicas, me proporciono los recursos para poder continuar mi formación académica y profesional.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de Maestría (número de becario: 585464). Asimismo, agradezco a los proyectos CONACyT 219765 y DGAPA-UNAM (IN 217516) por el financiamiento brindado.

A la Dra. Rachel Mata Essayag, por brindarme la oportunidad y la confianza de formar parte de su equipo de trabajo; por guiarme y darme parte de su conocimiento para el desarrollo del presente trabajo.

A la Dra. Martha Lydia Macías Rubalcava y al Dr. René de Jesús Cárdenas Vásquez, miembros de mi Comité tutorial por las sugerencias y aportaciones a lo largo del desarrollo de este trabajo de investigación.

A los miembros del jurado, que dedicaron tiempo para leer, revisar y mejorar la versión final de esta tesis.

Dr. Ricardo Reyes Chilpa
Dra. Patricia Guevara Fefere
Dr. René de Jesús Cárdenas Vásquez
Dra. Martha Lydia Macías Rubalcava
Dra. Eva Aguirre Hernández

A las Dras. Isabel del Carmen Rivero Cruz y Ana Laura Martínez Martínez, por la invaluable asesoría técnica brindada en el desarrollo del trabajo experimental, por su conocimiento, el apoyo, la paciencia y su invaluable amistad.

A las Dras. Araceli Pérez Vásquez y Berenice Ovalle Magallanes, por el apoyo y los consejos brindados, que fueron de gran ayuda.

A la MVZ Lucía Macías Rosales y al M en C Hector Ariel Rico Morales, técnicos de la Unidad de Experimentación Animal (UNEXA) Facultad de Química UNAM, así como a todo el personal que en esta labora, por las facilidades otorgadas para la realización de los ensayos farmacológicos.

Agradecimientos a título personal

Índice

Lista de Figuras	I
Lista de Cuadros	II
Lista de Tablas	II
Lista de Abreviaturas	II
Resumen	I
Abstract	1
I. Antecedentes	2
1.1 Género <i>Piper</i>	2
1.1.1 Generalidades botánicas de <i>Piper auritum</i> Kunth	3
1.1.2 Aspectos etnobotánicos	6
1.1.3 Aspectos farmacológicos y fitoquímicos	8
1.2 Generalidades sobre Diabetes Mellitus	32
1.2.1 Definición y clasificación	32
1.2.2 La diabetes mellitus tipo II en el mundo y en México	33
1.2.3 Tratamientos farmacológicos de la DMT2	34
1.2.3.1 Secretagogos	34
1.2.3.2 Sensibilizadores a la acción de la insulina	35
1.2.3.3 Activación de receptores nucleares específicos PPAR	36
1.2.3.4 Inhibidores de las enzimas α -glucosidasas	36
1.2.3.5. Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)	37
1.2.4 Complicaciones de la diabetes mellitus tipo II	37
1.2.4.1 Neuropatía diabética periférica	38
1.3 Generalidades del dolor	39
1.3.1. Componentes del dolor	40
1.3.2 Clasificación del dolor	41
1.3.2.1 Duración o evolución	41
1.3.2.2 Características somatosensoriales o discriminación espacial	41
1.3.2.3 Fisiología	42
1.3.3 Nocicepción	42
1.3.3.1 Nociceptores	43
1.4 Inflamación	46

1.4.1 Inflamación aguda	47
1.4.2 Inflamación crónica	47
1.5 Tratamiento del dolor	48
1.5.1 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	48
II. Hipótesis	51
III. Objetivos	51
IV. Metodología experimental	52
4.1 Material vegetal	52
4.2 Preparación del extracto acuoso	52
4.3 Evaluaciones farmacológicas <i>in vivo</i>	52
4.3.1 Animales experimentales	52
4.3.2 Preparación y administración de las muestras	53
4.3.3 Evaluación de la toxicidad aguda	53
4.3.4 Evaluación del potencial hipoglucemiante y antihiper glucémico	54
4.3.4.1 Modelo de diabetes mellitus tipo 2	54
4.3.4.2 Evaluación del efecto hipoglucemiante agudo	54
4.3.4.3 Evaluación del efecto antihiper glucémico	55
4.3.5 Evaluación del potencial antinociceptivo y antiinflamatorio	56
4.3.5.1 Ensayo de la formalina	56
4.3.5.2 Modelo del edema plantar inducido con carragenina	56
4.4 Análisis estadístico	57
V. Resultados y discusión	58
5.1 Ensayos biológicos	58
5.1.1 Determinación de la toxicidad aguda	58
5.1.2 Potencial antidiabético de <i>P. auritum</i> Kunth	60
5.1.2.1 Efecto hipoglucemiante agudo del extracto acuoso (EA) de <i>P. auritum</i>	60
5.1.2.2 Efecto antihiper glucémico: tolerancia oral a la glucosa y sacarosa	60
5.1.2.2.1 Ensayo tolerancia oral a la glucosa (PTOG)	62
5.1.2.2.2 Ensayo tolerancia oral a la sacarosa (PTOS)	62
5.2 Determinación del potencial antinociceptivo y antiinflamatorio	63
5.2.1 Efecto antinociceptivo de la infusión de <i>P. auritum</i> en el modelo de formalina	63
5.2.2 Efecto antiinflamatorio de la infusión de <i>P. auritum</i> en el modelo de carragenina	64
5.3 Efecto antihiper algesico del EA	65
5.3.1 Inducción de hiper algesia	66
5.3.1 Ensayo de la formalina	66

VI. Conclusiones	68
VII. Perspectivas	69
VIII. Bibliografía	70

Lista de Figuras	Página
Figura 1. Distribución global del género <i>Piper</i>	2
Figura 2. <i>Piper auritum</i> Kunth	4
Figura 3. Mapa de la distribución de <i>P. auritum</i>	5
Figura 4. Número estimado a nivel global de personas con diabetes (de 20-79 años), por región y su estimación para el año 2045.	33
Figura 5. Prevalencia de diabetes por diagnóstico medico previo, según la entidad federativa en México	34
Figura 6. Clasificación del dolor	42
Figura 7. Cuerpos celulares de los nociceptores	44
Figura 8. Principales nociceptores para los diferentes tipos de dolor	45
Figura 9. Actividad hipoglucemiante potencial del preparado de <i>P. auritum</i>	61
Figura 10. Efecto antihiper glucémico del EA de <i>P. auritum</i> en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (POTG)	62
Figura 11. Efecto antihiper glucémico del EA de <i>P. auritum</i> en la prueba de tolerancia oral a la sacarosa (POTS)	62
Figura 12. Curso temporal del efecto del EA de <i>P. auritum</i> en la prueba de la formalina	63
Figura 13. ABC del efecto del EA de <i>P. auritum</i> , en la prueba de la formalina	64
Figura 14. Curso temporal del efecto antiinflamatorio del EA de <i>P. auritum</i> en el modelo de edema inducido por carragenina	65
Figura 15. Curso temporal del efecto de EA de <i>P. auritum</i> en lamida de pata/seg. en ratones hiperglicémicos	68

Lista de Cuadros

Página

Cuadro 1. Clasificación taxónomica de <i>Piper auritum</i> Kunth	7
Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de <i>P. auritum</i>	13
Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de <i>P. auritum</i>	22
Cuadro 4. Principales grupos de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	53

Lista de Tablas

Tabla 5. Toxicidad aguda del EA de <i>P. auritum</i> en el modelo de Lorke	63
--	----

Lista de Abreviaturas

ADA	Asociación Americana de Diabetes
AE	Aceite Esencial
AGE's	Productos finales de glicación avanzada
AINE's	Antiinflamatorios no esteroideos
APW III	Sitio de filogenia de angiospermas
ASIC's	Canales iónicos sensibles a ácido
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
cm	Centímetro
COX	Ciclooxigenasa

COX-1	Ciclooxigenasa-1
COX-2	Ciclooxigenasa-2
DG	Diabetes gestacional
DIC	Diclofenaco
DL ₅₀	Dosis letal media
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes Mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPP-4	Enzima dipeptidil peptidasa 4
EA	Extracto acuoso
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EEM	Error estándar de la media
FOR	Formalina
GA	Glucosa en ayunas
GBP	Gabapentina
Gbif	Instalaciones de biodiversidad e información global
GLI	Glibenclamida
GLP-1	Péptido 1 análogo de glucagón
GLUT-1	Transportadores para glucosa tipo 1
GLUT-4	Transportadores para glucosa tipo 4
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
IASP	Asociación internacional para el estudio del dolor
IDF	Federación internacional de diabetes
<i>i.p.</i>	Vía de administración intraperitoneal
m	Metro
MET	Metformina
MEXU	Herbario Nacional
mg/kg	Miligramos entre kilogramo
mm	Milímetro
NA	Nicotinamida

NDP	Neuropatía diabética periférica
NF- $\kappa\beta$	Factor nuclear kappa β
NGS	Nivel de glucosa en sangre
NO	Oxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PGA	Prueba de glucosa en ayunas
PGE2	Prostaglandina de tipo E2
<i>p.o.</i>	Vía de administración oral
POTG	Prueba oral de tolerancia a la glucosa
POTS	Prueba oral de tolerancia a la sacarosa
PPAR γ	Receptor proliferador-activador γ del peroxisoma
SGLT	Transportadores de glucosa dependientes de sodio
SNC	Sistema nerviosos central
SNP	Sistema nerviosos periférico
SP	Sustancia P
STZ	Estreptozotocina
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
TRPA1	Receptores de potencial transitorio tipo A1
TRPM8	Receptores de potencial transitorio tipo M8
TRPV1	Receptores de potencial transitorio tipo V1
TZD	Tiazolidinedionas
VEH	Vehículo

Resumen

El presente trabajo de investigación describe los ensayos farmacológicos para determinar el potencial del extracto acuoso (EA) derivado de *Piper auritum* Kunth para el tratamiento de la diabetes y padecimientos dolorosos. La hoja santa (*P. auritum*) es una especie ampliamente distribuida y utilizada tradicionalmente en gran parte del territorio mexicano; además, de ser una especie aromática y muy apreciada en la gastronomía de nuestro país. En este contexto el objetivo principal de este trabajo es establecer a nivel preclínico los parámetros de toxicidad aguda, así como el potencial antidiabético y eficacia de esta especie para el tratamiento de afecciones dolorosas, con la finalidad de contribuir al uso racional de la planta.

Para el desarrollo experimental de este trabajo se emplearon técnicas fitoquímicas y farmacológicas convencionales. La preparación del extracto acuoso EA se realizó mediante la técnica de infusión, a partir de 40 g del material vegetal seco y molido y 1L de agua. Los resultados del ensayo de toxicidad aguda indican que el EA de la planta no es tóxico en ratones de acuerdo con el protocolo de Lorke. Me diante este ensayo la dosis letal media (DL₅₀) se estimó mayor a 5 g/kg.

La evaluación del potencial hipoglucemiante agudo del EA en ratones sanos e hiperglucémicos (NA-STZ, 50-130 mg/kg, *i.p.*), evidenció que la administración del preparado no produjo una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre con ninguna de las dosis ensayadas, al ser comparada con los controles blanco (solución salina NaCl 0.9%) y positivo (glibenclamida 15 mg/kg).

En la prueba de tolerancia oral a la glucosa se observó un efecto antihiperglucémico significativo en animales hiperglucémicos, a la dosis de 316.2 mg/kg el pico posprandial se disminuyó notablemente, 30 min posterior a la administración de la carga de glucosa, en animales sanos no se observó un efecto importante. En la prueba de tolerancia a la sacarosa no se observó actividad.

El preparado de *P. auritum* (EA, a las dosis de 31.6, 100 y 316.2 mg/kg) mostró un efecto antinociceptivo importante al disminuir el tiempo de respuesta que el animal invertía en lamerse la extremidad administrada con formalina durante la segunda fase de esta prueba, siendo la dosis más alta la que mostro el mejor efecto al ser comparado con el control.

En ratones hiperglucémicos (NA-STZ) e hiperalgésicos el EA (31.6, 100 y 316.2 mg/kg) disminuye considerablemente el tiempo de lamida durante la prueba de la formalina en ambas fases y con todas las dosis administradas, este efecto fue comparable al de la gabapentina (31.6 mg/kg).

En resumen, el EA de *P. auritum* ejerce un efecto antihiperglucémico, antinociceptivo, antiinflamatorio (en la segunda fase del ensayo con formalina y edema inducido por carragenina) y antihiperalgésico en distintos modelos con ratones, estas propiedades podrían estar relacionadas con los diferentes reportes del uso tradicional de la planta para el tratamiento de la diabetes y padecimientos dolorosos.

Abstract

The preclinical efficacy as antidiabetic and antinociceptive agent of an aqueous extract (EA) derived from the leaves of *Piper auritum* Kunth (Piperaceae) is described. The acute toxicity using the Lorke method was also assessed. The holy leaf (*P. auritum*) is widely distributed in all Mexico and traditionally used for the treatment of diabetes and painful complaints. In addition, it is an aromatic species highly appreciated in Mexican cuisine.

EA obtained by the infusion technique was prepared from 40 g of dry plant material and 1L of boiling water. The evaluation of the acute toxicity indicate that EA was not toxic for mice according to the Lorke assay, and the mean lethal dose (LD₅₀) estimated was greater than 5 g/kg.

Single oral administration of the traditional preparation (100 to 570 mg/kg) to normal and NA-STZ (NA-STZ, 50-130 mg/kg) hyperglycemic mice not induced an important decrease of blood glucose levels. During an OGTT the infusion (31.6, 100 and 316.2 mg/kg) significantly reduced the postprandial peak at the dose of 316.2 mg/kg when compared with a vehicle-treated group. However, EA did not induce a significant drop in the postprandial peak after a sucrose challenge in normal and hyperglycemic mice.

The aqueous extract of *P. auritum* showed an important antinociceptive effect when tested in the formalin test at the dose of 316.2 mg/kg. On the other hand, the antihyperalgesic effect of EA (31.6, 100 and 316.2 mg/kg) was assessed in NA-STZ hyperglycemic mice using the formalin method. Thus, local injection of EA provoked a concentration-dependent antihyperalgesic action, this effect was comparable to that of gabapentin (31.6 mg/kg).

In summary, EA of *Piper auritum* exerts a significant antihyperglycemic, antinociceptive, antiinflammatory and antihyperalgesic effects, these properties could be related to the use of the species in Mexiacn folk medicine.

I. Antecedentes

1.1 Género *Piper*

Las piperáceas son una familia de angiospermas pertenecientes al orden de las Piperales; se encuentran ampliamente distribuidas en las zonas tropicales de ambos hemisferios; y está conformada por los géneros, *Macropiper*, *Manekia*, *Ottonia*, *Peperomia*, *Piper*, *Trianaeopiper*, *Verhuellia* y *Zippelia*; la mayoría de las especies se encuentran en los géneros *Piper* y *Peperomia* (APW III) (Donoghue y Doyle, 1989; Loconte y Stevenson, 1991).

El género *Piper* cuenta con aproximadamente 2000 especies (Quijano-Abril *et al.*, 2006; Frodin, 2004). Su distribución es pantrópica, pero la mayoría de las especies y variedades se encuentran en las regiones neotrópicas. En el Continente Americano se distribuye desde el norte de México y las Antillas hasta Chile y Argentina (**Figura 1**).

El primer estudio taxonómico importante del género fue realizado por Kunth en su obra *Bemerkungen ueber die Familie der Piperaceen* publicada en 1839. Poco después, Miquel adaptó y modificó la clasificación de Kunth en *Systema Piperacearum* (1843-1844). Casimir de Candolle en *Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis* (1869) reconoció 398 especies, y sentó las bases de una importante clave taxonómica para todo el género que fue publicada póstumamente en *Piperacearum Clavis Analytica* (De Candolle, 1923). Desde esta monografía, se han publicado una serie de tratados taxonómicos importantes que incluyen la revisión de los subgéneros (Trelease, 1921; 1935; Bornstein, 1989; Tebbs, 1989; 1990; 1993; *inter alia*). También se han reportado una serie de trabajos florísticos regionales valiosos, como los tratamientos del género en el norte de Sudamérica (Trelease y Yuncker, 1950), Guatemala (Standley y Steyermark, 1952) Argentina, Bolivia y Chile (Yuncker, 1953), Costa Rica (Burger, 1971), Brasil (Yuncker, 1972; 1973), Venezuela (Steyermark, 1984), Nicaragua (Callejas, 2001), Cuba (Saralegui-Boza, 2004), Honduras (Bornstein y Coe, 2007), y en el estado de Michoacán, México (Ramírez, 2013). Finalmente, Jaramillo y colaboradores (2008) publicaron un estudio filogenético del género a nivel molecular.

Como era de esperar, en un taxón tan grande como *Piper*, la nomenclatura y taxonomía de las especies es compleja. Esto se debe principalmente a tres razones: (i) las flores son pequeñas y morfológicamente homogéneas; (ii) se han descrito muchas especies de poco valor taxonómico o especímenes estériles; y (iii) finalmente, se han descrito muchas

especies como nuevas en diferentes regiones geográficas, sin el conocimiento de que ya se habían reportado anteriormente en otras regiones (Bornstein, 1989).

En México, se estima que existen alrededor de 200 especies del género *Piper*, en su mayoría distribuidas en las selvas, bosque mesófilo de montaña, zonas subhúmedas y bosque neotropical de la Península de Yucatán, Costa Pacífica Mexicana, y mucho más al norte en la Sierra Madre Occidental y Sierra Madre Oriental (Ramírez, 2016); generalmente se encuentran en el estrato arbustivo, creciendo abundantemente en claros y laderas protegidas, además de zonas perturbadas y cultivadas (Rzedowsky, 1985).

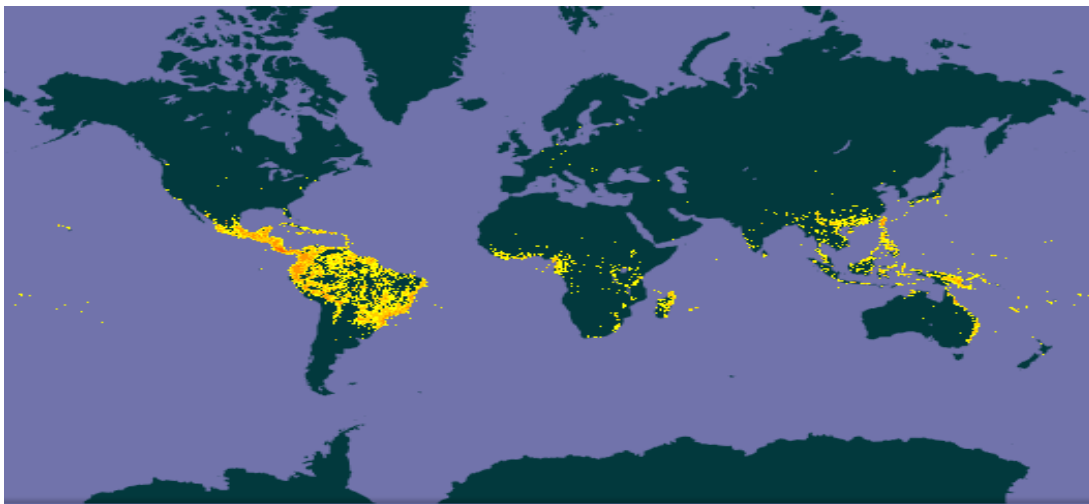


Figura 1. Distribución global del género *Piper* Modificado de Global biodiversity information facility (Gbif 2017).

1.1.1 Generalidades botánicas de *Piper auritum* Kunth

Las especies de *Piper* son utilizadas en todo el mundo con fines gastronómicos y terapéuticos; y las más importantes son *Piper nigrum* (pimienta negra), que se comercializa a nivel global como especia y *Piper methysticum* (Kava-Kava), de gran valor por sus propiedades medicinales como relajante y ansiolítico. En México la especie más importante es *Piper auritum*, ampliamente utilizada con fines ornamentales, gastronómicos y medicinales. En el **Cuadro 1** se incluye la clasificación taxonómica aceptada de la especie.

Cuadro 1. Clasificación taxónomica de *Piper auritum* Kunth.

<p>TAXÓNOMIA</p> <p>Reino Plantae</p> <p>Phylum <i>Tracheophyta</i></p> <p>Clase <i>Magnoliopsida</i></p> <p>Orden <i>Piperales</i></p> <p>Familia <i>Piperaceae</i></p> <p>Género <i>Piper</i></p> <p>Epíteto específico <i>auritum</i></p> <p>Nombre Científico <i>Piper auritum</i> Kunth</p> <p>Sinonimias</p> <p><i>Piper auritum</i> Kunth presenta varias sinonimias; de acuerdo con Ramírez-Amezcuca (2016) las más importantes son:</p> <p><i>Artanthe aurita</i> (Kunth) Miq.</p> <p><i>Artanthe sancta</i> Miq.</p> <p><i>Artanthe seemanniana</i> Miq.</p> <p><i>Piper alstonii</i> Trel.</p> <p><i>Piper auritilaminum</i> Trel.</p> <p><i>Piper auritilimum</i> Trel.</p> <p><i>Piper heraldi</i> Trel.</p> <p><i>Piper heraldi</i> var. <i>amplius</i> Trel.</p> <p><i>Piper heraldii</i> var. <i>cocleanum</i> Trel.</p> <p><i>Piper perlongipes</i> Trel.</p> <p><i>Piper sanctum</i> (Miq.) Schltld. Ex C. DC.</p> <p><i>Schilleria aurita</i> (Kunth) Kunth.</p>

Piper auritum (**Figura 2**) es un arbusto perenne, frondoso que mide entre 1-6 m de altura, con tallos verdes, glabros o minuciosamente pubescentes en estado juvenil; y marrones, claros y glabras en la madurez. Los profilos son reducidos y miden entre 0.5-1 mm de longitud, ocultos en el pecíolo. Sus hojas son pecioladas de 4-7 (9) cm de largo, cubriendo

el brote juvenil, los márgenes son peciolares membranáceos, translúcidos, y se extienden a través $2/3$ del pecíolo, además son glabras o minuciosamente pubescentes, con apariencia lustrosa; la lámina de la hoja (13-) 15-27 (45) cm de largo y 12-21 (26) cm de ancho, dimórficas a través del eje simpodial, monopodiales ovadas o ampliamente ovadas, cordadas y ligeramente auriculadas en la base, con los lóbulos casi simétricos. Las hojas simpodiales son elíptico-ovadas, van de cordada a auriculada profundamente en la base, con los lóbulos asimétricos; este es más grande de la mitad o completamente superpuesto en el pecíolo; el ápice es obtuso a breve acuminado, ciliado en el margen, minuciosamente pubescente en ambas superficies; nervadas pinnadas, las venas de 4-8 son ligeramente pubescentes. Sus inflorescencias de 12-28 (35) cm de largo, son erguidas en etapa juvenil, ligeramente arqueadas en anthesis y pendulares en fructificación; el pedúnculo 4-9 (11) cm de largo, es glabro. Flores sésiles, subtendidas por brácteas triangulares a orbitales de 0,2 mm de ancho, con margen densamente pubescente y con tricomas blancos; anteras de 0.3-2 mm de largo, filamentos de igual longitud, que presentan 3 estigmas, sésiles. Los frutos son obovoides, trigonosos en la sección transversal, de 0.6-1 mm de ancho, glabros, con depresión central.



Figura 2. *Piper auritum*, Ciudad de México, septiembre 2015.

La planta es originaria de México y Centro América, se distribuye desde Nayarit hasta Nicaragua y Colombia (**Figura 3**). Habita en climas cálidos hasta templados, entre los 740 y los 2600 msnm. Está asociada a bosque tropical perennifolio, bosque mixto de pino-encino, bosque mesófilo de montaña, se puede encontrar en terrenos baldíos, cultivados o en huertos familiares.



Figura 3. Mapa de la distribución de *P. auritum*. Modificado de Global biodiversity information Facility (Gbif, 2017).

1.1.2 Aspectos etnobotánicos

Piper auritum se conoce con una gran variedad de nombres a lo largo del territorio mexicano, dentro de los más importantes en la zona centro destacan: acoyo, acuyo, cordoncillo, cordoncillo blanco, hoja de ajan, hierba de anís, hierba de cáncer, hoja santa, momo, pimienta sagrada, tlanepa, tlanepaqueelite (del náhuatl “hierba medicinal olorosa”), qancaputuwan (totonaco), acayoxihitl, iztacxalcautl, kankaputumwan, xalcahuitl y yerba santa (Martínez, 1979); en el estado de Oaxaca se nombra como: 'ma jóo, ma 'haw, tzon tzko ntko, wo, woo; en Puebla: jinan (totonaco), coyoquelite, omequelite, omequilil (dos quelite), tlanepa, xalcahuitl (Basurto, 1982); en Quintana Roo: x-maculan (Maya); San Luis Potosí: bakanil a iits' (tenek); finalmente, en Veracruz: aguiyu, alahan, homequelite, totzoay, santa, acuyo xuitl (náhuatl) (Argueta, 1994).

P. auritum se utiliza en la preparación de una gran variedad de platillos típicos en diversas regiones de México. Entre los platillos más tradicionales que se preparan con la hoja santa, y donde esta es el ingrediente fundamental, se encuentran: el Tapixte, un platillo típico que se elabora en la cuenca del Papaloapan, en el estado de Veracruz y que se prepara principalmente para días festivos; el pilte de Tabasco, que es un platillo elaborado con carne de pollo; los tamales envueltos en hoja santa típicos del centro-sur de la república; pescado y otros tipos de carnes preparadas como: mixiotes en hoja santa (Argueta, 1994); sopas y guisados, el tradicional mole verde de Oaxaca o las bolitas de masa en caldillo de jitomate, por mencionar a los más conocidos. La hoja santa también se utiliza para aromatizar platillos a base de frijol o para facilitar la elaboración de los chiles rellenos.

En cuanto a sus usos medicinales, en el siglo XVI, Francisco Hernández relata: "las hojas maduran los tumores" [Hernández, 1959, (1571-1576)]. En el ensayo para la materia médica mexicana de Antonio de la Cal y Bracho, publicado en 1832, se describe a la planta como: "aromática, estimulante, estomática y odontálgica". A finales del siglo XIX e inicios del siglo XX, el Instituto Médico Nacional la cita como: antipalúdico, antipirético, emenagogo, vulnerario y antiblenorrágico (Instituto Médico Nacional, Vol. I 1894; Vol. 2, 1902). La Sociedad Farmacéutica de México la reportó como: balsámico, eupéptico, gastralgia y analgésico (Sociedad Farmacéutica de México. 1952). Maximino Martínez en su obra las Plantas Medicinales de México documenta el uso de la planta como anestésico local y como analgésico; también refiere su empleo para tratar el asma, la bronquitis, disnea y laringitis. Asimismo, se usa en trastornos del aparato digestivo como dolor de estómago o espasmos (Lipp, 1971), falta de apetito y estreñimiento. Browner (en 1985) la reporta para curar las lombrices causantes de espasmos. Otros autores le atribuyen propiedades diaforéticas, diuréticas, antireumáticas, antipiréticas, y antigotosas. Argueta y colaboradores (1994) señalan que, en Oaxaca, Quintana Roo y Veracruz el uso más común de la hierba santa es sobre granos en la piel. No obstante, se emplea en padecimientos propios de la mujer como inflamación de la vagina, infección de la matriz, para después del parto (para ayudar a la recién parida), como galactógeno y para acelerar el parto; en este caso, las hojas se remojan en aguardiente o mezcal.

Las hojas son la parte de la planta más empleada. En el caso de torceduras; se hierven las hojas junto con las de azafrán y "hierbatoro", se moja un lienzo en este líquido para "choconarse" en la parte doliente. Para las picaduras de alacrán se toma el cocimiento de la hoja, endulzado con miel de palo. Para bajar la calentura se da un baño con el agua donde se hirvieron las hojas (Maldonado *et al.* 2004).

Para las diarreas, dolor e inflamación de estómago y venteaduras, las hojas soasadas con aceite se colocan sobre el vientre. En problemas de bronquitis y tos, se da el jugo de las hojas y cogollos soasados. Para el espanto se da una ramedada a la persona que lo tiene (Maldonado *et al.* 2004). Coe (2004) indica que la planta es eficaz para las mordeduras de serpientes. Monroy y Monroy y Callejas-Chávez (2006) reportan su uso en el estado de Morelos e Hidalgo respectivamente, para trastornos estomacales, dolores en general, para tratar quemaduras y aliviar la fiebre. Migel Ángel Martínez (2007) reporta su uso en el estado de Puebla para dolores estomacales y dolor en general. Giovannini (2016) reporta el uso de la infusión para el tratamiento de los síntomas de las mordeduras, en particular el dolor y la fiebre.

Su uso también se indica en enfermedades como acecido (dificultad para respirar), en llagas, riñones, para la vista, purificar la sangre, en mordeduras de víbora, dolores musculares, quemaduras de niños, para el ombligo y dar baños a los recién nacidos, para el pujo (Contracción violenta de algún órgano), el encono (herida que supura), el susto, venteadura (fisura producida por resequedad) y la quemadura. Además, algunos autores le asignan propiedades como oxitócica (contracción del músculo uterino y provocar el parto) (Castañeda *et al.* 2007).

Castelán (2010) es su texto “Farmacia viviente: conceptos, reflexiones y aplicaciones” reporta su uso para tratar la tos, bronquitis, asma, laringitis, mala digestión, dolor de estómago, estreñimiento, reumatismo, problemas de la piel, afecciones renales, inflamaciones en general, dolores musculares, afecciones de la mujer y dolor de garganta. La forma de preparación que reporta es la decocción de las hojas y tallos tiernos, así como su administración como agua de tiempo, aunque reporta que existe un efecto acumulativo de los compuestos de la planta por lo que no recomienda su administración por más de 15 días. En 2015 Caamal-Fuentes reporta su uso para tratamiento de afecciones de la piel dentro de las practicas medicas de la población Maya en el estado de Yucatan. En el mismo año Alonso-Castro (2015) reporta su uso en las practicas médicas tradicionales de Mesoamerica para el tratamiento de afecciones estomacales; de igual manera Giovannini y colaboradores (2016) reportan su uso en Centroamérica específicamente en Nicaragua, Honduras y Belice, para el tratamiento de los efectos de esta enfermedad en la piel.

Finalmente, según Andrade-Cetto y Heinrich (2005) la hoja santa es apreciada en las prácticas médicas alternativas de México para el tratamiento de la diabetes; tomando en cuenta los diferentes reportes en trabajos etnobotánicos como son los de Martínez, 1954; Díaz, 1976; Aguilar *et al.*, 1994; Argueta, 1994; Aguilar and Xolalapa 2002).

1.1.3 Aspectos farmacológicos y fitoquímicos

Desde el punto de vista químico y farmacológico son varios los trabajos publicados sobre la especie *P. auritum* y *P. sanctum*; esta última es la sinonimia más utilizada de *P. auritum*. Estos trabajos se han realizado sobre diferentes extractos orgánicos de la planta, así como sobre el aceite esencial.

Neira-González y colaboradores (2014) demostraron las propiedades hipoglucemiantes de un extracto de hexano preparado a partir de las hojas de la planta en un estudio de tipo

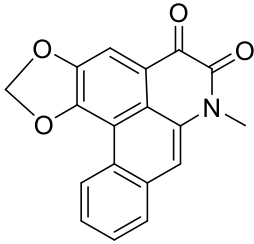
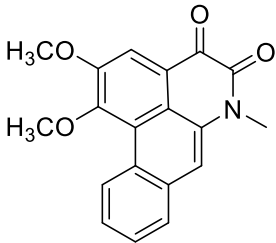
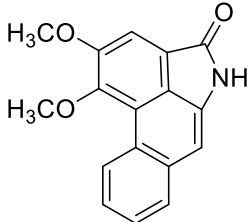
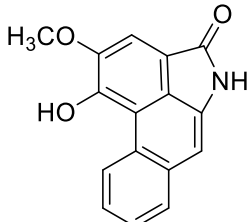
subcrónico utilizando ratas normoglucémicas. En 2012, Pineda y colaboradores reportaron la actividad de varios extractos de la planta contra hongos fitopatógenos de importancia agrícola. En una gran variedad de estudios se encontró una marcada actividad antibacteriana de varios extractos contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella newport*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus* y *Shigella flexneri*, (Misas *et al* 1979; Sharma *et al*, 2016). Trabajos más recientes reportan su efecto contra diferentes especies de *Leishmania* (*L. major*, *L. mexicana*, *L. braziliensis* y *L. donovani*); sobre *L. donovani* afecta el crecimiento intracelular del amastigote a concentraciones no tóxicas (Monsote *et al.*, 2010; Ogungbe, *et al.*, 2012).

Montalvo (1999), evaluó el efecto antiinflamatorio de un extracto hidroalcohólico en el modelo de edema inducido por carragenina en ratas; encontrándose un efecto antiinflamatorio importante comparable al de la indometacina, con un máximo de inhibición en la formación del edema del 49.5 %.

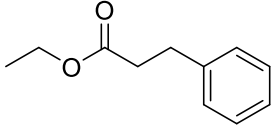
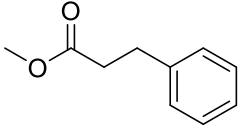
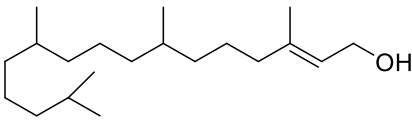
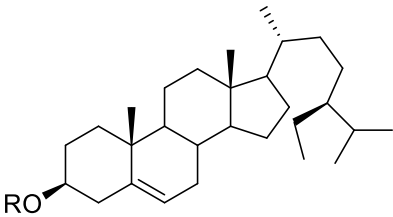
Los trabajos químicos sobre esta especie no son tan numerosos y los mismos indican la presencia en la planta de alcaloides aporfinicos, varias kavapironas, piperólicas, fenilpropanoides, amidas derivadas de la tiramina y varios compuestos aromáticos con cadenas alquílicas largas (Mata *et al.*, 2004 y referencia allí citadas). En el aceite esencial se ha reportado la presencia de safrol, uno de los componentes mayoritarios a los que se le atribuye su actividad antibacteriana; además contiene linalol, timol, carvacrol, eugenol, α -pineno y β -pineno, α -humuleno, β -cariofileno, β -elemeno, germaceno, *p*-cimeno, γ -terpineno, mirceno, entre otros (Sánchez *et. al.*, 2009; 2013).

En el **Cuadro 2** se resumen los principales compuestos aislados a la fecha de la especie. También se incluyen las propiedades biológicas demostradas para los diferentes productos. En el **Cuadro 3** se muestra la composición del aceite esencial de *P. auritum*. (Castro., 1983; Gupta *et al.*, 1985; Ciccio, 1995; Pino *et al.*, 1998; Vogler *et al.*, 2006; Monzote *et al.*, 2010; Rodríguez *et al.*, 2013; Caballero-Gallardo *et al.*, 2014).

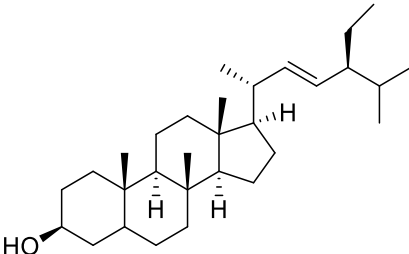
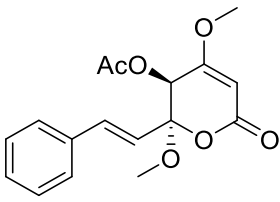
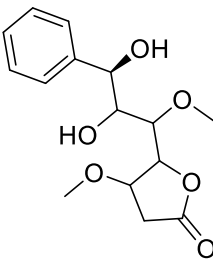
Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de *Piper auritum*.

ALCALOIDES / AMIDAS	ESPECIE / SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>cefaradiona A (1)</p>	<p><i>P. auritum</i> <i>P. sanctum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición del crecimiento de levadura (Mark, <i>et.al.</i>,2007)
 <p>cefaradiona B (2)</p>	<p><i>P. auritum</i> <i>P. sanctum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Citotóxica contra diversas líneas de células tumorales (Mark, <i>et al.</i>,2007) • Antimicobacteriana (Mata <i>et al.</i>, 2004)
 <p>cefaranona B (3)</p>	<p><i>P. sanctum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicobacteriana (Mata <i>et al.</i>, 2004)
 <p>piperolactama A (4)</p>	<p><i>P. sanctum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicobacteriana (Mata <i>et al.</i>, 2004)

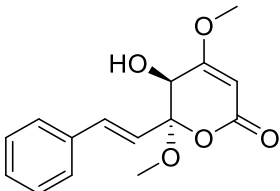
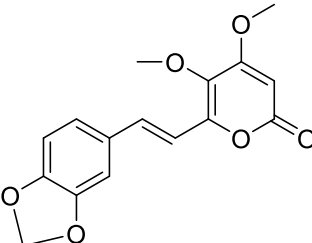
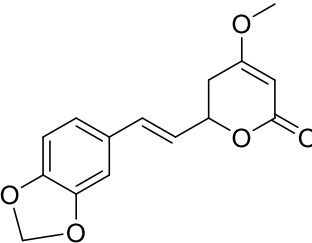
Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de *Piper auritum* (Continuación).

FENILPROPANOIDES	ESPECIE/SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>etil 3-fenilpropanoato (5)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>metil 3-fenilpropanoato (6)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
TERPENOIDES	ESPECIE / SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>transifitol (7)</p>	<i>P. auritum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
ESTEROLES	ESPECIE / SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>β-sitosterol (8)</p>	<i>P. auritum</i> <i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> Antioxidante (Yang <i>et al.</i>, 2016) Desordenes del corazón, artritis, hipercolesterolemia, modulación del sistema inmune, prevención del cáncer (cervical), hiperplasia prostática (Saiednia <i>et al.</i>, 2014) Hipolipidémico, antiinflamatorio, antibacteriano y hepatoprotector (Jozova, 2000) No genotóxico ni citotóxico (Paniagua-Pérez <i>et al.</i>, 2005)

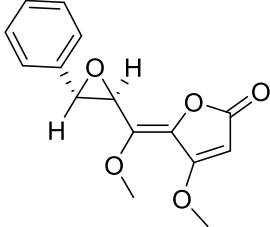
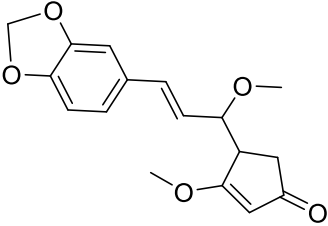
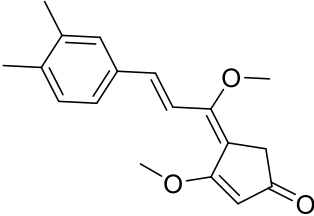
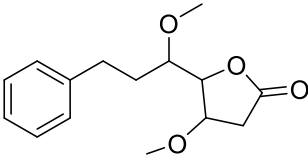
Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de *Piper auritum* (continuación).

ESTEROLES	ESPECIE / SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>estigmasterol (9)</p>	<p><i>P. auritum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Precursor de hormonas (progesterona andrógenos, estrógenos y corticoides). • Hipoglucemiante. • Analgésica y antiinflamatoria • Antioxidante • Antiosteoartrítico • Antitumoral • Hipercolesterolémico (Kaur <i>et al.</i>, 2011).
KAVAPIRONAS	ESPECIE/SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>(+)-(5S,6S)-5-acetoxi-4,6-dimetoxi-6-<i>E</i>-estiril-5,6-dihidro-2<i>H</i>-piran-2-ona (10)</p>	<p><i>P. sanctum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>(-)-treo-(3-<i>Z</i>)-5-(2,3-dihidroxi-1-metoxi-3-fenilpropilideno)-4-metoxi-2-(5-<i>H</i>)-furanona (11)</p>	<p><i>P. sanctum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada

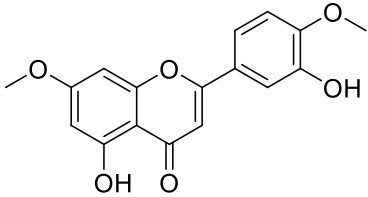
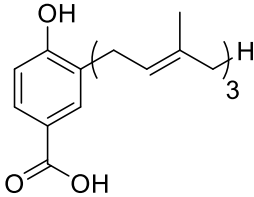
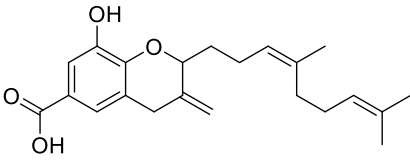
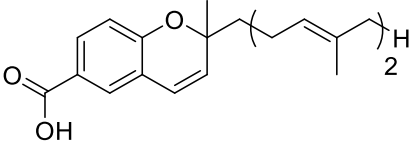
Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de *Piper auritum* (continuación).

KAVAPIRONAS	ESPECIE/SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>(+)-(S)-6,5-dimethoxy-5-hidroxi-4,6-dimetoxi-6-<i>E</i>-estiril-5,6- dihidro-2<i>H</i>-piran-2-ona (12)</p>	<p><i>P. sanctum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>5-metoxi-5,6-deshidrometisticina (13)</p>	<p><i>P. sanctum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>metisticina (14)</p>	<p><i>P. sanctum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacteriana (Fu <i>et al.</i>, 2013) • Hepatotoxicidad moderada (dependiente de la dosis) (Tang <i>et al.</i>, 2011) • Inhibitoria de NF-κB (Shaik <i>et al.</i>, 2009) • Tratamiento del Alzheimer y otros padecimientos relacionados con estrés oxidativo (Wruck <i>et al.</i>, 2008) • Herbicida y antifúngica (Xuan <i>et al.</i>, 2006) • Inhibitoria de TNF-α (Asakawa <i>et al.</i>, 2001) • Neuroprotectora (Backhauss <i>et al.</i>, 1992; Schmitz <i>et al.</i>, 1995) • Antinociceptiva y analgésica (Jamieson., 1990) • Anticonvulsiva (Kretschmar., 1969; Schmitz <i>et al.</i>, 1995)

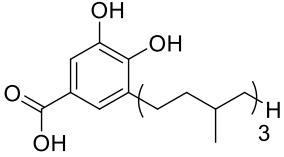
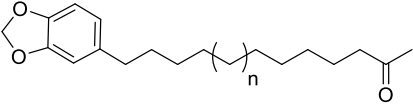
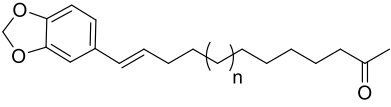
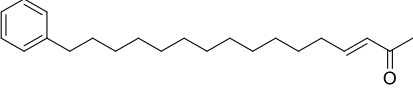
Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de *Piper auritum* (continuación).

KAVAPIRONAS	ESPECIE/SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>7,8-epoxipiperólida (15)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>metilenedioxipiperólida (16)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>Z- piperólida (17)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivante (Hansel,1996)
 <p>desmetoxyangonina (18)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicobacteriana (Mata <i>et al.</i>, 2004)

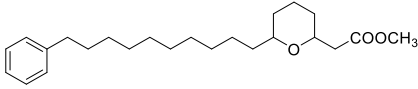
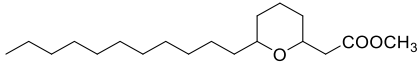
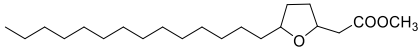
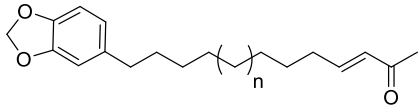
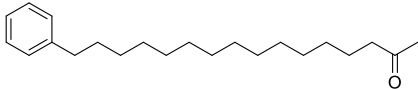
Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de *Piper auritum* (continuación).

FLAVONOIDES	ESPECIE/SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>7,4'-dimetoxi-5,3'-dihidroxi flavona (19)</p>	<i>P. auritum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
OTROS COMPUESTOS	ESPECIE/SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>ácido 3-farnesil-4-hidroxi benzoico (20)</p>	<i>P. auritum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>ácido pipercromanóico (21)</p>	<i>P. auritum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>ácido pipercromenóico (22)</p>	<i>P. auritum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada

Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de *Piper auritum* (continuación).

OTROS COMPUESTOS	ESPECIE/SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>ácido piperónico (23)</p>	<i>P. auritum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>2-oxo-14-(3',4' metilenedioxifenil)dodecano (24) n=1</p> <p>2-oxo-14-(3',4' metilenedioxifenil)tetradecano (25) n=3</p> <p>2-oxo-16-(3',4'- metilenedioxifenil)hexadecano (26) n=5</p> <p>2-oxo-18-(3',4'- metilenedioxifenil)octadecano (27) n=7</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> Antimicrobacteriana (Mata <i>et al.</i>, 2004)
 <p>2-oxo-14-(3',4'- metilenedioxifenil)- trans-13-tetradeceno (28) n=3</p> <p>2-oxo-16-(3',4'- metilenedioxifenil)- trans-15-hexadeceno (29) n=5</p> <p>2-oxo-18-(3',4'- metilenedioxifenil)- trans-17-octadeceno (30) n=7</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>2-oxo-16- fenil-trans-3-hexadeceno (31)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada

Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de *Piper auritum* (continuación).

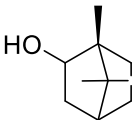
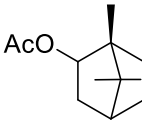
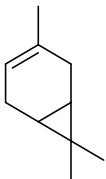
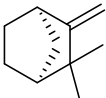
OTROS COMPUESTOS	ESPECIE/SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>metil [6-(10-fenildecanil)- tetrahidro- piran-2-il]acetato (32)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>metil 2-(6-trideciltetrahidro-2H-piran-2- il)acetato (33)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>metil 2-(5-tetradeciltetrahidro-2- furanil)acetato (34)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>2-oxo-14-(3',4'-metilenedioxifenil)- trans-3-tetradeceno (35) n=3 2-oxo-16-(3',4'-metilenedioxifenil)- trans-3-hexadeceno (36) n=5</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>2-oxo-16- fenil-3-hexadecano (37)</p>	<i>P. sanctum</i>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada

Cuadro 2. Metabolitos secundarios aislados de *Piper auritum* (continuación).

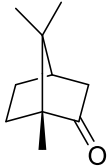
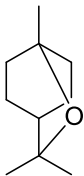
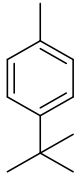
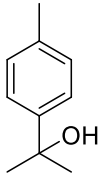
OTROS COMPUESTOS	ESPECIE/SINONIMIA	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
<p data-bbox="256 562 553 594">N-<i>trans</i>-feruloiltiramina (38)</p> <p data-bbox="358 625 456 653">R=OCH₃</p> <p data-bbox="224 688 586 720">N-<i>trans</i>-(<i>p</i>-coumaroil)tiramina (39)</p> <p data-bbox="380 751 435 779">R=H</p>	<p data-bbox="704 573 829 600"><i>P. sanctum</i></p>	<ul data-bbox="915 573 1365 600" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="915 573 1365 600">• Antimicobacteriana (Mata <i>et al.</i>, 2004)

Se ha confirmado experimentalmente que esta planta es rica en un aceite esencial, constituido principalmente por fenilpropanoides y monoterpenos, ejemplos selectos de estos metabolitos se resumen en el **Cuadro 3**.

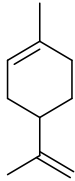
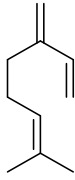
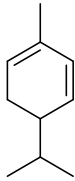
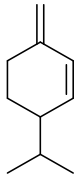
Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum*.

TERPENOIDES		ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
MONOTERPENOS	 borneol (40)	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad hepática (Chen <i>et al.</i>, 2017) • Antiepiléptica (Tambe <i>et al.</i>, 2016) • Aumenta la absorción transmembranal (Li <i>et al.</i>, 2007; Yi <i>et al.</i>, 2016) • Analgésica y Antiinflamatoria (Sun <i>et al.</i>, 2007) • Antitrombótica y anticoagulante (Li <i>et al.</i>, 2008) • Antiviral (Bhatti <i>et al.</i>, 2014) • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014)
	 acetato de borneol (41) Ac=COCH ₃	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
	 3-careno (42)	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
	 camfeno (43)	<ul style="list-style-type: none"> • Anticancerígena (Girola <i>et al.</i>, 2015) • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014)

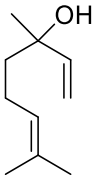
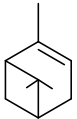
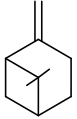
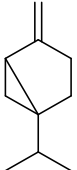
Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

	TERPENOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
MONOTERPENOS	 <p>alcanfor (44)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Analgésico (Somade <i>et al.</i>, 2017) • Antiviral (Sokolava <i>et al.</i>, 2017) • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014)
	 <p>1,8-cineol (45)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatoria (Sudhoff <i>et al.</i>, 2015) • Antiviral (Li <i>et al.</i>, 2016) • Inhibitorio de factor nuclear NF-kB (Greiner <i>et al.</i>, 2013) • Antifúngica (Bhatti <i>et al.</i>, 2014) • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014)
	 <p><i>p</i>-cimeno (46)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antifúngica • Antiviral • Antioxidante (Bhatti <i>et al.</i>, 2014) • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014)
	 <p><i>p</i>-cimeno-8-ol (47)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada

Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

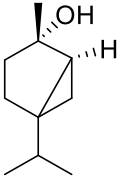
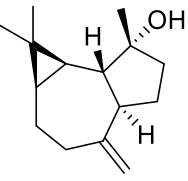
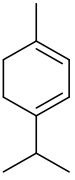
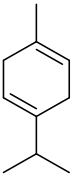
	TERPENOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
MONOTERPENOS	 <p>limoneno (48)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anticancerígena y quimiopreventiva (Crowell., 1994) • Antiinflamatoria, antiproliferativa, antiangiogénica, Inhibitoria de la HMG-CoA reductasa, Antioxidante (Sobral <i>et al.</i>, 2014) • Antibacteriana (Lu <i>et al.</i>, 2016) • Antifúngica (Bhatti <i>et al.</i>, 2014)
	 <p>mirceno (49)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antifúngica (Bhatti <i>et al.</i>, 2014) • Antinociceptiva (Rao <i>et al.</i>, 1990) • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014)
	 <p>α-felandreno (50)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antifúngica (Bhatti <i>et al.</i>, 2014)
	 <p>β-felandreno (51)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada

Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

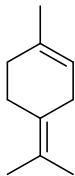
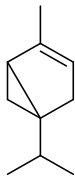
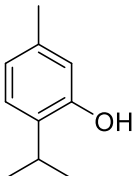
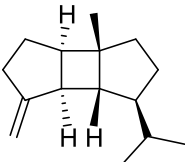
TERPENOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
<p style="text-align: center;">  linalol (52) </p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antifúngica (Manoharan <i>et al.</i>, 2017) • Antioxidante, antihipertensiva (Seol <i>et al.</i>, 2016) • Anticancerígena (Chang <i>et al.</i>, 2015) • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014) • Antiepiléptica (Vatanparast <i>et al.</i>, 2017) • Ansiolítica, sedante, antiinflamatoria y antibacteriana (Jiang <i>et al.</i>, 2015) • Antinociceptiva y anticonvulsiva (Souto-Major <i>et al.</i>, 2017)
<p style="text-align: center;">  α-pineno (53) </p>	<ul style="list-style-type: none"> • Derivados presentan actividad antimicrobiana (Dhar <i>et al.</i>, 2004) • Antiinflamatoria, antiproliferativa y antioxidante (Turkez, 2016) • Antifúngica • Antiviral (Bhatti <i>et al.</i>, 2014) • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014)
<p style="text-align: center;">  β-pineno (54) </p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatoria y antioxidante (Biradar, 2012; Bhatti <i>et al.</i>, 2014) • Antifúngica • Antiviral • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014)
<p style="text-align: center;">  sabineno (55) </p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacteriana (Bhatti <i>et al.</i>, 2014)

MONOTERPENOS

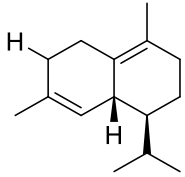
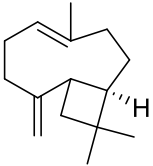
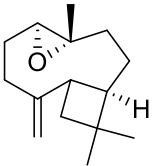
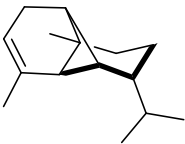
Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

	TERPENOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
MONOTERPENOS	 <p><i>cis</i>-sabinano (56)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
	 <p>espatulenol (57)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
	 <p>α-terpineno (58)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacteriana • Antifúngica • Antiviral (Bhatti <i>et al.</i>, 2014)
	 <p>γ-terpineno (59)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacteriana • Antifúngica • Antiviral (Bhatti <i>et al.</i>, 2014)

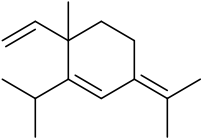
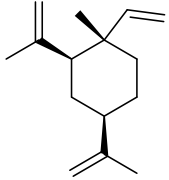
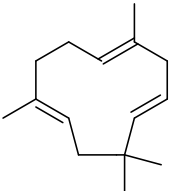
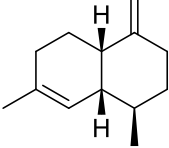
Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

	TERPENOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
MONOTERPENOS	 <p>terpinoleno (60)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Repelente (Tabanca <i>et al.</i>, 2016) • Antibacteriana • Antifúngica • Antiviral (Bhatti <i>et al.</i>, 2014)
	 <p>α-tuyeno (61)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacteriana (Bhatti <i>et al.</i>, 2014)
	 <p>timol (62)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidante • Antiinflamatoria • Anestésico local • Antinociceptiva • Cicatrizante • Antiséptica • Antibacteriana • Antifúngica (Marchese <i>et al.</i>, 2016) • Antiviral (Bhatti <i>et al.</i>, 2014) • Antitumoral (Sobral <i>et al.</i>, 2014)
SESQUITERPENOS	 <p>β-bourboneno (63)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada

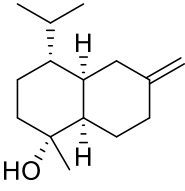
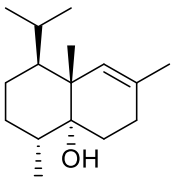
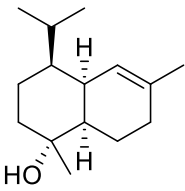
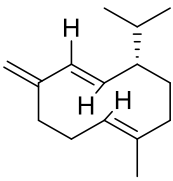
Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

TERPENOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-weight: bold; margin-right: 10px;">SESQUITERPENOS</div> <div style="text-align: center;">  <p>cadina-1(10),4-dien (δ-cadineno) (64)</p> </div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
<div style="text-align: center;">  <p>β-cariofileno (65)</p> </div>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
<div style="text-align: center;">  <p>óxido de cariofileno (66)</p> </div>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
<div style="text-align: center;">  <p>α-copaeno (67)</p> </div>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada

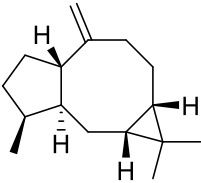
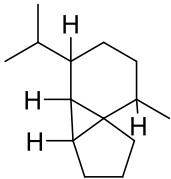
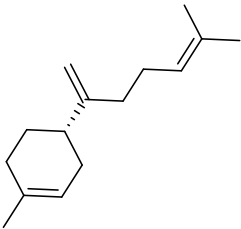
Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

	TERPENOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
SESQUITERPENOS	 <p>α-elemeno (68)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
	 <p>β-elemeno (69)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antitumoral (Zang <i>et al.</i>, 2015) • Antitrombótica • Antiinflamatoria • Antioxidante (Dong <i>et al.</i>, 2013)
	 <p>α-humuleno (70)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
	 <p>(-)-muroloeno (71)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada

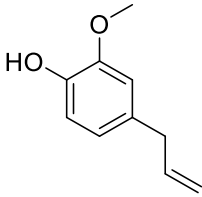
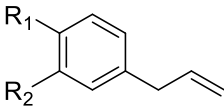
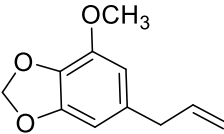
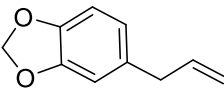
Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

TERPENOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">SESQUITERPENOS</p>	<div style="text-align: center;">  <p>β-murolol (72)</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> • no reportada
	<div style="text-align: center;">  <p>cubenol (73)</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> • no reportada
	<div style="text-align: center;">  <p>α-cadinol (74)</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> • Antibacteriana • Antifúngica (Su, 2016)
	<div style="text-align: center;">  <p>germacreno (75)</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> • Antiviral (Cagno <i>et al.</i>, 2017) • Antibacteriana (Perigo <i>et al.</i>, 2016)

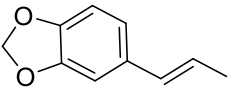
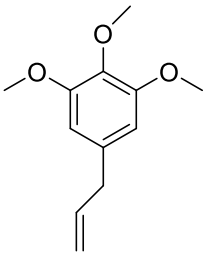
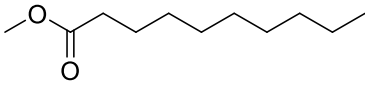
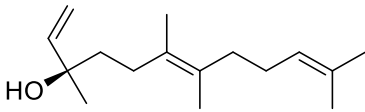

Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

TERPENOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
SESQUITERPENOS	 <p>aromadendreno (76)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no reportada
	 <p>α-cubebeno (77)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiséptica (Bae <i>et al.</i>, 2016; Kook <i>et al.</i>, 2015) • Neuroprotectora (Park <i>et al.</i>, 2015) • Antiinflamatoria (Park <i>et al.</i>, 2014)
	 <p>β-bisaboleno (78)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinergismo con ampicilina contra <i>S. aureus</i> (Nascimento <i>et al.</i>, 2007) • Anticancerígena (Yeo <i>et al.</i>, 2016)

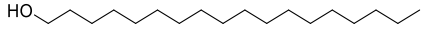
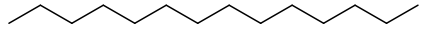
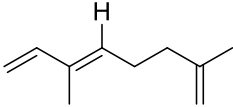
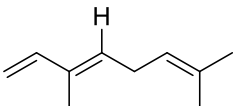
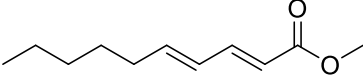
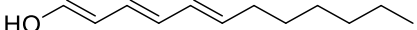
Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

FENILPROPANOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>eugenol (79)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Larvicida (Pohlit <i>et al.</i>, 2011) • Inhibitoria de la ruta del ácido araquidónico (Yarla <i>et al.</i>, 2016) • Antidiabética (Vinayagam 2016) • Antibacteriana (Parchs., 2015) • Antimutagénica • Antiinflamatoria • Antigenotóxica (Carvalho <i>et al.</i>, 2015; Charan-Raja <i>et al.</i>, 2015)
 <p><i>p</i>-eugenol (80) R₁ = OCH₃; R₂ = OH metileugenol (81) R₁ = R₂ = OCH₃</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antitumoral (Carvalho <i>et al.</i>, 2015)
 <p>miristicina (82)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiogénica • Antagonista de benzodiazepinas • Antihelmíntica • Insecticida • Induce apoptosis • Antimutagénica (Ehab, 2016)
 <p>safrol (83)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antihepatoma (Song <i>et al.</i>, 2014) • Antioxidante (Madrid <i>et al.</i>, 2014) • Antihiper glucémica y antihiperlipidémica (Rani <i>et al.</i>, 2014) • Antibacteriana (Khayyat <i>et al.</i>, 2014) • Anticancerígena (Villegas <i>et al.</i>, 2011; Yu <i>et al.</i>, 2012; Carvalho <i>et al.</i>, 2015)

Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

FENILPROPANOIDES	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>isosafrol (84)</p>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>elemicina (85)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Antibacteriano (Rossi <i>et al.</i>, 2007)
OTROS COMPUESTOS	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>metildecanoato (86)</p>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>nerolidol (87)</p>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada
 <p>heptadecano (88)</p>	<ul style="list-style-type: none"> no reportada

Cuadro 3. Principales compuestos identificados en los aceites esenciales de *Piper auritum* (continuación).

OTROS COMPUESTOS	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA
 <p>octadecanol (89)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>tetradecano (90)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>α-ocimeno (91)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>β-ocimeno (92)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>metil 2,4-decadienoato (93)</p> <p>metil Z³,Z⁶,E⁸-dodecatrienoato (94)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada
 <p>Z³,Z⁶,E⁸-dodecatrieno-1-ol (95)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • no reportada

1.2 Generalidades sobre Diabetes Mellitus

1.2.1 Definición y clasificación

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por la presencia de un estado de hiperglucemia crónica, como resultado de la falla en la secreción o acción de la insulina, o ambas; además de la hiperglucemia coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y proteínas. La hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocia con daño, disfunción y falla de varios órganos y sistemas, especialmente riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos (Harris, 1997; Sicree *et al.*, 2006).

Los tipos más comunes de diabetes son la tipo 1 (DMT1) y la 2 (DMT2); la primera resulta de la destrucción autoinmune de la mayoría de las células β del páncreas (células que sintetizan y secretan insulina), lo cual a su vez provoca una insuficiencia casi absoluta de la hormona, este tipo de diabetes puede afectar a todo tipo de personas, pero ocurre principalmente en edades tempranas; la DMT2, en cambio, se produce como resultado de la secreción deficiente y resistencia de los órganos periféricos a la acción de la insulina. La DMT2 representa alrededor del 90% de los casos de diabetes (9 de cada 10); además de presenta la mayor tasa de prevalencia en el mundo (IDF, 2017). Las personas obesas y con sobrepeso presentan el mayor riesgo de padecer la enfermedad, sin embargo, en muchos casos, factores de tipo genéticos y epigenéticos contribuyen al desarrollo de la misma (Bilous y Donnelly, 2010).

De acuerdo con la OMS y los criterios establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 para la prevención, control y tratamiento de la DM, el diagnóstico de la enfermedad se basa en los valores de glucosa en sangre resultantes de las pruebas de glucosa en ayuno (PGA) y de tolerancia a la glucosa (POTG). Niveles de glucosa en ayuno entre 110 y 125 mg/dL y la presencia de intolerancia a la glucosa son considerados como estados intermedios entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes. Cabe mencionar que la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) considera un rango más amplio entre 100 y 125 mg/dL. En el caso de la POTG, se considera un estado prediabético cuando los valores de glucosa en sangre oscilan entre 140 y 200 mg/dL después de dos horas de una administración de glucosa (75 g). Sí una persona presenta valores de glucemia en ayuno mayores a 126 mg/dL, y después de una ingesta de glucosa mayores a 200 mg/dL, y un valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor a 6.5, junto con algunos de los síntomas característicos de la enfermedad (polifagia, polidipsia o poliuria) se diagnostica con diabetes (SSA, 2016; OMS, 2017; ADA, 2017).

1.2.2 La diabetes mellitus tipo II en el mundo y en México

Rápidamente la DMT2 se ha convertido en una de las emergencias mundiales de salud del siglo XXI; cada día se diagnostican más personas con la enfermedad y la edad de los pacientes disminuye considerablemente cada año. La Federación Internacional de la Diabetes (IFD, por sus siglas en inglés) estima que existen alrededor de 425 millones de personas adultas con la enfermedad y otros 318 millones con intolerancia a la glucosa que podrían desarrollar la enfermedad a futuro; para el año 2045 la IDF estima un aumento alarmante del número casos (629 millones) (**Figura 4**).

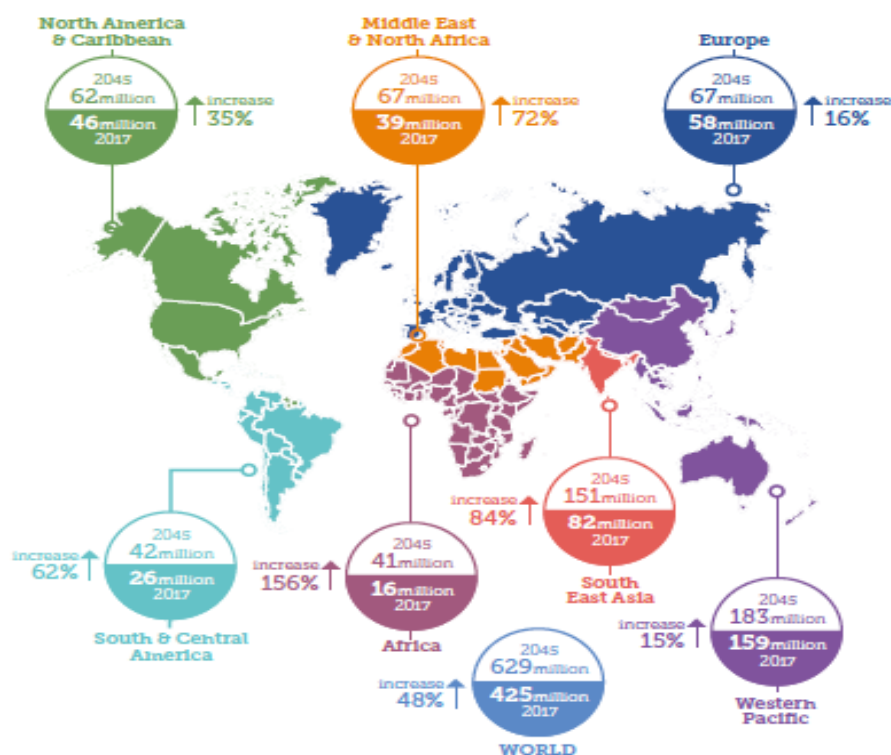


Figura 4. Prevalencia a nivel global de personas con diabetes (20-79 años), por región y estimación para el año 2045 (IFD, 2017).

En México el panorama es igual de desalentador ya que ocupa el quinto lugar a nivel global de los países con mayor índice de prevalencia de la enfermedad. En la última década la diabetes ha estado dentro de las primeras causas de muerte y se estima que existen 12 millones de personas con la enfermedad con una prevalencia del 9.4% a diferencia del 2012 que se estimaba en un 9.2%. De igual forma la tasa de sobrepeso y obesidad se incrementó a un 71% entre el 2000 y el 2016; así, el 90% de los casos de diabetes esta relacionada directamente con la obesidad y uno de cada 3 niños desarrolla obesidad, lo que incrementa aún más el riesgo de prevalencia de la enfermedad (ENSANUT MC 2016).



Figura 5. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo, según la entidad federativa en México (Gutierrez *et al.*, 2012).

1.2.3 Tratamientos farmacológicos de la DMT2

Para el tratamiento de la DMT2 se recomienda en primera instancia cambios en el estilo de vida de los pacientes, en los cuales se deberán mantener una dieta sana y realizar ejercicio de forma regular; estas medidas ayudan a controlar la glucemia en hasta un 10%; sin embargo, cuando esto no es suficiente es necesario una terapia farmacológica adecuada mediante la administración de un medicamento o la combinación de varios, y/o el empleo de insulina. Los fármacos más utilizados pertenecen a las categorías de los secretagogos (meglitinidas y sulfonilureas), sensibilizadores a la acción de la insulina (biguanidas), activadores de los receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas (tiazolidinedionas), inhibidores de las enzimas α -glucosidasas, miméticos de incretinas, e inhibidores de DPP-4 (Bilous y Donnelly, 2010).

1.2.3.1 Secretagogos

Las biguanidas son el grupo de fármacos más utilizados con éxito a nivel global desde los años 50's; la metformina, fenformina y buformina son los fármacos representativos de esta familia. La metformina ha sido desde hace varios años el fármaco de primera línea para el tratamiento de la DMT2; esta biguanida tiene su origen en el metabolito galegina aislada de *Galega officinalis*, planta utilizada desde la Edad Media para tratar la diabetes.

Las sulfonilureas son el segundo grupo de hipoglucemiantes orales más importante. La primera generación de estos fármacos incluye a los siguientes fármacos: tolbutamida, acetoxamida, tiazamida y clorpropamida, las cuales comenzaron a comercializarse en 1960; y posteriormente entre 1970 y 1990 se desarrolló una segunda generación donde destacan la glibenclamida, glicazida, glipizida y glimepirida. El sitio de acción de las sulfonilureas se encuentra en el canal K_{ATP} de la célula pancreática y se denomina receptor sulfonilurea (SUR1). La unión de los fármacos con este sitio de acción genera el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, esto induce una despolarización de la membrana y la entrada de iones calcio, acción que favorece la liberación de insulina al sistema circulatorio. Sin embargo, este tipo de medicamentos tienen efectos adversos y pueden provocar hipoglucemia, eventos cardiovasculares, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, vómito y porfiria hepática. A pesar de estos efectos secundarios, las sulfonilureas son ampliamente recetadas a pacientes en etapas tempranas de la DMT2 (Llave-Gomero, 2008; Krentz y Bailey, 2005; Bilous y Donnelly, 2010).

Otros fármacos secretagogos son las meglitinidas, que al igual que las sulfonilureas, bloquean los canales de K_{ATP} pero en un sitio diferente a SUR1. La replaglinida y la nateglinida son las más utilizadas. Estos compuestos tienen la ventaja de ejercer su efecto más rápido, sin embargo, la duración es menor. Por otro lado, el riesgo de presentar una hipoglucemia es menor ya que es necesaria la presencia de glucosa posprandial para inducir la secreción de insulina (Krentz y Bailey, 2005; Llave-Gomero, 2008).

1.2.3.2 Sensibilizadores a la acción de la insulina

Las biguanidas reducen la captación de glucosa hepática y aumentan su captación en músculo y tejido adiposo. Aunque los mecanismos de acción de la metformina sobre la regulación de la glucosa siguen en discusión, se asocian con varias vías. Así, el producto inhibe el complejo I de la cadena respiratoria, produciendo un incremento en las proporciones de ADP/ATP y AMP/ATP, los cuales activan a la AMPK a través de la cinasa hepática LKB1. La inhibición de la gluconeogénesis, la reducción en la oxidación de ácidos grasos y la translocación de los transportadores GLUT4 en músculo esquelético y tejido adiposo son consecuencia de esta activación. Además, se sugiere otro mecanismo que involucra la reducción de la glucogenólisis debido a un incremento en la producción de AMP cíclico (Krentz y Bailey, 2005; Llave-Gomero, 2008; Bilous y Donnelly, 2010).

1.2.3.3 Activación de receptores nucleares específicos PPAR

Las tiazolidinedionas (TZDs) como la rosiglitazona y la pioglitazona son una clase de fármacos antihiper glucémicos cuya principal acción consiste en reducir la resistencia periférica a la insulina, mejorando la función de sus receptores, y aumentando la captación y el metabolismo de la glucosa. Las glitazonas actúan a través de la activación de receptores nucleares específicos denominados receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR por sus siglas en inglés). Los PPAR pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares que forma heterodímeros con el receptor retinoide X. Estos aumentan la transcripción de muchos genes. Algunos de estos productos son reguladores importantes de la diferenciación de los adipocitos, la homeostasia lipídica, la acción de la insulina y la expresión de los genes transportadores de glucosa GLUT1 y GLUT4. En el tejido adiposo se activa la isoforma PPAR- γ que bloquea la liberación de ácidos grasos libres, reduce la transcripción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y favorece la acción de la insulina aumentando las concentraciones de adiponectina. Las TZDs aumentan la masa adiposa, mejoran la sensibilidad a la insulina, promueven el transporte de triglicéridos de la grasa visceral y músculo esquelético, que son los tejidos en donde se presenta esencialmente la resistencia a la insulina, hacia la grasa subcutánea. Los efectos desfavorables de las TZDs son el incremento en el peso corporal, la retención de líquidos, infecciones del tracto respiratorio, dolor de cabeza, sinusitis e incrementan el riesgo de padecer osteoporosis (Krentz y Bailey, 2005; Llave-Gomero, 2008; Cariou *et al.*, 2012).

1.2.3.4 Inhibidores de las enzimas α -glucosidasas

Estos fármacos retardan la velocidad de digestión de los carbohidratos, proporcionando una alternativa para reducir la hipoglucemia posprandial, Inhibiendo a las enzimas α -glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, etc.) presentes en las vellosidades de los enterocitos del intestino delgado; estas enzimas actúan en el desdoblamiento de carbohidratos complejos en monosacáridos, por lo tanto, sus inhibidores evitan la absorción de glucosa y el pico posprandial. La acarbosa fue el primer inhibidor de α -glucosidasas que se comercializó exitosamente seguida del miglitol y la voglibosa (Lebovitz, 1998; Krentz y Bailey, 2005).

1.2.3.5. Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)

Las incretinas son un conjunto de enterohormonas capaces de incrementar la secreción de insulina de manera glucosa-dependiente. Las incretinas endógenas que han recibido mayor atención como blanco terapéutico son: el péptido tipo 1 análogo al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). El GLP-1 se degrada por la acción de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) (Wajchenberg, 2007). El desarrollo de análogos del GLP-1 resistentes a la degradación por la DPP-4 representa hoy día un blanco terapéutico atractivo para el desarrollo de nuevos fármacos antidiabéticos. Uno de estos análogos es la exenatida, aislado de la saliva del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*). Al unirse con el receptor GLP-1, la exenatida aumenta la producción de insulina dependiente de glucosa, retrasa el vaciado gástrico, reduce la sensación de apetito y ayuda a la normalización de las funciones de las células β pancreáticas. Otro blanco terapéutico relacionado con las incretinas es la inhibición de la enzima DPP-4; la inhibición de esta enzima aumenta las concentraciones de GLP-1 y GIP. Entre los inhibidores de la enzima DPP-4 hay dos tipos de agentes, todos de administración oral, los agentes “péptido-miméticos”, que mimetizan el dipéptido N-terminal de los sustratos de la enzima; y los inhibidores no peptidomiméticos. Entre los miembros del primer grupo figuran la vildagliptina y la saxagliptina; entre los del segundo, la sitagliptina. De éstos solo la sitagliptina y la vildagliptina son comercializadas (Deacon, 2007; Wajchenberg, 2007).

1.2.4 Complicaciones de la diabetes mellitus tipo II

La hiperglucemia crónica provoca el desarrollo de una serie de complicaciones tisulares, microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (aterosclerosis). Las primeras ocurren en las células y tejidos que son incapaces de limitar el transporte de glucosa (particularmente la retina, el mesangio en el riñón y las células de Schwann); lo que provoca la activación de diversas rutas metabólicas en estos tejidos, resultando en la generación de productos nocivos. La ruta de los polioles es una de estas vías, en la cual la glucosa se reduce a sorbitol; la rápida acumulación de este producto induce estrés oxidativo y osmótico. El resultado de estos cambios es la activación de proteínas cinasas C (PKC) que promueven la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs por sus siglas en inglés). Los AGEs son productos formados por la reacción de la glucosa y otros compuestos con proteínas y otras moléculas como ácidos nucleicos, este tipo de productos forman enlaces con el colágeno de la pared de la microvasculatura dando como resultado

el espesamiento y rigidez de los vasos sanguíneos, afectando la permeabilidad y elasticidad, lo que se puede traducir en un aumento de las complicaciones de la diabetes. También estos productos se pueden unir a receptores específicos, monocitos, macrófagos, células mesangiales y endoteliales, lo que provoca la formación de especies reactivas de oxígeno y mensajeros secundarios que a su vez inducen la liberación de mediadores inflamatorios. Estos mecanismos tienen un efecto adverso, que conduce a una isquemia y a la reducción en el suministro de nutrientes en el tejido vascular, afectando así a los órganos que estos irrigan y generando las complicaciones de las diabetes más conocidas (retinopatía, nefropatía y neuropatía), condiciones que de no ser atendidas pueden incapacitar a la persona que las padece (Bilous y Donnelly, 2010).

1.2.4.1 Neuropatía diabética periférica

Una de las complicaciones microvasculares más comunes en pacientes con diabetes es la neuropatía diabética periférica (NDP). El desarrollo y progresión de esta se debe en gran parte a la hiperglucemia; aunque los mecanismos que la desencadenan no están del todo caracterizados; sin embargo, se asocia generalmente a numerosos mecanismos bioquímicos (estrés oxidativo y disfunción mitocondrial) que parecen estar íntimamente relacionados con la disfunción nerviosa y disminución de la capacidad regenerativa. La semiología de la NDP es muy variada, consiste en síntomas motores, resultado del daño en los axones, que se observan principalmente en los nervios más largos, por lo tanto, se ve afectada la sensibilidad en los pies, que se puede extender de manera progresiva a las extremidades superiores; síntomas sensitivos que pueden ser negativos (hipoestesia) o positivos (parestias). Los síntomas negativos se deben a una pérdida sensorial generalizada, y se corre un alto riesgo de la formación de úlceras en el pie. Los segundos surgen espontáneamente en respuesta a la estimulación, y a menudo se clasifican en dolorosos y no dolorosos; entumecimiento, sensación de quemazón, ardor, picazón y percepción anormal al dolor y temperatura son los síntomas más comunes (Obrosova, 2009; Bilous y Donnelly, 2010; Farmer *et al.*, 2012).

El dolor en la neuropatía es multifuncional y ocurre a diferentes niveles, surge en la fase simpática periférica del sistema nervioso como resultado de la degeneración o cambios funcionales en las fibras C, para migrar a las fibras A β y A δ , lo que conduce a una pérdida de vibración y sensación táctil, esto afecta en gran medida la detección de estímulos

nocivos y no nocivos; y finalmente en el sistema nervioso central se generan señales de dolor espontáneas (Zochodne, 2007; Lennertz *et al.*, 2011).

Existen diversas terapias tópicas y sistémicas, aunque pocas son aprobadas para el tratamiento farmacológico y el manejo del dolor neuropático. El estricto control de la hiperglucemia puede impedir el desarrollo de NDP y/o ralentizar la progresión de esta enfermedad. Los tratamientos son sintomáticos e incluyen en primera instancia antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, desipramina), inhibidores de la recaptura de serotonina-noradrenalina (duloxetina) y anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina, carbamazepina), en segunda instancia los opioides (tramadol, tapentadol, oxicodona) y antioxidantes (ácido α -lipoico). Las terapias combinadas existentes se centran tanto en las características causales, sintomáticas y en aumentar la capacidad reparadora endógena, también pueden mejorar la función nerviosa, mejorar la regeneración en NDP y la respuesta a los factores tróficos (Tesfaye *et al.*, 2005, 2011; Obrosova, 2009; Bilous y Donnelly, 2010; Farner *et al.*, 2012).

1.3 Generalidades del dolor

El dolor es una experiencia sensorial multidimensional que es intrínsecamente desagradable y se asocia a una lesión. Puede variar en intensidad, calidad, duración y derivación (superficial o profunda, localizada o difusa). Aunque esencialmente es una sensación, el dolor tiene componentes cognitivos y emocionales fuertes; se describe en términos de sufrimiento (Merskey *et al.*, 1994; Woolf, 2000).

La asociación internacional para el estudio del dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define al dolor como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable que se asocia con una lesión tisular real o posible, o descrita en términos del daño” (Merskey *et al.*, 1994). La función de alerta del dolor desencadena respuestas protectoras (retirada motora refleja y respuestas conductuales) tratando de mantener la lesión tisular al mínimo. Cuando la lesión tisular (degradación celular con liberación de sustancias bioquímicas) es inevitable, se produce una cascada de cambios en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) responsable de la percepción del dolor (Jacobson y Mariano, 2001; Woolf, 2004).

El dolor, que aparece habitualmente en respuesta a un daño identificable con estimulación del sistema nociceptivo (desde la periferia, pasando por la médula espinal, hasta la corteza cerebral, donde se percibe la sensibilidad), evoluciona de manera limitada. El dolor agudo

es útil o adaptativo porque se trata de una sensación fisiológica vital que alerta al individuo que debe evitarse algo perjudicial que hay en el entorno. Además, cuando se produce lesión tisular (tras un estímulo nocivo), el dolor adaptativo induce un estado (reversible) de hipersensibilidad localizada (estímulos que normalmente no causan dolor pasan a producirlo) en y alrededor de la zona afectada, evitando el uso de la parte lesionada. Este dolor inflamatorio adaptativo intenta contribuir a la reparación después de la lesión tisular, de modo que favorece la cicatrización (Scholtz y Woolf, 2002; Woolf, 2004).

Por el contrario, el dolor patológico no ofrece ventaja biológica alguna porque no está acoplado a un estímulo nocivo ni a la cicatrización tisular. Es la expresión de una plasticidad o capacidad de modificación inapropiada del sistema nervioso y suele ser persistente o recurrente. Puede producirse en respuesta a una lesión del sistema nervioso (nervio periférico, ganglio de la raíz dorsal, raíz dorsal, sistema nervioso central), lo que se conoce como dolor neuropático. Básicamente, el dolor no adaptativo (neuropático) es el dolor como enfermedad (Wiertelak et al., 1994; Scholtz y Woolf, 2002; Woolf, 2004).

1.3.1. Componentes del dolor

La experiencia del dolor se ha dividido en dos componentes, uno localizante y discriminativo, y el otro, afectivo y de alerta. El primero informa al paciente sobre la naturaleza, intensidad, duración y localización del dolor; y proporciona claves para el diagnóstico del estado patológico que lo causa. El componente afectivo y de alerta es el que demanda la atención del individuo, provoca una sensación desagradable que motiva al aprendizaje de la percepción dolorosa con el fin de suprimir las conductas que lo causaron. Este componente es responsable de la respuesta conductual al dolor y está asociado con los reflejos motores de evitación. El componente afectivo y de alerta se considera subjetivo ya que se ha observado experimentalmente que la gente reporta dolor en ausencia de daño a tejidos u otra causa patológica (Melzack y Casey, 1968; Hyman y Cassem, 1995; Casey, 1999; Woolf, 2004).

1.3.2 Clasificación del dolor

Existen varias clasificaciones de dolor, siendo de las más usadas, según su duración o evolución y discriminación espacial, debido a que tienen implicaciones de tipo diagnóstico y terapéutico. Entre ellas tenemos:

1.3.2.1 Duración o evolución

De acuerdo con la duración del dolor se tienen dos categorías: dolor agudo y dolor crónico. El dolor agudo es aquel que comprende un lapso relativamente corto, suficiente para que los tejidos dañados sanen, considerándose como norma un tiempo de 2 semanas y un máximo de 3 meses. Esta categoría constituye un mecanismo fisiológico útil, necesario y protector, puesto que evita la exposición a estímulos dañinos, mediando reflejos de protección para limitar el daño e iniciando los procesos de reparación (Melzack y Casey, 1968; Casey, 1999; Woolf, 2004).

Por otro lado, el dolor crónico es aquel que persiste más allá del tiempo necesario para que los tejidos sanen, incluso después de que el agente causante ha sido eliminado. Este dolor tiene grandes efectos psicológicos y conductuales. En la mayoría de los casos, se le atribuyen causas de tipo neurológico, endocrino e inclusive genéticas. Esta categoría constituye un problema de salud pública, debido a los problemas que genera a quien lo padece en términos de calidad de vida, capacidad para desenvolverse en el medio, ausentismo laboral, etcétera (Bonica, 1990).

1.3.2.2 Características somatosensoriales o discriminación espacial

Dentro de esta categoría el dolor epicrítico se describe como superficial, de localización precisa y delimitada por el paciente, quien lo puede describir como punzante, lacerante, quemante, opresivo o fulgurante.

El dolor protopático es difuso, mal localizado por el paciente y referido en varios cuadros clínicos y acompañado de otros síntomas como náuseas y mareos. En relación a la etiología del dolor, ésta puede ser traumática, genética, infecciosa, inflamatoria o mecánica (Bonica, 1990).

1.3.2.3 Fisiología

El dolor fisiológico es aquel desencadenado por estímulos específicos de gran intensidad, bien localizados y de tipo transitorio. Su rol fundamental es proveer un sistema protector, advirtiendo sobre estímulos potencialmente dañinos (Woolf, 2004; Bonica, 1990).

Dentro de esta categoría se encuentra el dolor inflamatorio, el cual es generado por la existencia de una lesión tisular, la cual conduce a un estado inflamatorio, con la consecuente liberación de mediadores químicos y una activación permanente de las vías nociceptivas (Bonica, 1990; 1997).

El dolor neuropático, se produce por anomalías funcionales o estructurales en el sistema nervioso periférico (SNP) o central (SNC), lo que ocasiona descargas espontáneas y paroxísticas que son interpretadas como dolor. Se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante, con hiperalgesia y alodinia (dolor producido por un estímulo que normalmente no lo produce) (Bonica, 1990; 1997).

1.3.3 Nocicepción

Existe una diferencia entre los términos nocicepción y dolor. La palabra nocicepción deriva de la raíz latina *nocere* que significa daño o lesión. La nocicepción es el proceso por el cual estímulos térmicos, mecánicos o químicos intensos son detectados por una subpoblación de fibras nerviosas periféricas llamadas nociceptores. En tanto que el término dolor involucra la percepción de un estímulo aversivo, lo cual requiere de la capacidad de abstracción y la elaboración de impulsos sensoriales. La nocicepción involucra la activación de los nociceptores y comprende diversos procesos como la transducción (conversión de los estímulos nocivos en un potencial de acción a nivel de los receptores); la transmisión (vía de propagación del potencial de acción, de manera centrípeta y ascendente a través de las vías del SNP y del SNC) (Kuner, 2010); la modulación (modificación de la transmisión del impulso a distintos niveles por los sistemas analgésicos endógenos) y la percepción; este último es el resultado de la interacción de los anteriores con la psique del individuo para crear la experiencia emocional y, como tal, subjetiva que se percibe como dolor (Millan, 1999; Basbaum y Jessell, 2000; Woolf, 2004).

1.3.3.1 Nociceptores

Los nociceptores son un grupo especial de receptores sensoriales capaces de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos; reciben y transforman los estímulos locales en potencial de acción que son transmitidos a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hacia el SNC. El umbral de dolor de estos receptores no es constante y depende del tejido en el que se encuentren distribuidos (e.g. piel, mucosas, membranas, tejido conectivo de órganos viscerales, ligamentos y cápsulas articulares, músculos, tendones y vasos arteriales) (Basbaum y Jessell, 2000). Las fibras aferentes de los nociceptores tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal, alcanzando la médula espinal a través de las raíces dorsales, terminando en la sustancia gris del asta posterior medular. Este recorrido es el correspondiente a las neuronas de primer orden y en la transmisión sensitiva, se denomina primera neurona sensorial (Woolf y Ma, 2007) (**Figura 6**).

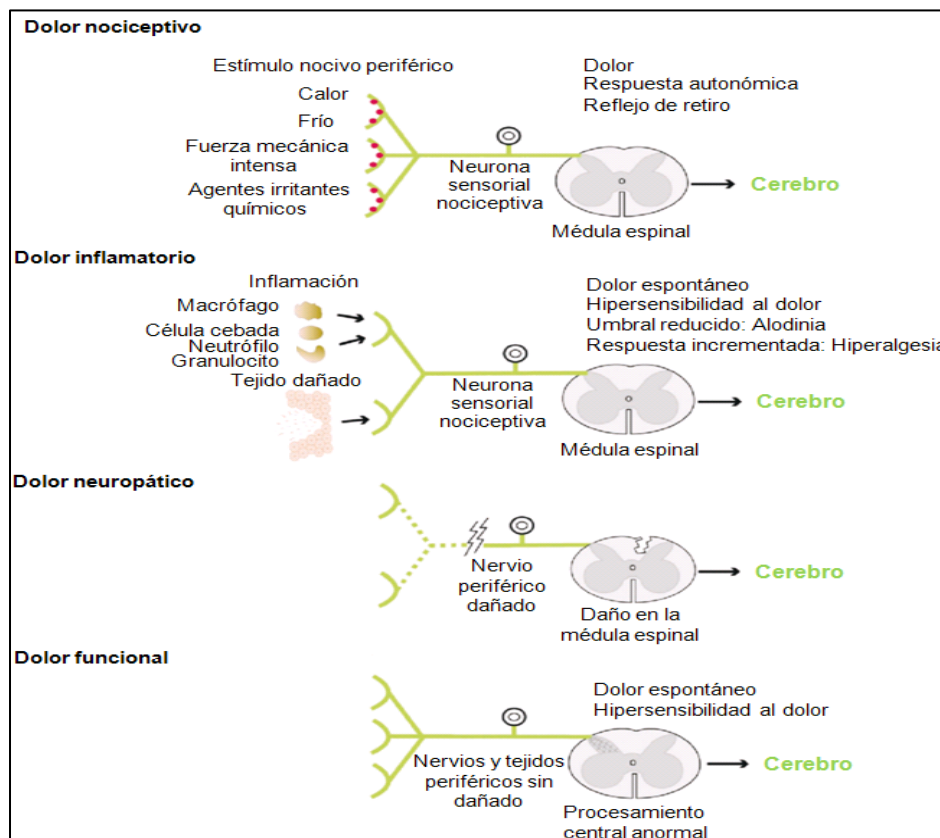


Figura 6. Clasificación del dolor (modificada de Woolf, 2004)

Los nociceptores se activan sólo cuando la intensidad del estímulo alcanza un rango nocivo, sugiriendo que poseen propiedades biofísicas y moleculares que los hacen capaces de detectar y responder selectivamente a estímulos potencialmente dañinos. Esta capacidad de distinguir puede asociarse al alto umbral de estimulación que presentan y a la capacidad de relacionar de manera directa la frecuencia de la descarga con la intensidad del estímulo detectado (Bessou y Perl, 1969; Basbaum et al., 2010).

En función de diámetro y la velocidad de conducción las distintas fibras nerviosas se clasifican en los siguientes tipos: A, B y C. El tipo A está formado por fibras mielinizadas gruesas y rápidas, mediadoras de sensaciones somáticas. Se dividen en los subtipos $A\alpha$, $A\beta$, $A\gamma$ y $A\delta$. Las fibras de tipo B también son mielinizadas, de menor diámetro que las de tipo A y median la información vegetativa, y a diferencia de las de tipo A no generan un potencial ulterior negativo después de la estimulación. Las fibras tipo C son no mielinizadas y constituyen dos terceras partes de todas las fibras nerviosas periféricas. Pueden transmitir una gran cantidad de información, aunque de manera muy lenta. Son las encargadas de mediar el “segundo dolor” o dolor lento (Julius y Basbaum, 2001; Basbaum et al., 2010) (Figura 7).

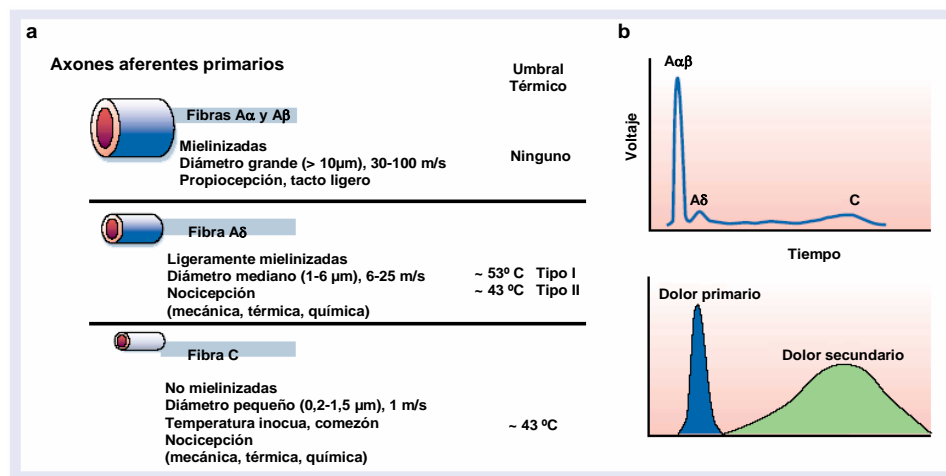


Figura 7. Diferentes tipos de nociceptores. **a.** Los nervios periféricos incluyen las fibras mielinizadas de diámetro pequeño ($A\delta$) y las fibras de diámetro mediano a grande ($A\alpha, A\beta$), así como también a las fibras no mielinizadas de diámetro pequeño (C). **b.** La velocidad de conducción está directamente relacionada con el diámetro de las fibras como se ha mostrado en los registros de potenciales de acción de los nervios periféricos. Las fibras $A\delta$ y C contribuyen al dolor primario y secundario, respectivamente en respuesta a una lesión. Modificado de (Julius y Basbaum, 2001).

Existe una subdivisión de los nociceptores de fibra $A\delta$, el tipo I y tipo II. Las fibras de tipo I (HTM, del inglés high-threshold mechanical nociceptors) responden a estímulos de tipo

mecánico y químico, presentan un incremento gradual de la respuesta al calor, el umbral de respuesta al calor es relativamente alto (>50°C). Si el estímulo se mantiene, estas fibras pueden responder a temperaturas más bajas; en presencia de daño tisular pueden ser sensibilizadas. Las fibras A δ de tipo II contribuyen al dolor secundario, presentan un umbral de calor bajo, pero un umbral mecánico más alto (Julius y Basbaum, 2001).

Las fibras C también son heterogéneas, la mayoría son polimodales, es decir, incluyen a una población que es sensible a calor y otra sensible a estímulos mecánicos (CMH) (Perl, 2007). Existe un grupo especial de nociceptores de las fibras C, denominados silentes o dormidos que se encuentran en diferentes tejidos y responden con la temperatura, pero son insensibles a estímulos mecánicos; estas fibras desarrollan sensibilidad mecánica solo en presencia de daño (Schmidt *et al.*, 1995). Es importante hacer notar que no todas las fibras C son nociceptores. Algunas responden al frío o al rozamiento inocuo de piel pilosa, pero no al calor o estimulación química. Estas últimas parecen mediar el tacto agradable (Olausson *et al.*, 2008).

Los nociceptores también son distinguidos de acuerdo a su expresión diferencial de canales que le confieren sensibilidad a calor (TRPV1), frío (TRPM8), ácido (ASIC's), e irritantes químicos (TRPA1) (Julius y Basbaum, 2001) (**Figura 8**).

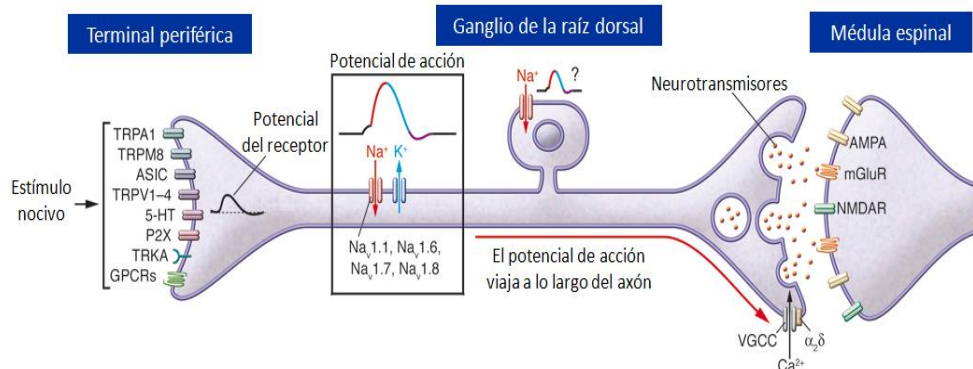


Figura 8. Cuerpos celulares de los nociceptores. Las terminales periféricas responden a estímulos nocivos o daño al tejido, a través de receptores y canales iónicos incluyendo canales TRP, canales iónicos sensibles a ácido (ASIC), receptores de serotonina (5-HT), receptores de ATP (P2X), receptores con actividad de tirosinacinasasa A (TRKA) y numerosos receptores acoplados a proteínas G que indirectamente activan canales iónicos. Los receptores en las terminales periféricas responden a estímulos nocivos térmicos, mecánicos y químicos. Cuando se alcanza el umbral de despolarización, los canales de sodio dependientes de voltaje son activados y se genera un potencial de acción. El potencial de acción se propaga a lo largo del axón hacia las terminales presinápticas de la sinapsis con neuronas de segundo orden en el asta dorsal. El influjo de calcio a través de canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) induce la liberación de neurotransmisores como glutamato de la terminal presináptica. El glutamato activa a los receptores ionotrópicos AMPA, NMDAR y a los receptores metabotrópicos (mGluR) de glutamato en las terminales postsinápticas en la médula espinal, así la información sensorial es transmitida a través de vías ascendentes a centros superiores en el cerebro (Modificado de Raouf *et al.*, 2010).

Cuando se presenta un daño tisular o inflamación, se liberan del tejido dañado mediadores químicos del dolor que pueden sensibilizar o activar a los nociceptores. Estos además de responder, tienen la capacidad de liberar diferentes mediadores químicos por “activación antidrómica” entre ellos, la SP, el CGRP, y el glutamato (Björkman, 1995; Millan, 1999).

1.4 Inflamación

La inflamación es una respuesta compleja e inespecífica del sistema inmunológico de un organismo al daño causado a sus células o tejidos vascularizados por patógenos bacterianos o por cualquier agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. La respuesta inflamatoria sirve para contener, así como aislar la lesión, y en su caso destruir el agente agresor. Está estructuralmente entrelazada con el proceso de reparación (reemplazo de un tejido perdido o destruido) (Gallin, 1989; Weiss, 2002).

Los aspectos básicos que se destacan en el proceso inflamatorio son:

- Una respuesta de la pared vascular y una respuesta celular inflamatoria.
- La focalización de la respuesta, que tiende a circunscribir la zona afectada.
- Efectos mediados por proteínas plasmáticas circulantes y factores producidos en la zona por la pared vascular o las células inflamatorias.
- Terminación cuando se elimina la causa y los mediadores secretados; también participan mecanismos antiinflamatorios activos.
- Asociación estrecha con la curación; incluso cuando la inflamación destruye, pone en marcha acontecimientos que al final reparan la lesión.
- Una respuesta fundamental protectora; sin embargo, la inflamación puede ser también perjudicial, por ejemplo, al causar reacciones de hipersensibilidad peligrosas para la vida o una lesión continua y progresiva del órgano por una inflamación crónica y la posterior fibrosis (artritis reumatoide, aterosclerosis).

El proceso inflamatorio puede producir signos y síntomas locales, regionales y sistémicos; la aparición de alteraciones sistémicas se observa generalmente en cuadros graves que no sólo comprometen localmente al tejido dañado (Robbins y Cotrans, 2012). Entre los cambios locales están los denominados signos cardinales de la inflamación: el calor (aumento de la temperatura local) debido a dilatación vascular, el rubor (enrojecimiento o eritema) debido a dilatación vascular y congestión, el tumor (aumento de volumen, edema)

debido a un aumento en la permeabilidad vascular, y el dolor, debido a la liberación de mediadores. Posteriormente, Virchow agregó un quinto signo denominado impotencia funcional del órgano afectado (Celso, 1966). Estos cinco signos son característicos de la inflamación aguda. Si la inflamación se hace más intensa pueden aparecer cambios regionales como la inflamación de los ganglios linfáticos adyacentes a la zona inflamada (Celso, 1966).

Existen numerosos componentes que participan en el proceso inflamatorio (Gallin, 1989). Dentro de los componentes celulares se incluyen a las células del tejido conjuntivo, las células endoteliales, mastocitos, fibroblastos e histocitos; en las células sanguíneas, a los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos, basófilos y esinófilos), leucocitos mononucleares (linfocitos T y B, monocitos-macrófagos) y eritrocitos. Los componentes sanguíneos involucrados en el proceso inflamatorio incluyen varios tipos de fibras (fibras nerviosas, reticulina, colágenas, elásticas), sustancia fundamental (colágeno, proteoglicanos, fibronetina), vasos sanguíneos y linfáticos; los primeros incluyen arteriolas, capilares y vénulas; además del sistema del complemento y coagulación (Robbins y Cotrans, 2012).

1.4.1 Inflamación aguda

Existen componentes que caracterizan a la inflamación aguda como son (i) las alteraciones en el calibre vascular, que provocan un aumento del flujo sanguíneo; y (ii) cambios estructurales de los microvasos que permiten que las proteínas plasmáticas y los leucocitos abandonen la circulación para producir exudados inflamatorios, la migración de leucocitos de los vasos sanguíneos y acumulación de los mismos en la zona de la lesión (Robbins y Cotrans, 2012).

1.4.2 Inflamación crónica

La inflamación crónica tiene factores etiológicos distintos y un patrón histológico diferente a la inflamación aguda. Es una respuesta de curso prolongado en el tiempo (semanas, meses e incluso años). La inflamación crónica puede evolucionar de una inflamación aguda, cuando el proceso inflamatorio no es capaz de eliminar al agente causal, o se ve impedido el proceso de reparación. En una gran cantidad de casos, la inflamación crónica se inicia como un proceso primario. Los agentes etiológicos son de baja toxicidad, en relación a los

que originan inflamaciones agudas. Existen diversos agentes como microorganismos intracelulares que producen una infección prolongada, sustancia o materiales inertes no degradables y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (Robbins y Cortans, 2012).

1.5 Tratamiento del dolor

Dentro de la amplia gama de fármacos terapéuticos, existen agentes capaces de inducir efectos selectivos en la inhibición de la neurotransmisión del dolor. Los fármacos más importantes en el tratamiento del dolor son los anestésicos locales, analgésicos opioides y analgésicos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs).

Los co-analgésicos son un grupo de fármacos cuyo propósito original era otro distinto a eliminar el dolor. Así pues, se utilizan la mayoría de las veces, para tratar síntomas que pueden acompañar al proceso doloroso (insomnio, depresión, ansiedad) en cuadros como el “síndrome del miembro fantasma” o en neuralgia pos-herpética. Algunos fármacos que se clasifican en este grupo son: antidepresivos tricíclicos (e.g. amitriptilina, nortriptilina), anticonvulsivantes (e.g. carbamazepina), los corticoesteroides (e.g. prednisona) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (Dworkin, *et al.* 2003, Martorell, *et al.*, 2004).

1.5.1 Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) son los fármacos más utilizados en la actualidad, constituyendo un conjunto de compuestos que presentan un efecto similar, pero que pertenecen a diferentes clases químicas (**Cuadro 4**).

Sus principales propiedades son:

-*Antiinflamatoria*: inhiben distintas fases en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía COX-2.

- *Analgésica*: inhibe la síntesis de prostlangadinas e impiden la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios.

- *Antipirética*: inhiben la síntesis de PGE2 suprimiendo la respuesta que conlleva al aumento de la temperatura corporal.

Actualmente se podría también considerar el efecto de antiagregante plaquetario. Esta acción la cumplen el ácido acetilsalicílico y otros AINEs que inhiben la COX plaquetaria.

Cuadro 4. Principales grupos de AINEs (Florez *et al.*, 2003).

Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
Ácidos	
A) Salicílico	Ácido acetilsalicílico
B) Enólico	
i) Pirazonas	Metamizol
ii) Pirazolidindionas	Fenilbutazona
iii) Oxicams	Piroxicam, meloxicam
C) Acético	
i) Indolacético	Indometacina
ii) Pirrolacético	Ketorolaco
iii) Fenilacético	Diclofenaco
D) Propiónico	Dexibuprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Dexketoprofeno, Naproxeno
E) Antranílico	Ácido mefenámico, Clonixinato de lisina
No ácidos	
A) Sulfoanilidas	Nimesulida
B) Paraaminofenoles	Paracetamol
3) Inhibidores específicos de la COX-2	Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib

La mayoría de los AINEs inhiben de manera no selectiva, tanto a la isoforma COX-1, como a la COX-2. La inhibición de la COX-2, es la principal responsable de las reacciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de los AINEs y por la inhibición simultánea de la COX-1, se sumarían las reacciones adversas (Waner, *et al.*, 2004). Estos potenciales efectos secundarios, llevaron al desarrollo de los inhibidores selectivos de la COX-2

(coxibs), pero estudios sobre modelos de dolor agudo demostraron que los inhibidores selectivos de la COX-2 no presentan una mayor eficacia que los no selectivos, además de contribuir a una mayor prevalencia de morbilidad cardiovascular (Grosser, *et al.*, 2006). Esto se da en contraposición con ciertos beneficios tales como la no producción de úlceras gástricas, efectos ligeros sobre agregación plaquetaria y un incremento en la duración de los analgésicos convencionales (Vane, 2003; Simmons, *et al.* 2004).

II. Hipótesis

Los reportes etnobotánicos acerca del uso popular de la especie *Piper auritum* Kunth para el tratamiento de afecciones dolorosas y diabetes sugieren que los preparados tradicionales de la planta poseen propiedades antinociceptivas, antihiper glucémicas y/o hipoglucemiantes que se pueden comprobar mediante la experimentación farmacológica apropiada.

III. Objetivos

Objetivo general: Establecer la seguridad y eficacia preclínica de la infusión de *P. auritum* para el tratamiento de la diabetes y padecimientos dolorosos mediante estudios farmacológicos adecuados, con la finalidad de contribuir al conocimiento de esta especie en las prácticas médicas alternativas de México.

Objetivos particulares:

1. Establecer de manera preliminar la inocuidad de la especie mediante la evaluación de la toxicidad aguda del extracto acuoso de la planta empleando la metodología de Lorke en ratones.

2. Determinar el potencial hipoglucemiante y antihiper glucémico de la infusión de *P. auritum* mediante la evaluación de sus efectos en los niveles de glucemia en ratones de la cepa ICR, tanto normoglucémicos como hiper glucémicos, utilizando experimentos de tipo agudo, y pruebas de tolerancia oral a la glucosa y sacarosa, respectivamente.

3. Determinar el potencial antinociceptivo y antiinflamatorio del extracto acuoso de *P. auritum* mediante su evaluación en los modelos de formalina y edema inducido por carragenina en ratones.

4. Establecer de manera preliminar el efecto antihiper algéico del preparado acuosos mediante la evaluación de formalina en ratones hiper glucémicos.

IV. Metodología experimental

4.1 Material vegetal

La especie medicinal *Piper auritum* Kunth (3 kg) fue adquirida en el mercado de Sonora (Fray Servando Teresa de Mier 419, Zona Centro, 15800) en la Delegación Venustiano Carranza en la Ciudad de México, el 20 de agosto de 2015, la planta tiene como procedencia la comunidad de Ayala en el municipio de Huautla en el Estado de Morelos, donde es cultivada para su comercialización en diferentes mercados de la zona centro del país. Una muestra de la planta fue prensada para generar una muestra de referencia que fue depositada en el Herbario Nacional (MEXU) con el número de voucher 1457311. La identidad y la clasificación de la especie la estableció el Biólogo Sergio Palapa (Facultad de Ciencias, UNAM).

4.2 Preparación del extracto acuoso

La preparación del extracto acuoso se realizó mediante una infusión, a partir de 40 g del material vegetal seco en 1L de agua hirviendo; el infuso resultante se dejó reposar durante 30 min. Posteriormente se filtró y se concentró a sequedad en un rotaevaporador acoplado a una bomba de vacío, obteniéndose 9 g de un extracto café con apariencia resinosa. Este proceso se repitió cuantas veces fue necesario hasta obtener la cantidad adecuada de extracto para la realización de los diferentes ensayos.

4.3 Evaluaciones farmacológicas *in vivo*

4.3.1 Animales experimentales

Todos los ensayos farmacológicos se realizaron utilizando ratones machos de la cepa ICR (25-30 g de peso) adquiridos en el Centro UNAM-ENVIGO (ENVIGO RMS, S.A. de C.V.). Los animales se mantuvieron en condiciones estándar de laboratorio, de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana para el Cuidado y Manipulación de Animales de Laboratorio (NOM-062-ZOO-1999), con temperatura controlada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), ciclos de 12/12 h luz/oscuridad, acceso a alimento estándar y agua simple *ad libitum* y humedad relativa (70-80%). El Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales

de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Química, UNAM, aprobó los protocolos experimentales (FQ/CICUAL/132/16, FQ/CICUAL/133/16, FQ/CICUAL/134/16, FQ/CICUAL/136/16). Al concluir todos los experimentos, los animales fueron sacrificados mediante hipoxia en una cámara de CO₂.

4.3.2 Preparación y administración de las muestras

Para las evaluaciones de toxicidad aguda y del potencial hipoglucemiante y antihiper glucémico, los fármacos de referencia y los diferentes tratamientos (extractos y/o compuestos puros), se suspendieron en el vehículo (solución salina isotónica, NaCl 0.9%-Tween 80 al 0.05%) y fueron administrados por vía intra gástrica (*p.o.*) utilizando cánulas de acero inoxidable en un volumen de 0.2 mL/10 g de peso. Por otra parte, en las evaluaciones del potencial antinociceptivo, antihiperalgésico y antiinflamatorio los controles y los tratamientos se disolvieron en el vehículo constituido por solución salina y DMSO al 0.05% y se administraron vía subcutánea (*s.c.*) en el dorso de la extremidad posterior derecha con una jeringa hipodérmica en volumen de 30 µL por pata.

4.3.3 Evaluación de la toxicidad aguda

La evaluación de la toxicidad aguda del extracto acuoso de *P. auritum*, se estableció de acuerdo al método descrito por Lorke (1983). El estudio se realizó en dos fases: en la primera los animales se trataron con 10, 100 y 1000 mg/kg del preparado; en la segunda fase, los animales recibieron dosis de 1600, 2900 y 5000 mg/kg de los mismos tratamientos. Cada administración se efectuó por vía oral y por triplicado. Al grupo control solo se le administro el vehículo. Posterior a la administración de los tratamientos, los animales fueron monitoreados durante 1 h para observar posibles cambios en los patrones de comportamiento y/o muerte. En las dos fases experimentales, los animales se observaron durante 14 días, registrándose el peso y/o defunción. Al finalizar la evaluación los animales fueron sacrificados en una cámara de CO₂, para realizar una disección en el abdomen y así aislar los órganos vitales (hígado, riñón, corazón y estómago) para hacer un estudio macroscópico en busca de algún daño o alteración. Los animales que fallecieron en el transcurso del experimento también fueron sometidos al mismo estudio *post-mortem*. La DL₅₀ (dosis que produce la mortalidad del 50% de los animales evaluados) se determinó mediante la media geométrica de las dosis ensayadas (Lorke, 1983).

4.3.4 Evaluación del potencial hipoglucemiante y antihiperoglucémico

La evaluación de los efectos hipoglucemiante y antihiperoglucémico, se realizó mediante experimentos de tipo agudo y utilizando las pruebas de tolerancia oral a los carbohidratos glucosa (POTG) y sacarosa (POTS), respectivamente en animales normoglucémicos e hiperoglucémicos (nicotidamina-estreptozotocina) de acuerdo con los protocolos experimentales previamente establecidos (Bailey y Flatt, 1990; Williamson *et al.*, 1996; Verspohl, 2002; Soumyanath, 2006; Guerrero Analco *et al.*, 2005, 2007; Skudelski, 2012; Ovalles-Magallanes *et al.*, 2015; *inter alia*). En todos los experimentos se utilizaron animales con un ayuno de 4 horas, y durante el desarrollo de la evaluación tuvieron acceso libre al agua.

4.3.4.1 Modelo de diabetes mellitus tipo 2

La inducción del estado de hiperoglucemia se realizó mediante la administración *i.p.* de una dosis única de estreptozotocina (STZ, 130 mg/kg; disuelta en una solución amortiguadora de citrato 0.1 M, pH = 4.5) treinta minutos previos a la administración intraperitoneal (*i.p.*) de nicotinamida (NA, 50 mg/kg). Ambas soluciones se administraron en un volumen de 0.1 mL/10 g de peso. Los niveles de glucosa sanguínea se midieron por el método enzimático de la glucosa oxidasa utilizando un glucómetro comercial (One Touch Ultra, Johnson-Johnson, Milpitas, CA., USA), ocho días después de la inducción y aquellos animales que presentaron valores de glucemia mayores a 200 mg/dL fueron considerados hiperoglucémicos e incluidos en el estudio.

4.3.4.2 Evaluación del efecto hipoglucemiante agudo

La evaluación del efecto hipoglucemiante de la infusión se realizó en ratones normoglucémicos e hiperoglucémicos con ayuno de 4 horas divididos en diferentes grupos ($n = 8$). En todos los casos, se obtuvieron los valores de glucemia basal (tiempo 0 h) y el preparado se administró a las dosis de 31.6, 100 y 316.2 mg/kg *p.o.* Como controles se administró el vehículo (VEH, solución salina isotónica, NaCl 0.9%-Tween 80 al 0.05%) y la

glibenclamida (GLI, 15 mg/kg; *p.o.*). Los niveles de glucosa en sangre (mg/dL) se determinaron a las 1.5, 3, 5, 7 y 9 h posteriores a la administración de los tratamientos. Una vez obtenidos los valores de las lecturas de glucemia, se calcularon los porcentajes de variación de acuerdo a la siguiente ecuación (Guerrero-Analco *et al.*, 2007):

$$\% \text{ de variación de glucemia} = [(G_t - G_i) / G_i] \times 100$$

G_i corresponde al valor de glucemia inicial

G_t corresponde a los valores de glucemia de los diferentes tiempos de registro

Después de obtener el porcentaje (%) de variación de glucemia se determinó el área bajo la curva (ABC) del curso temporal, mediante el método matemático de la regla de los trapezoides.

4.3.4.3 Evaluación del efecto antihiper glucémico

Para establecer el potencial antihiper glucemiante de la infusión se utilizaron las pruebas de tolerancia oral a los carbohidratos, glucosa (POTG) y sacarosa (POTS), en animales normoglucémicos e hiper glucémicos, de acuerdo con los protocolos experimentales previamente establecidos. Como controles positivos se utilizaron metformina (POTG) y acarbosa (POTS).

Para su evaluación todos los tratamientos fueron administrados *p.o.* suspendidos en solución salina isotónica NaCl 0.9%-Tween 80 al 0.05% a diferentes grupos de animales ($n = 8$), con ayuno de 4 h. Previa a la administración de los tratamientos se obtuvieron los valores basales de glucemia (tiempo 0 h), y para la realización de las pruebas al primer grupo se le administro el VEH, al grupo 2 se le administro, dependiendo de la prueba de tolerancia a los carbohidratos glucosa y sacarosa, la metformina (MET, 200 mg/kg; *p.o.*) y la acarbosa (ACA, 5 mg/kg; *p.o.*), respectivamente. La infusión a las dosis de 31.6, 100 y 316.2 mg/kg *p.o.* fue administrada a los grupos 3-5. Treinta minutos posteriores a la administración de todos los tratamientos los animales recibieron una solución de glucosa (1.5 g/kg; *p.o.*) y/o sacarosa (3 g/kg; *p.o.*). Enseguida y previo a la administración del carbohidrato se tomaron muestras de sangre a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos. Con los valores obtenidos de glucosa sanguínea (mg/dL), los porcentajes de variación de glucemia se calcularon de acuerdo con la ecuación indicada en el inciso **4.3.4.2.**

4.3.5 Evaluación del potencial antinociceptivo y antiinflamatorio

El potencial antinociceptivo y antiinflamatorio de *P. auritum* se estableció mediante los modelos de la formalina y del edema plantar inducido con carragenina (Hunskar y Hole, 1987; Posadas *et al.*, 2004).

4.3.5.1 Ensayo de la formalina

Brevemente, en este experimento los ratones se sometieron a un proceso de acondicionamiento, para lo cual se colocaron de manera individual en cilindros de acrílico de 20 × 40 cm provistos con dos espejos de 40 × 40 cm durante 30 minutos; el conjunto animal-cilindro se mantuvo a una temperatura constante de 25 °C. Enseguida, se realizó la administración de cada uno de los tratamientos a las dosis de 31.6, 100 y 316.2 mg/kg (*p.o.*), en un volumen de 0.2 mL/10 g de peso corporal y los grupos control fueron administrados con el vehículo y el fármaco de referencia diclofenaco (DIC, 31.6 mg/kg). Como agente nociceptivo se empleó una solución de formalina al 2%. Treinta minutos posteriores a la administración de los tratamientos, se realizó la administración de 30 µL de la solución algésica (solución de formalina al 2%) en la extremidad posterior derecha del animal. La respuesta bifásica inducida por la formalina (lamida), se cuantificó en intervalos de 5 minutos durante media hora (Steinar, 1985; Anthony, 2007).

Por otra parte, se realizó la evaluación del efecto antihiperalgésico de la infusión utilizando el mismo modelo farmacológico en ratones hiperglucémicos. La gabapentina (GAB) se utilizó como fármaco de referencia y la concentración de la solución algésica empleada fue del 1%. Al término del ensayo, todos los animales se sacrificaron y se calculó el área bajo la curva del curso temporal para las fases 1 y 2 así como el área bajo la curva total.

4.3.5.2 Modelo del edema plantar inducido con carragenina

El ensayo de edema plantar inducido con carragenina se realizó de acuerdo con los protocolos experimentales descritos en la literatura (Winter *et al.*, 1962). Para ello, los animales de experimentación se dividieron en diferentes grupos ($n = 8$), y previo al

experimento estos fueron colocados en un cilindro de acrílico transparente durante 30 min. Enseguida se realizó la administración de los tratamientos (VEH; DIC, 31.6,100 y 316.2 mg/kg EA) y los animales se colocaron nuevamente en los cilindros por un lapso de 30 min. Inmediatamente, se administró intraplantar (*i.pl.*) 30 μ L de una solución de carragenina (1% p/v) en la extremidad posterior derecha y los animales de nueva cuenta se colocaron en los cilindros durante 1 h. El volumen desplazado por la pata se midió utilizando un pletismometro (modelo 7150, Ugo Basile, Italia) durante diferentes tiempos (0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas) después de la administración del agente inflamatorio. Los animales fueron sacrificados una vez terminado el experimento y se calculó el área bajo la curva (ABC) del curso temporal.

4.4 Análisis estadístico

Los resultados de las evaluaciones farmacológicas realizadas están expresados como el promedio \pm error estándar de la media (EEM) del área bajo la curva o porcentaje de variación de la respuesta. Los resultados de los ensayos del potencial antinociceptivo y antiinflamatorio están expresados como el promedio \pm EEM del área bajo la curva de los grupos de las fases 1, 2 y el área total. Las diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$) entre los tratamientos se calcularon con el programa GraphPad Prism (versión 6.0, GraphPad Inc., E.U.A.) usando un análisis de varianza (ANDEVA) seguido de una prueba *post hoc* de Dunnet.

V. Resultados y discusión

Piper auritum es una planta que ha estado presente durante mucho tiempo en la cultura mexicana, principalmente en la gastronomía y ha sido utilizada para el tratamiento de varios padecimientos que afectan a la población, en particular algunos de tipo doloroso e inflamatorios (Martínez, 1989; Argueta, 1994). En las prácticas médicas populares del México moderno, se ha referido también el uso de la especie para el control de la diabetes (Andrade-Cetto y Heinrich, 2005). De tal forma que el presente trabajo de investigación se desarrolla con el objetivo principal de demostrar el potencial del preparado tradicional (infusión de las hojas) de la especie para regular los niveles de glucosa en sangre y para el tratamiento de afecciones dolorosas, relacionadas o no con la diabetes, empleando modelos farmacológicos bien establecidos.

Los continuos llamados de la OMS (2013) para que sus países miembros valoren los recursos empleados en las prácticas médicas alternativas y la necesidad de contar con herramientas de seguridad y calidad que garanticen el uso racional de las plantas medicinales justifican aún más la realización de este tipo de trabajos. A continuación, se discutirán los resultados obtenidos en la presente investigación.

5.1 Ensayos biológicos

5.1.1 Determinación de la toxicidad aguda

Cuando no se cuenta con estudios toxicológicos detallados, la evaluación del riesgo del consumo de plantas medicinales habrá de basarse en la experiencia documentada de la utilización prolongada sin indicios de problemas en materia de inocuidad. No obstante, aun en los casos de productos herbolarios utilizados durante un largo periodo, pueden existir riesgos toxicológicos crónicos que hayan pasado inadvertidos (OMS, 2002). Al realizar la investigación bibliográfica sobre los antecedentes tóxicos de esta planta no se encontró descripción alguna sobre efectos adversos y es posible documentar la utilización tradicional de la hoja santa por más de 500 años. Entonces, esta planta ha sido utilizada por las culturas mexicanas por siglos sin que se haya reportado algún efecto tóxico.

Aunque no se encontraron registros de efectos tóxicos de esta especie, en la primera parte de este trabajo se determinó la toxicidad aguda del extracto acuoso (EA) de *P. auritum* mediante la metodología establecida por Lorke (1983).

El ensayo de Lorke se realiza en dos fases con ratones de la cepa ICR; el ensayo permite el cálculo de la dosis letal media (DL_{50}) utilizando un número mínimo de individuos, en un tiempo relativamente corto de estudio.

En la primera fase del ensayo los animales recibieron los tratamientos a las dosis sugeridas por Lorke [10, 100, 1000 mg/kg ($n = 3$)]; al monitorear durante las primeras dos horas posteriores a la administración, no se observó anomalía conductual ni daño visible en los ratones; después de 15 días de monitoreo, el peso y comportamiento de los roedores no se modificó en comparación con los controles. En la segunda fase, los ratones se trataron con dosis de 1600, 2900 y 5000 mg/kg; durante las primeras dos horas de observación en esta segunda fase no se observaron cambios conductuales con respecto al grupo control (VEH). De la misma forma, los animales se monitorearon durante los siguientes 14 días y no se observaron cambios conductuales, ni de peso o mortalidad (**Tabla 1**).

Al término de cada fase se realizó una necropsia a todos los animales para observar si los tratamientos provocaron daño en órganos vitales; en ningún caso se observó alguna anomalía en los órganos ya que las muestras analizadas presentaban el mismo color, tamaño y aspecto que los controles. En conjunto los resultados indican que el valor de la DL_{50} del extracto acuoso (EA) de *P. auritum* es > 5000 mg/kg y por lo tanto no muestra toxicidad aguda en este modelo experimental de acuerdo a los criterios de Lorke. En un futuro sería importante realizar los estudios de toxicidad crónica para completar los estudios de toxicidad preclínica.

Tabla 1. Toxicidad aguda de la infusión de *P. auritum*.

EA			
Etapa 1		Etapa 2	
Dosis (mg/kg)	Mortalidad	Dosis (mg/kg)	Mortalidad
10	0/3	1600	0/3
100	0/3	2900	0/3
100	0/3	5000	0/3

5.1.2 Potencial antidiabético de *P. auritum* Kunth

Los medicamentos hipoglucemiantes orales utilizados en el tratamiento de la diabetes modifican los mecanismos homeostáticos de la glucosa, principalmente los relacionados con la secreción de insulina y la sensibilización de los órganos periféricos a la acción de esta hormona, para así contrarrestar el estado de hiperglucemia crónica característica de este padecimiento. Como premisa inicial se considera que los preparados utilizados tradicionalmente de plantas medicinales pueden actuar del mismo modo que lo hacen los hipoglucemiantes alopáticos. Por ello, la eficacia de la infusión de *P. auritum* Kunth para reducir los niveles de glucemia en ratones normoglucémicos e hiperglucémicos se evaluó en dos modelos farmacológicos ampliamente descritos en la literatura: hipoglucemiante agudo y tolerancia oral a carbohidratos (glucosa y sacarosa) (Brown *et al.*, 2001; Frode y Medeiros, 2008; Tahara *et al.*, 2008). Estas pruebas proporcionan información fundamental sobre el potencial hipoglucemiante y/o antihiperglucémico del preparado de la planta.

5.1.2.1 Efecto hipoglucemiante agudo del extracto acuoso (EA) de *P. auritum*

El modelo hipoglucemiante agudo empleado evaluó la capacidad de la infusión de *P. auritum* para reducir la glucemia en condiciones de ayuno controladas; se utilizó a la glibenclamida como fármaco hipoglucemiante de referencia.

De acuerdo a los resultados que se muestran en la **Figura 9**, la administración oral de la infusión (EA) de *P. auritum* a las tres dosis de prueba disminuye los niveles de glucosa en sangre; sin embargo, los resultados no fueron significativos, con respecto a los controles (**Figura 9a**). En el caso de los ratones hiperglucémicos (NA-STZ) la administración del EA tampoco provocó un efecto hipoglucemiante significativo (**Figura 9b**).

5.1.2.2 Efecto antihiperglucémico: tolerancia oral a la glucosa y sacarosa

Las pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y la sacarosa (PTSO) sirvieron para evaluar el potencial antihiperglucémico de la infusión de *P. auritum*, empleando metformina y acarbosa como fármacos de referencia, respectivamente. Los cursos temporales construidos para estos modelos representan las variaciones de glucemia de cada grupo experimentación.

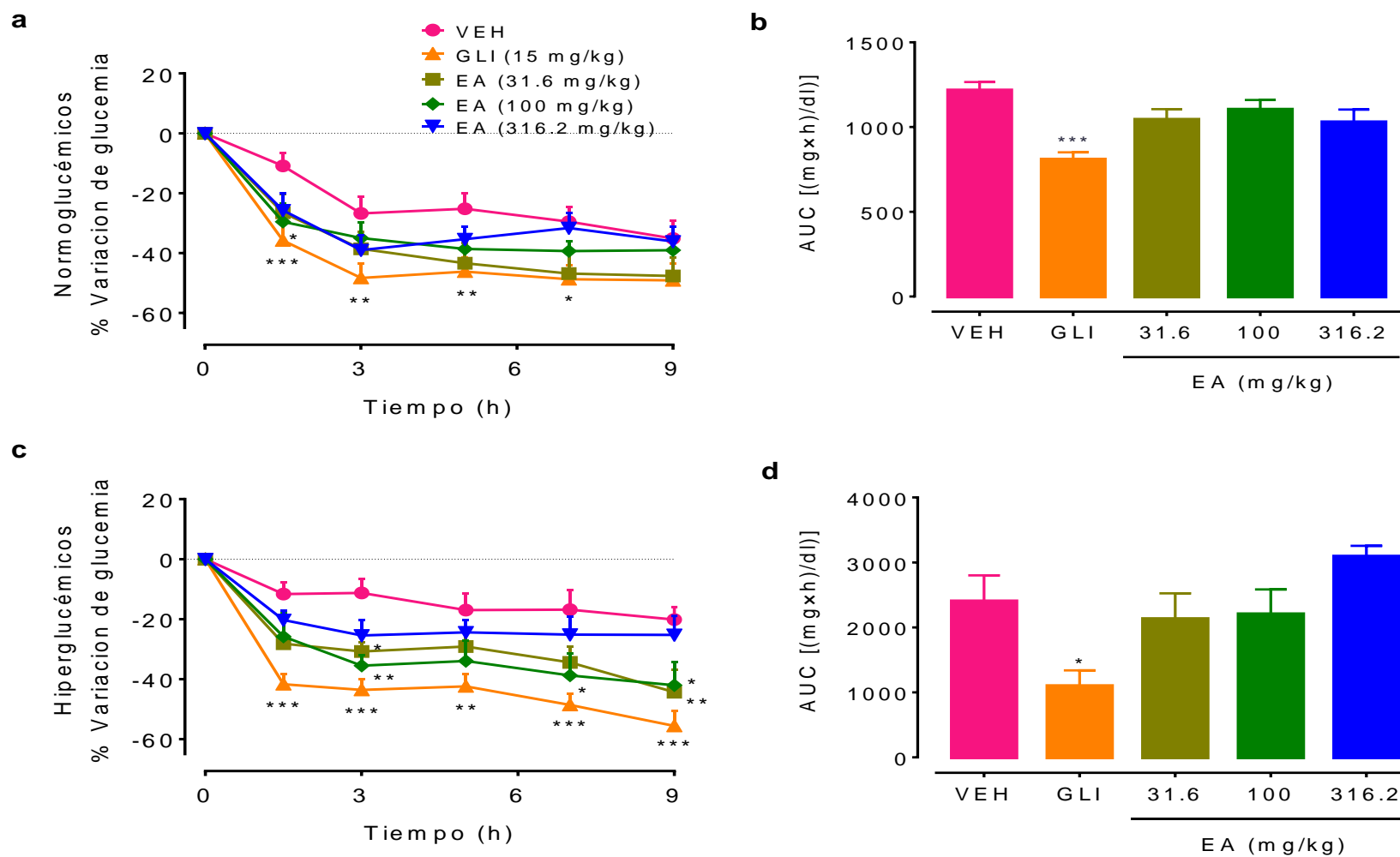


Figura 9. Actividad hipoglucemiante del preparado de *P. auritum*: EA (extracto acuoso) en **a,b**: ratones normoglucémicos, **c,d**: ratones hiperglucémicos (NA-STZ). Los datos son presentados como la media \pm EEM ($n = 8$). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

5.1.2.2.1 Ensayo tolerancia oral a la glucosa (PTOG)

En el ensayo de tolerancia a la glucosa, la administración del EA provocó una disminución considerable del pico posprandial al minuto 30 después de la carga de glucosa en animales normoglucémicos; esta disminución es estadísticamente significativa para las tres dosis administradas (**Figura 10a**). En ratones NA-STZ se observa que solo a la dosis más alta se abate el pico posprandial (**Figura 10b**).

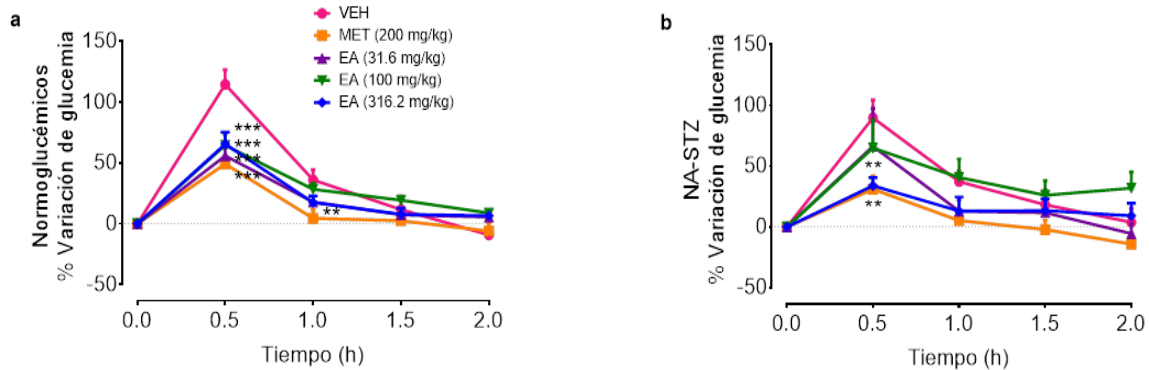


Figura 10. Efecto antihiperoglucémico del EA de *P. auritum* en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) en **a:** ratones normoglucémicos, **b:** ratones hiperglucémicos. Los datos son presentados como la media \pm SEM ($n=8$). ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.

5.1.2.2.2. Ensayo tolerancia oral a la sacarosa (PTOS)

El EA solo induce una disminución de los niveles de glucosa posprandial en las dosis de 31.6 y 100 mg/kg; esta disminución no se observa a la dosis más elevada administrada a los animales normoglucémicos, sin embargo, este efecto no es significativo (**Figura 11a**). Para los animales NA-STZ no se observó algún efecto considerable (**Figura 11b**).

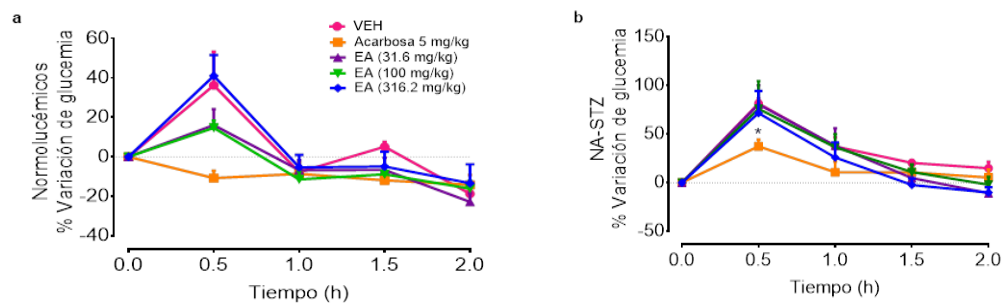


Figura 11. Efecto antihiperoglucémico del EA de *P. auritum* en la prueba de tolerancia oral a la sacarosa (PTOS) en **a:** ratones normoglucémicos, **b:** ratones hiperglucémicos. Los datos son presentados como la media \pm SEM ($n=8$). * $p<0.05$.

5.2 Determinación del potencial antinociceptivo y antiinflamatorio

5.2.1 Efecto antinociceptivo de la infusión de *P. auritum* en el modelo de formalina

El ensayo de formalina representa uno de los modelos farmacológicos más utilizados para el descubrimiento de sustancias analgésicas potenciales, consiste en la evaluación del comportamiento de roedores en respuesta a un estímulo químico. De esta manera, la respuesta conductual del roedor se percibe a través de las acciones de lamer, sacudir, o morder la extremidad tratada con la formalina (Tjolsen *et al.*, 1992). Estas conductas se pueden apreciar en dos fases, una temprana o neurogénica, que resulta de la activación de fibras aferentes nociceptivas, principalmente de tipo C y de los receptores TRPA1 y TRPV1 (Martínez-Rojas *et al.*, 2014). La segunda fase, la inflamatoria, es consecuencia de la liberación de mediadores inflamatorios locales como prostaglandinas, bradiquininas y de la sensibilización de los receptores de glutamato y sustancia P (Sawynok y Liu, 2004). Con base en estas consideraciones, este modelo se utiliza para detectar agentes analgésicos con mecanismos de acción central o periférico.

Durante el curso temporal del tiempo de respuesta después de la inyección de formalina al 2% (**Figura 12**), se aprecian dos periodos de alta actividad (lamidas), uno durante los primeros 5 minutos posteriores a la inyección y el segundo, más duradero, de 20 a 30 minutos después de la administración del agente nociceptivo.

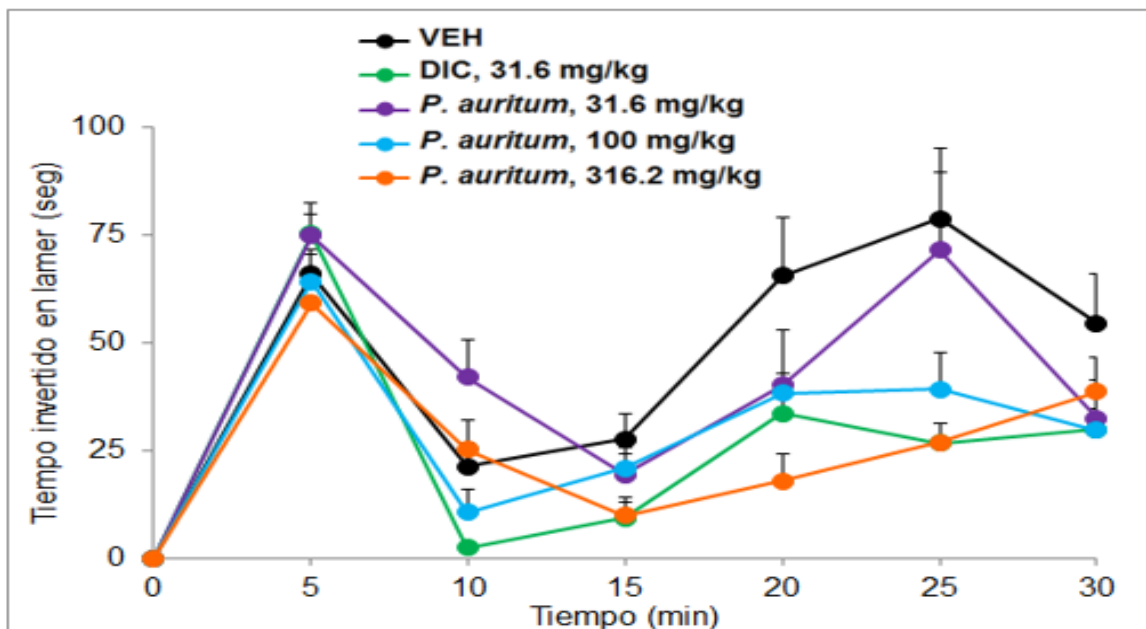


Figura 12. Curso temporal del efecto antinociceptivo del EA de *P. auritum* en la prueba de la formalina. Los datos son presentados como la media \pm SEM ($n = 8$) * $p < 0.05$.

En los ratones del grupo control, tras la administración de la formalina, se observa un incremento en el ABC del tiempo invertido en lamer la extremidad (**Figura 13**). Sin embargo, en los grupos pre-tratados con el EA de *P. auritum* (31.6, 100 y 316.2 mg/kg) se puede observar una reducción significativa al estímulo químico solo en la fase inflamatoria; esta disminución es significativa a todas las dosis administradas, las cuales son comprables al efecto producido por el fármaco de referencia (DIC, 31.6 mg/kg). Esta actividad observada sugiere que EA posee propiedades antiinflamatorias y que contiene compuestos que regulan la liberación o producción de mediadores inflamatorios implicados en la segunda fase de la prueba de la formalina.

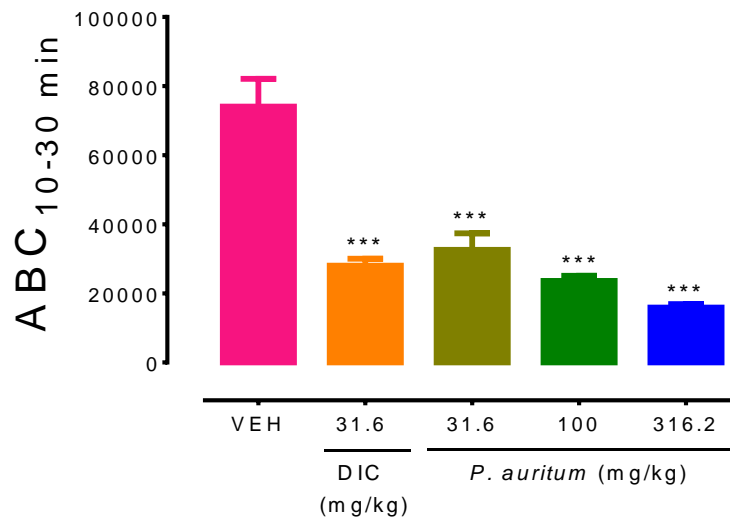


Figura 13. ABC del efecto de la infusión de *P. auritum*, en la prueba de la formalina. Los datos son presentados como la media \pm SEM ($n = 8$) *** $p < 0.001$.

5.2.2 Efecto antiinflamatorio de la infusión de *P. auritum* en el modelo de carragenina

Para comprobar el efecto antiinflamatorio de la infusión, observado en la segunda fase del ensayo de formalina, se evaluó su acción sobre el edema inducido por carragenina en la pata posterior derecha del ratón. En este ensayo, ampliamente descrito para la determinación de eventos inflamatorios, se pueden observar también dos fases, que implican la liberación de agentes inflamatorios. La primera fase se presenta a partir de las 0 y hasta las 2.5 h después de la administración de la carragenina. La regulación de esta fase se atribuye a la acción de mediadores químicos como histamina, serotonina y bradiquinina. La segunda fase se presenta a partir de las 2.5 y 6 h después de la inducción del edema y está caracterizada por la filtración de neutrófilos, la producción de

prostaglandinas, radicales libres, óxido nítrico (NO) y la expresión de enzimas ciclooxigenasa-2 (COX-2; Morris *et al.*, 2003). La administración de carragenina (1% p/v) al grupo VEH provoca un edema, el cual alcanza un volumen máximo a las 3 horas después de su administración. En el caso de los grupos a los que se les administró el EA (31.6, 100 y 316.2 mg/kg) el tamaño del edema se redujo significativamente (**Figura 14**), este efecto es comparable con aquel observado con el grupo tratado con el fármaco de referencia (DIC; 31.6 mg/kg). Estos resultados sugieren que el efecto nociceptivo del EA de *P. auritum* durante la segunda fase de la prueba de la formalina, pudiese estar relacionado con una acción antiinflamatoria mediada por una inhibición o síntesis de mediadores químicos, prostaglandinas y NO, o la expresión de COX-2.

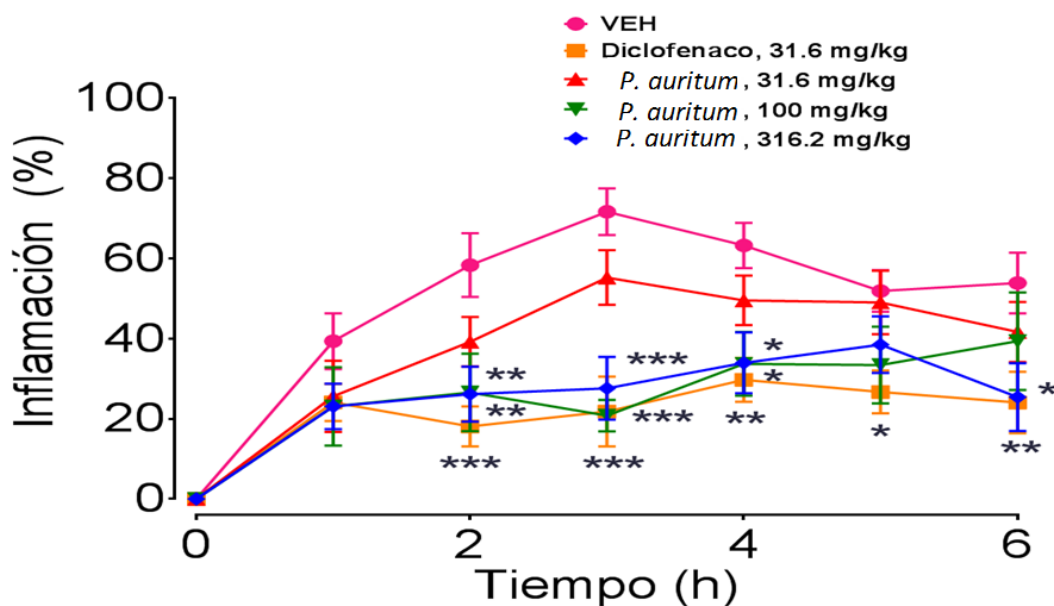


Figura 14. Curso temporal del efecto antiinflamatorio del EA de *P. auritum* en el modelo de edema inducido por carragenina en ratones sanos. Los datos son presentados como la media \pm SEM ($n = 8$). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

5.3 Efecto antihiperálgico del EA

Una de las principales complicaciones de un estado de hiperglucemia crónica es la neuropatía diabética periférica (NDP). Esta se caracteriza por un daño en las fibras nerviosas periféricas (Stavniychuk, 2012) lo cual provoca anomalías sensoriales, así como hiperálgia y alodinia (Peltier *et al.*, 2014) que resultan desagradables para los pacientes. Con la finalidad de establecer si el EA tiene el potencial de mejorar un estado de hiperálgia se realizaron ensayos en ratones hiperglucémicos administrados con una solución de formalina al 1% (30 μ L).

5.3.1 Inducción de hiperalgnesia

Los ratones hiperglucémicos (NA-STZ) pueden desarrollar un estado hiperalgésico debido a la constante hiperactividad de las fibras aferentes de tipo A δ y C (Susuki *et al.*, 2002). Estas fibras transmiten los estímulos dolorosos al SNC con diferente velocidad de conducción. Las primeras están rodeadas con mielina que favorece la conducción. Estudios previos realizados en ratones tratados con NA-STZ (Lee-Kubli *et al.*, 2014; Ovalle-Magallanes *et al.*, 2015) demostraron que un estado de hiperglucemia puede generar un estado de hiperalgnesia; y al administrar formalina al 1% se comprobó que esta concentración fue suficiente para generar una respuesta nociceptiva similar a la que se genera en ratones sanos administrados con formalina al 2%. Entonces el tratamiento con NA-STZ reduce el umbral del dolor a la estimulación química.

5.3.1 Ensayo de la formalina

Con este modelo se determinó el potencial antihiperalgésico del EA en ratones hiperglucémicos. El curso temporal del efecto de la infusión administrada por vía oral muestra una marcada disminución en el umbral de la primera fase del dolor (0-10 min). De la misma forma se aprecia un efecto considerable en la segunda fase; éste se mantiene a lo largo del ensayo (10-30 min.). El efecto antihiperalgésico se observa de manera clara con las tres dosis ensayadas; sin embargo, solo las dosis de 100 y 316.2 mg/kg fueron estadísticamente significativas, y este efecto fue mayor al del fármaco de referencia (GBP, 316.2 mg/kg) (**Figuras 15 y 16**). Estos resultados sugieren que la infusión de *P. auritum* contiene compuestos que presentan un efecto antihiperalgésico y que estos actúan tanto a nivel central como periférico en ratones con una condición de hiperalgésica, sin embargo, hacen falta estudios para corroborar cuáles son los compuestos responsables de este efecto y su mecanismo de acción.

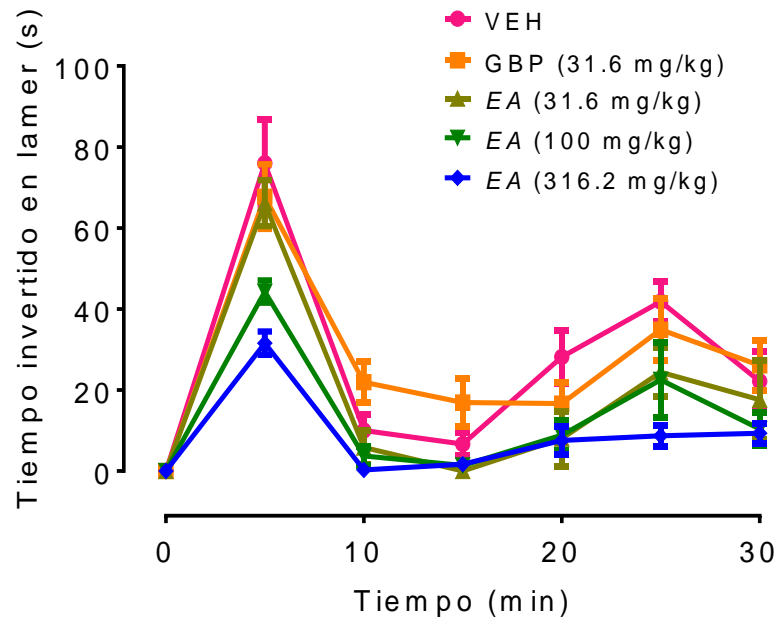


Figura 15. Curso temporal del potencial antihiperalgésico del EA de *P. auritum* en ratones hiperglucémicos (NA-STZ) en el modelo de la formalina. Los datos son presentados como la media \pm SEM ($n = 8$). * $p < 0.05$.

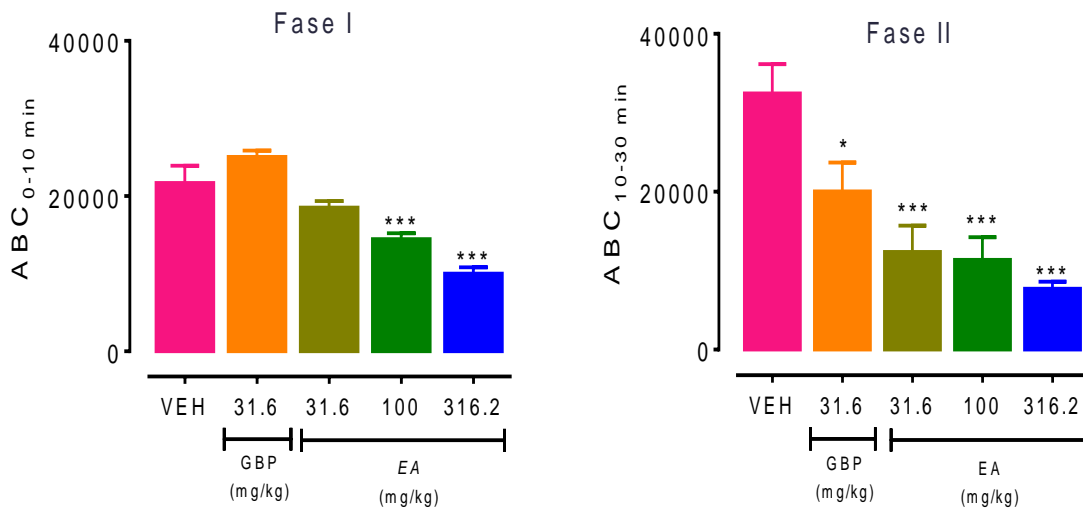


Figura 16. Gráficas del ABC del potencial antihiperalgésico del EA de *P. auritum* en ratones hiperglucémicos (NA-STZ) en el modelo de la formalina. **a.** Fase I; **b.** Fase II. Los datos son presentados como la media \pm SEM ($n = 8$). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

VI. Conclusiones

1.- La revisión de numerosas fuentes bibliográficas permitió documentar que el uso de esta especie ha perdurado por siglos y su presencia en mercados populares contemporáneos es un testimonio de la importancia de la planta en las prácticas médicas populares de México. Otros usos se han incorporado recientemente; así Andrade-Cetto y Heinrich en el 2005 documentaron el uso de la planta como agente antidiabético. Este uso surge posiblemente a partir de la necesidad de nuevas alternativas para el alivio de la enfermedad que actualmente representa uno de los problemas de salud pública más graves.

Es importante mencionar, que estos usos han perdurado, en parte debido a su gran importancia en la gastronomía, y para aliviar padecimientos dolorosos.

2.- Los estudios de toxicidad aguda del preparado de *P. auritum* (EA) indicaron que la planta no es tóxica según los criterios de Lorke ya que la DL_{50} calculada fue mayor a 5000 mg/kg. Aunque los experimentos se realizaron en roedores, estos resultados, aunados al uso de la planta en la gastronomía por siglos, así como su reporte de usos medicinales, concuerdan con la inocuidad de la especie. Además, coinciden con los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que establece que el uso prolongado por varios decenios y sin contratiempos manifiestos de una planta es un testimonio de su inocuidad.

3.- El extracto acuoso de la hoja santa presenta una actividad potencial antihiper glucémica, expresada mejor sobre roedores hiper glucémicos.

4.- Los resultados obtenidos de la evaluación farmacológica de la infusión de la planta en los modelos experimentales nociceptivo e inflamatorio, indican la presencia de compuestos que intervienen en los procesos de liberación o producción de mediadores inflamatorios.

5.- De manera global, los resultados generados en esta investigación constituyen una aportación al conocimiento de los parámetros de seguridad y eficacia de las hojas de *P. auritum* de importancia para la integración de sus monografías tipo OMS y FHEUM.

VII. Perspectivas

- Establecer los principios ativos responsables de las propiedades antihiper glucémicas, antiinflamatorias y antihiperalgécicas de la planta.
- Realizar estudios pertinentes enfocados a determinar el mecanismo de acción de los compuestos aislados de la especie.
- La presencia de un porcentaje muy alto de safrol e isosafrol (80-90%) en el aceite esencial, sugiere realizar más evaluaciones de inocuidad, para poder completar el perfil de seguridad preclínica de la especie.
- Realizar estudios de variación fenológica de la planta con la finalidad de establecer la variación del contenido metabólico del aceite esencial, en particular del contenido de safrol e isosafrol para emitir las recomendaciones de seguridad pertinentes.
- Desarrollar un método analítico para establecer las pruebas de composición de la especies y contribuir así al desarrollo de las pruebas de calidad de la planta.

VIII. Bibliografía

- Aguilar, A., Camacho, J.R., Chino, S., Jáquez, P., López, M.E., **1994**. Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social. Instituto Mexicano del Seguro Social. *Información Etnobotánica IMSS*, México, pp. 253.
- Aguilar, A., Xolalapa, S., **2002**. La herbolaria Mexicana en el tratamiento de la diabetes. *Ciencia* julio–septiembre 24–35.
- Anaya-Eugenio, G.D., Rivero-Cruz, I., Rivera-Chávez, J., Mata, R. **2014**. Hypoglycemic properties of some preparations and compounds from *Artemisia ludoviciana* Nutt. *Journal of Ethnopharmacology* 155(1),416-425.
- Anaya-Eugenio, G.D., Rivero-Cruz, I., Bye, R., Linares, E., Mata, R. **2016**. Antinociceptive activity of the essential oil from *Artemisia ludoviciana*. *Journal of Ethnopharmacology* 179,403-411.
- Andrade-Cetto, A., Heinrich, M. **2005**. Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacology* 99(3),325-48.
- Angiosperm Phylogeny Website. Fecha de consulta: enero **2017**. www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/
- Argueta, V.A., Cano, A.L.M., Rodarte, M.E. **1994**. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. Tomo II. México D.F. Instituto Nacional Indigenista. pp. 521
- Asakawa, Y., Okabe, Y., Yamada, M., Suma, Y., Suzuki, H., Uchida, K., Murata, N. **2001**. JP No. de Patente 2001316260 A 20011113. Jpn. Kokai Tokkyo Koho.
- Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés). Fecha de consulta: marzo 2017. www.iasp-pain.org
- Backhaus, C., Kriegstein, J. **1992**. Extract of kava (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents. *European Journal of Pharmacology* 125(2-3),265-269.
- Bae, O., Choi, S., Yeong, H., Min, Su.K. **2016**. KR No. de Patente 2016073054 A 20160624. Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo.
- Bailey, C.J., Flatt, P.R. (Eds). New antidiabetic drugs. Smith-Gordon. London. pp. 65-82.
- Bannon, A.W., Malmberg, A.B. **2007**. Models of nociception: Hot-Plate, Tail-Flick, and Formalin Test in Rodents. *Current Protocols in Neuroscience* 41(1),8-9
- Baron, R. **2000**. Capsaicin and nociception: from basic mechanisms to novel drugs. *The Lancet* 356(9232),785-787.
- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., Julius, D. **2010**. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139(2),267-284.
- Basbaum, A., Jessell, T. The perception of pain. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. **2000**. Principles of Neural Science, 4th edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, USA.

- Bennett, R.M. **2002**. The rational management of fibromyalgia patients. *Rheumatic Disease Clinics* 28(2),181-199.
- Bessou, P., Perl, E. R. **1969**. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology* 32(6),1025-1043.
- Bhatti, H.N., Khan, S.S., Khan, A., Rani, M., Ahmad, V.U., Choudhary, M.I. **2012**. Biotransformation of monoterpenoids and their antimicrobial activities. *Phytomedicine* 21(12),1597-1626.
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Fecha de consulta: enero 2017. www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=Acoyo&id=7084
- Bilous, R., Donnelly, R. **2010**. Handbook of diabetes. John Wilwy & Sons.
- Biradar, S., Veeresh, B. **2012**. Effect of lawsone and β -pinene on -arginine induced acute pancreatitis in rats. *International Journal of Pharmaceutics* 4(2),1933-42.
- Björkman, T. **1995**. The effects of mechanical conditioning on tomato transplant growth and field performance. *HortScience* 30(4),776.
- Bolay, H., Reute, R U., Dunn, A.K., Huang, Z., Boas D.A., Moskowitz, M.A. **2002**. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 8(2),136-142.
- Bonica, J.J. **1990**. Anatomic and physiology basics of nociception and pain. The management of pain. 2da edición. Pennsylvania, Lea & Febiger; pp 28-94.
- Bonica, J.J. **1977**. Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain. *Archives of Surgery* 112,750-761.
- Bornstein, A. **1989**. Taxonomic studies in the Piperaceae-I. The pedicellate pipers of Mexico and Central America (*Piper* subgen. *arctotonia*). *Journal of the Arnold Arboretum* 70(1),1-55.
- Bornstein, A., Coe, F.G. **2007**. The genus *Piper* (Piperaceae) in Honduras. *Novon* 17,11-9.
- Bradaczek, H., Hecht, H.J., Reinhardt, R. **1978**. Crystal and molecular structure of cinnamylidene butenolides from *Piper sanctum*. *Journal of Crystal and Molecular Structure* 7(3),47-55.
- Browner, C.H. **1985**. Criteria for selecting herbal remedies. Ethnology. Published by: University of Pittsburgh- Of the Commonwealth System of Higher Education, 21(1), pp 13-32.
- Bueno-Sánchez JG, Martínez-Morales JR, Stashenko EE, Ribon W. **2009**. Anti-tubercular activity of eleven aromatic and medicinal plants occurring in Colombia. *Biomédica*. 29(1),51-60.
- Cagno, V., Sgorbini, B., Sanna, C., Cagliero, Cb, Ballero, M., Civra, A., Donalizio, M., Bicchi, C., Lembo, D., Rubiolo, P. **2017**. *In vitro* anti-herpes simplex virus-2 activity of *Salvia desoleana* Atzei & V. Picci essential oil. *PLoS ONE* 12(2),0172322.
- Callejas, R. **2001**. Piperaceae. In: Stevens, W. D., C. Ulloa, A. Pool and O. M. Montiel (eds.) Flora de Nicaragua. *Missouri Botanical Garden Press* 85,1928-1984.

- Carvalho, A.A., Andrade, L.N., De Sousa, É.B.V., De Sousa, D.P. **2015**. Antitumor phenylpropanoids found in essential oils. *BioMed Research International* 2015.
- Casey, K.L. **1999**. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proceedings of the National Academy of Science* 96(14),7668-7674.
- Castañeda, M.L., Muñoz, A., Martínez, J.R., Stanshenko, E.E. **2007**. Estudio de la composición química y la actividad biológica de los aceites esenciales de diez plantas aromáticas colombianas. *Scientia et Technica* 33,165-166.
- Castelan, G.M. **2010**. Farmacia viviente, conceptos, reflexiones y aplicaciones. Universidad Autónoma Chapingo. Programa Universitario de medicina tradicional y terapéutica naturista. Departamento de Fitotecnia, pp 336-7.
- Castro, C.O., Poveda, A.L.J. **1983**. *Piper auritum* (H.B.K.), Piperaceae family. Preliminary study of the essential oil from its leaves. *Ingeniería y Ciencia Química* 7(1-2),24-5.
- Celso, A. **1966**. Los ocho libros de la medicina. Traducción directa del latín, prólogo y notas de Agustín Blázquez. Barcelona: Gráficas Diamante-Obras Maestras; vol. I: libros I-IV, vol. II: libros V-VIII.
- Chang, M.Y., Shieh, D.E., Chen, C.C., Yeh, C.S., Dong, H.P. **2015**. Linalool induces cell cycle arrest and apoptosis in leukemia cells and cervical cancer cells through CDKs. *International Journal of Molecular Science* 16(12),28169-28179.
- Chan-Quijano, J.G., Pat-Canche, M.K., Saragos-Méndez, J. **2013**. Conocimiento etnobotánico de las plantas utilizadas en Chanchah Veracruz, Quintana Roo, México. *Teoría y Praxis* 14,9–24.
- Charan Raja, M.R., Srinivasan, V., Selvaraj, S., Mahapatra, S.K. **2015**. Eugenol: A versatile phytomedicine. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science* 7,35-40.
- Chen, J.Y., Huang, X.T., Wang, J.J., Chen, Y. **2017**. *In vivo* effect of borneol on rat hepatic CYP2B expression and activity. *Chemico-Biological Interactions* 261,96-102.
- Ciccio, J.F. **1995**. Essential oil of the leaves of *Piper auritum* (Piperaceae) of Costa Rica. *Ingeniería y Ciencia Química* 15(2),39-41.
- Coe, F.G., Anderson, G.J. **2005**. Snakebite ethnopharmacopoeia of eastern Nicaragua. *Journal of Ethnopharmacology* 96(1-2)303-323.
- Crowell, P.L., Gould, M.N. **1994**. Chemoprevention and therapy of cancer by D-limonene. *Critical Review in Oncogenesis* 5(1),22.
- Dal, Bo, W., Luiz, A.P., Martins, D.F., Mazzardo-Martins, L., Santos, A.R.S. **2013**. Eugenol reduces acute pain in mice by modulating the glutamatergic and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) pathways. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 27(5),517-25.
- David, P., Bailey, P.J., Glodenberg, M.M., Ford-Hutchinson, A.W. **1984**. The role of the arachidonic acid products in pain and inflammation. *Annual Review of Immunology* 2(1),335-357.
- De Candolle, C. **1869**. *Piperaceae. Prodromus Systematis Naturalis Regni Vegetabilis*. 16(1),235-471.

- De Candolle, C. **1923**. Piperacearum clavis analytica. Extract from Candollea 15. Organe du Conservatoire et du Jardin botaniques de Genève. Genève, Switzerland.
- De la Cal y Bracho, A. **1832**. Ensayo para la materia médica mexicana. Academia Médico-Quirúrgica de la Ciudad de Puebla.
- Deacon, C.F., Nauck, M.A., Toft-Nielsen, M., Pridal, L., Willms, B., Holstm, J.J. **1995**. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and healthy subject. *Diabetes* 44(9),1126-1131.
- Déciga-Campos, M., Rivero-Cruz, I., Arriaga-Alba, M., Castaneda-Corral, G., Angeles-Lopez, G., Navarrete, A., Mata, R. **2007**. Acute toxicity and mutagenic activity of Mexican plants used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 110(2),334-42.
- Dhar, P., Snyder-Leiby, T., Andarge, E., Ayala, U., Alias, M. **2004**. Synthesis and antimicrobial testing of nitrogen containing α -pinene derivatives. Abstracts of Papers, 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA, USA, March 28-April 1, 2004, CHED-504.
- Díaz, J.L. (Ed.), **1976**. Índice y sinonimia de las plantas medicinales mexicanas (IMEPLAM). IMSS, México, pp. 358.
- Dong, Q., Yin, T., Wang, G. **2013**. Potential applications of beta-elemene in anti-atherosclerosis and anti-restenosis. *Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi = J Biomed Eng = Shengwu yixue gongchengxue zazhi* 30(3),656-60.
- Dong, X., Han, S., Zylka, M.J., Simon, M.I., Anderson, D.J. **2001**. A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons. *Cell* 106(5),619-632.
- Donoghue, M.J., Doyle, J.A. **1989**. Phylogenetic analysis of angiosperms and the relationships of Hammamelidae. En: *Evolution, Systematics, and Fossil History of the Hammamelidae*, P.R. Crane and S. Blackmore editors, Clarendon, Oxford, UK, 1,17-45.
- Dworkin, R.H., Corbin, A.E., Young, J.P.Jr., Sharma, U., LaMoreaux, L., Bockbrader, H., Garofalo, E.A., Poole, R.M. **2003**. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 60(8),1274-1283.
- Farner, K. **2012**. Diabetica peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? *Pharmacological Reviews* 64,880-900.
- Federación Internacional de la Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés). Fecha de consulta: marzo 2018. www.idf.org
- Flora of North America. Fecha de consulta: enero 2017. www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=125531
- Florez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A.F. **2003**. Farmacología humana. 4ta edición, Masson, Barcelona, España, 22,375-85.
- Frodin, D.G. **2004**. History and concepts of big plant genera. *Taxon* 53(3),753-76.
- Fu, R., Lu, L., Li, Z., Yu, C., Hu, D. **2013**. Methysticin application. *Faming Zhuanli Shenqing*.
- Fujiwara, G.M., Annies, V., de Oliveira, C.F., Lara, R.A., Gabriel, M.M., Betim, F.C.M., Nadal, J.M., Farago, P.V., Dias, J.F.G., Miguel, O.G. **2017**. Evaluation of larvicidal activity

and ecotoxicity of linalool, methycinnamandmate and methyl cinnamate/linalool in combination against *Aedes aegypti*. *Ecotoxicology and Environmen Safety* 139,238-244.

Galeno de Pérgamo. **1997**. Sobre la localización de las enfermedades. Traducción y notas de Salud Andrés Aparicio. Madrid: Editorial Gredos S A – Biblioteca Clásica, pp 248.

Gallin, J.I. **1998**. Inflammation. En: *Fundamental Immunology*. Paul, W.E. (Ed.). Raven Press, New York, USA.

Gallin, J.I., Goldstein, I.M., Snyderman, R. **1988**. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. Raven Press, New York, USA.

Gallin, J.I., Goldstein, I.M., Syderman, R. **1992**. *Inflammation. Basic principles and clinical Correlates*, 2da edición. Raven Press, New York, USA.

Giovannini, P., Howes, R.M.J., Edwards, S.E. **2016**. Medicinal plants used in the traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: Areview. *Journal of Ethnopharmacology* 184,58-71.

Girola, N. Figueiredo, C.R., Farias, C.F., Azevedo, R.A., Ferreira, A.K., Teixeira, S.F., Capello, T.M., Martins, E.G.A., Matsuo, A.L., Travassos, L.R. **2015**. Camphene isolated from essential oil of *Piper cernuum* (Piperaceae) induces intrinsic apoptosis in melanoma cells and displays antitumor activity in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 467(4),928-934.

Global Biodiversity Information facility. Fecha de consulta: febrero 2017. www.gbif.org

González, A.M., Gutiérrez, R.M., Cotera, L.B. **2014**. Antidiabetic activity of *Piper auritum* leaves in streptozotocin-induced diabetic rat, beneficial effect on advanced glycation end product. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 1-10.

Greiner, J.F., Mueller, J., Zeuner, M.T., Hauser, S., Seidel, T., Klenke, C., Grunwald, L.M., Schomann, T., Widera, D., Sudhoff, H. **2013**. 1,8-Cineol inhibits nuclear translocation of NF- κ B p65 and NF- κ B-dependent transcriptional activity. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Molecular Cell Research* 1833(12),2866-2878.

Grespan, R., Paludo, M., Lemos, H. Barbosa, C.P., Bersani-Amado, C.A., Dalalio, M.M., Cuman, R.K.N. **2012**. Anti-arthritic effect of eugenol on collagen-induced arthritis experimental model. *Biological and Pharmaceutical Buletin* 35(10),1818-1820.

Grosser, T., Fries, S., Fitzgerald, G.A. **2006**. Biological bases for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutics challenges and opportunities. *Journal of Clinical Investigation* 116(1),4-15.

Guerrero-Analco, J., Hersch-Martínez, P., Pedraza-Chaverri, J., Navarrete, A., Mata, R. **2005**. Antihyperglycemic effect of constituents from *hintonia standleyana* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Medica* 71(12),1099-1105.

Guerrero-Analco, J., Medina-Campos, O., Brindis, F., Bye, R., Pedraza-Chaverrí, J., Navarrete, A., Mata, R. **2007**. Antidiabetic properties of selected Mexican copalchis of the Rubiaceae family. *Phytochemistry* 68(15),2087-2095.

Gutiérrez, J.P., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., Romero-Martínez, M., Hernández-Ávila, M. **2012**. Encuesta Nacional

de Salud y Nutrición. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.

Guyton, A. **1997**. Tratado de fisiología médica. Interamericana. México.

Haensel, R., Schulz, J. **1982**. A new kawainoil derivative from *Piper sanctum*. *Archiv der Pharmazie* 315(2),47-8.

Haensel, R., Schulz, J. **1982**. A glycolytic piperolide from *Piper sanctum*. *Archiv der Pharmazie* 315(2),148-152.

Hansel, R. **1996**. Kava-Kava (*Piper methysticum* G. Forster). En *Modern Drug Research Zeitschrift fur Phytotherapie* 17(3),183-94.

Harris, M., Zimmet, P. **1997**. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Alberti, K., Zimmet, P., Defronzo, R (editors). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second Edition. Chichester: John Wiley and Sons Ltd, pp 9-23.

Hernández, F. **1959**. Historia natural de Nueva España. Universidad Nacional Autónoma de México, pp 109.

Hunskar, S., Fasmers, O., Hole, K. **1985**. Formalina test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. *Journal of Neuroscience Methods* 14(1),69-76.

Hyman, S.E., Cassem, N.H. **1984**. Dolor. En: *Neurología*. Ed. Científica Médica Latinoamericana 1-20.

Instituto de Biología, UNAM. Fecha de consulta: febrero 2017
www.ib.unam.mx/botanica/herbario/

Jacobson, L., Mariano, A.J. **2001**. General considerations of chronic pain. En: Loeser, J.D. ed. *Bonica's Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 241-54.

Jaganathan, S.K., Mazumdar, A., Mondhe, D., Mandal, M. **2011**. Apoptotic effect of eugenol in human colon cancer cell lines. *Cell Biology International* 35(6),607-615.

Jamieson, D.D., Duffield, P.H. **1990**. The antinociceptive actions of kava components in mice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 17(7),495-507.

Jaramillo, A.M., Manos, P.S. **2001**. Phylogeny and patterns of floral diversity in the genus *Piper* (Piperaceae). *American Journal of Botany* 88(4),706-716.

Jaramillo, M.A., Callejas, R., Davidson, C., Smith, J.F., Stevens, A.C. Tepe, E.J. **2008**. A phylogeny of the tropical genus *Piper* using ITS and the chloroplast intron psbJ-petA. *Systematic Botany* 33(4),647-660.

Jiang, D.M., Zhu, Y., Yu, J.N., Xu, X.M. **2015**. Advances in researches on the pharmacological effects and formulation of linalool. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 40(18),3530-3533.

Jozova, B., Novotny, L. **2000**. Chemopreventive effects of natural sterols and pentacyclic triterpenes. *Farmaceuticky Obzor* 69(5),115-119.

Julius, D., Basbaum, A.I. **2001**. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413(6852),203-210.

- Kaur, N., Chaudhary, J., Jain, A., Kishore, L. **2011**. Stigmasterol: a comprehensive review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2(9),2259-2265.
- Khayyat, S.A., Al-Zahrani, S.H. **2014**. Thermal, photosynthesis and antibacterial studies of bioactive safrole derivative as precursor for natural flavor and fragrance. *Arabian Journal of Chemistry* 7(5),800-804.
- Klasser, G.D., Epstein, J. **2005**. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: confusion, controversy and dental implications. *Journal of the Canadian Dental Association* 71(8),575-580.
- Koh, T., Murakami, Y., Tanaka, S., Machino, M., Sakagami, H. **2013**. Re-evaluation of anti-inflammatory potential of eugenol in IL-1 β -stimulated gingival fibroblast and pulp cells. *In Vivo* 27(2),269-273.
- Koltzenburg, M., Scadding, J. **2001**. Neuropathic pain. *Current Opinion in Neurology* 14(5):641-647
- Koo, C.H., Sherman, J.W., Band, L., Goetzl, E. **1989**. Molecular diversity of human leukocyte receptors. *Advances Prostaglandin Thromboxane Leucotriene Research* 19,191-194.
- Kook, M., Lee, S.H., Kim, S.D., Lee, H. Y., Hwang, J.S., Choi, Y.W., Bae, Y.S. **2015**. Anti-septic activity of α -cubebenoate isolated from *Schisandra chinensis*. *BMB reports* 48(6), 336-341.
- Krentz, A.J., Bailey, A.J. **2005**. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65(3),385-411.
- Kretschmar, R., Meyer, H.J. **1969**. Comparative studies on the anticonvulsive activity of pyrone compounds from *Piper methysticum*. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 177(2),261-277.
- Kuner, R. **2010**. Central mechanisms of pathological pain. *Nature Medicine* 16(11),1258-1266.
- Kunth, K. **1839**. Bemerkungen über die Familie der Piperaceen. *Linnaea* 13,562-726.
- Levine, J.D. **1994**. Taiwo, Y. Inflammatory pain. En: *Textbook of pain*. Eds. Wall PD, Melzack R (Churchill Livingstone, Edinburgh), pp 45-56.
- Li, Y.H., Sun, X.P., Zhang, Y.Q., Wang, N.S. **2008**. The antithrombotic effect of borneol related to its anticoagulant property. *The American Journal of Chinese Medicine* 36(4),719-727.
- Li, D., Deng, W. **2007**. Permeability promotion effects of borneol. *Zhongyao Yaoli Yu Linchuang* 23(1),87-88.
- Li, Y., Lai, Y., Wang, Y., Liu, N., Zhang, F., Xu, P. **2016**. 1,8-Cineol protect against influenza-virus-induced pneumonia in mice. *Inflammation* 39(4),1582-1593.
- Lipp, F.J. **1971**. Ethnobotany of the Chinantec Indians, Oaxaca, México. *Economic Botany* 25(3), 234-244.
- Llve-Gomero, F.J. **2008**. Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en atención primaria. *Medicina de Familia* 8(2),24-55.
- Loconte, H., Stevenson, D.W. **1991**. Cladistics of the Magnoliidae. *Cladistics* 7(3),267-296.

López García, J.A., Herrero, J.F. **1998**. Somestesia: mecanorrecepción, termorrecepción y nocicepción. *Manual de Neurociencia*. Delgado, J.M., Ferrús, A., Mora, F., Rubia, F.J., Editorial Síntesis. pp 457-482.

Lorke, D. **1983**. A new approach to partial acute toxicity testing. *Archives of Toxicology* 54(4),275-287.

Lu, H., Xu, Z., Zhang, X., Liang, Y., Liu, X. **2016**. Antibacterial effect of limonene on food-borne pathogens. *Zhejiang Daxue Xuebao, Nongye Yu Shengming Kexueban* 42(3),306-312.

Madrid, A., Espinoza, L., Pavez, C., Carrasco, H., Hidalgo, M.E. **2014**. Antioxidant and toxicity activity *in vitro* of twelve safrole derivatives. *Journal of the Chilean Chemical Society* 59(3),2598-2601.

Maldonado, A.B., Ortiz, S.A., Dorado, R.O. **2004**. Preparados galénicos e imágenes de plantas medicinales. CEAMISH-UAEM, México.

Male, D.K., Champion, B., Cooke, A., Owen, M. **1991**. Cell traffic and inflammation. En: *Advance Immunol.* 2da edición. Ed Gower London-New York, USA.

Manoharan, R.K., Lee, J.H., Kim, Y.G., Kim, S., Lee, J. **2017**. Inhibitory effects of the essential oils α -longipinene and linalool on biofilm formation and hyphal growth of *Candida albicans*. *Biofouling* 33(2),143-155.

Marchese, A., Orhan, I. E., Daglia, M., Barbieri, R., Di, L.A., Nabavi, S.E., Gortzi, O., Izadi, M., Nabavi, S.M. **2016**. Antibacterial and antifungal activities of thymol: A brief review of the literatura. *Food Chemistry* 210,402-414.

Mark, A.E., Jean, C.C., Mei, L., Sidney, M.H. **2007**. Synthesis and biological evaluation of cepharadiones A and B and related dioxoaporphines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 15(18),6119-6125.

Martínez, M., **1954**. Plantas útiles de México. Botas, México, 400.

Martínez, M. **1979**. Catálogo de nombres científicos y vulgares de plantas mexicanas. Fondo de cultura económica. México, D.F. pp 1242.

Martínez, M. **1989**. Las plantas medicinales de México, 5ta edición. Editorial Botas. México D.F. pp 184.

Martorell Calatayud, L., García Mira, B., Peñarrocha Diago, M. **2004**. Actualización en el tratamiento del dolor orofacial. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 9(4), 293-299.

Martorell, L.C., García, B.M., Peñarrocha, M.D. **2004**. Actualización en el tratamiento del dolor. *Med Oral* 9,293-299.

Mata, R., Morales, I., Perez, O., Rivero-Cruz, I., Acevedo, L., Enriquez-Mendoza, I., Bye, R., Franzblau, S., Timmermann, B. **2004**. Antimycobacterial compounds from *Piper sanctum*. *Journal of Natural Products* 67(12),1961-1968.

McNeill, J., Barrie F.R., Buck, W.R., Demoulin, V., Greuter, W., Hawksworth, D.L., Herendeen, P.S., Knapp, S., Marhold, K., Prado, J., Van Reine, W.F., Smith, G.F., Wiersema, J.H., Turland, N. **2012**. International code of nomenclature for algae, fungi, and

plants (Melbourne Code). Regnum Vegetabile. Vol. 154. Koeltz Scientific Books. Königstein, Germany. Fecha de consulta: enero 2016. www.iapt_taxon.org/nomen/main.php?page=title

Melzack, R., Casey, K.L. **1968**. Sensory, motivational, and central control determinands of pain. A new conceptual model. En: *The Skin Sense: Proceedings of the First International Symposium on the Skin Senses*. Edit. Kenshalo D., Charles C. Thomas Pub. pp 423-439.

Merskey, H., Bogduk, N. **1994**. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd edition. Seattle, WA, International Association for the Study of Pain (IASP) Press.

Millan, M.J. **1999**. The induction of pain: An integrative review. *Progress in Neurobiology* 57(1),1-164.

Miquel, F.A.G. **1843-1844**. Systema Piperacearum. Kramers, H.A. editors. Rotterdam. The Netherlands. pp 575.

Miquel, F.A.G. **1845**. Observaciones de quibusdam Piperaceis herbarii schlechtendaliani. *Linnaea* 18,710-716.

Misas, C., Hernández, N., Abraham, A. **1979**. Contribution to biological evaluation of Cuban plants. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 3,5-12.

Missouri Botanical Garden. TROPICOS. Fecha de consulta: enero 2017. www.tropicos.org

Montalvo, V.R., Lagarto, P.A. **1999**. Evaluación del efecto antiinflamatorio del extracto de *Piper auritum* H.B.K. y toxicidad aguda oral. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 1(4),11-14.

Monzote, L., García, M., Montalvo, A.M., Scull, R., Miranda, M. **2010**. Chemistry, cytotoxicity and antileishmanial activity of the essential oil from *Piper auritum*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 105(2),168-173.

Nascimento, A.M.A., Brandao, M.G.L., Oliveira, G.B., Fortes, I.C.P., Chartone-Souza, E. **2007**. Synergistic bactericidal activity of *Eremanthus erythropappus* oil or beta-bisabolene with ampicillin against *Staphylococcus aureus*. *Antonie van Leeuwenhoek* 92(1),95-100.

Obrosova, I.G. **2009**. Diabetic painful and inensate neuropathy: Pathogenesis and potential treatments. *Neurotherapeutics* 6(4),638-647.

Ocegueda, S., Moreno, E., Koleff, P. **2005**. Plantas utilizadas en la medicina tradicional y su identificación científica. CONABIO. *Biodiversitas* 62,12-15.

Ogungbe, I. V., Singh M. and Setzer W. N. **2012**. Antileishmanial natural products from plants. *Studies in Natural Products Chemistry: Bioactive Natural Products*. Chapter 10, pp 331-382.

Olausson, H., Cole, J., Rylander, K., McGlone, F., Lamarre, Y., Wallin, B.G., Kramer, H., Wessberg, J., Elam, M., Bushnell, M.C. **2008**. Functional role of unmyelinated tactile afferents in human hairy skin: sympathetic response and perceptual localization. *Experimental Brain Research* 184(1),135-140.

Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés). Fecha de consulta: febrero 2018. www.who.int/es/

- Ovalle-Magallanes, B., Medina-Campos, O.N., Pedraza-Chaverri, J., Mata, R. **2014**. Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of phytopreparations and limonoids from *Swietenia humilis*. *Phytochemistry*. 110,111-119.
- Ovalle-Magallanes, B., Déciga-Campos, M., Mata, R., **2015**. Antinociceptive and hypoglycaemic evaluation of *Conyza filaginoides* (D.C.) Hieron Asteraceae. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 67(12),1733-1743.
- Paniagua-Pérez, R., Madrigal-Bujaidar, E., Reyes-Cadena, S., Molina-Jasso, D., Gallaga, J., Pérez Silva-Miranda, A., Velazco, O., Hernández, N., Chamorro, G. **2005**. Genotoxic and cytotoxic studies of beta-sitosterol and pteropodine in mouse. *Biomed Research* 2005 (3),242-247.
- Park, S.H., Sim, Y.B., Lee, J.K., Kim, S.M., Kang, Y.J., Jung, J.S., Suh, H.W. **2011**. The analgesic effects and mechanisms of orally administered eugenol. *Archives of Pharmacol Research* 34(3),501-7.
- Park, S.Y., Choi, Y.H., Park, G., Choi, Y.W. **2015**. Neuroprotective effects of α -isocubebenol on glutamate induced neurotoxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 40(2),549-56.
- Park, S.Y., Park, T.G., Lee, S.J., Bae, Y.S., Ko, M.J., Choi, Y.W. **2014**. α -Iso-cubebenol inhibits inflammation-mediated neurotoxicity and amyloid beta 1-42 fibril-induced microglial activation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 66(1),93-105.
- Parmar, V.S., Jain, S.C., Bisht, K.S., Jain, R., Taneja, P., Jha, A., Tyagi, O.D., Prasad, A. K., Wengel, J., Olsen, C. E. **1997**. Phytochemistry of the genus *Piper*. *Phytochemistry* 46(4), 597-673.
- Pelter, A., Haensel, R. **1972**. Epoxypiperolide from *Piper sanctum*. *Z Naturforsch B* 27(10),1186-90.
- Perigo, C.V., Torres, R.B., Bernacci, L.C., Guimarães, E.F., Haber, L.L., Facanali, R., Vieira, M.A.R., Quecini, V., Marques, M.O.M. **2016**. The chemical composition and antibacterial activity of eleven *Piper* species from distinct rainforest areas. En: *Southeastern Brazil. Industrial Crops and Products* 94,528-539.
- Perl, E.R. **2007**. Ideas about pain, a historical view. *Nature Review neuroscience* 8(1),71-80.
- Pineda, R., Vizcaíno, S., García, C., Gi, J., Durango, D. **2012**. Chemical composition and antifungal activity of *Piper auritum* Kunth and *Piper holtonii* D.C. against phytopathogenic fungi. *Chilean Journal of Agriculture Research* 72(4),507-15.
- Pino, J.A., Rosado, A., Rodríguez, M., García, D. **1998**. Composition of leaf oil of *Piper auritum* H.B.K. grown in Cuba. *Journal of Essen Oil Research* 10(3),333-34.
- Pohlit, A.M., Rezende, A.R., Lopes Baldin, E.L., Lopes, N.P., De Andrade Neto, V.F. **2011**. Plant extracts, isolated phytochemicals, and plant-derived agents which are lethal to arthropod vectors of human tropical diseases. *Planta Medica* 77(6),618-30.
- Prasch, S., Bucar, F. **2015**. Plant derived inhibitors of bacterial efflux pumps: An update. *Phytochemistry Reviews* 14(6),961-74.

- Quijano-Abril, M.A., Callejas-Posada, R., Miranda-Esquivel, D. R. **2006**. Areas of endemism and distribution patterns for Neotropical *Piper* species (Piperaceae). *Journal of Biogeography* 33(7),1266-78.
- Ramírez, A. **2016**. *Piper commutatum* (piperaceae). The correct name for a widespread species in Mexico and Mesoamerica. *Acta Botánica Mexicana* 116,9-19.
- Ramírez A. **2013**. Revisión taxonómica del género *Piper* (Piperaceae) en Michoacán, México. Tesis de licenciatura. Facultad de Biología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México, pp 75.
- Rani, S., Sharma, S., Kumar, S. **2014**. To investigate antihyperglycemic and antihyperlipidemic potential of safrole in rodents by *in-vivo* and *in-vitro* study. *Drug Research* 64(6),287-95.
- Rao, V.S., Menezes, A.M., Viana, G.S. **1990**. Effect of myrcene on nociception in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 42(12),877-878.
- Raouf, R., Quick, K., Wood, J.N. **2010**. Pain as a channelopathy. *The Journal Clinical Investigation* 120(11),3745-3752.
- Rivero-Cruz, I., Juárez, K., Zuluaga, M., Bye, R., Mata, R. **2012**. Quantitative HPLC method for determining two of the major active phthalides from *Ligusticum porteri* roots. *Journal of AOAC International* 95(1),84-91.
- Robbins, C. **2012**. Compendio de patología estructural y funcional: Cap 2. Inflación aguda y cronica. Elsevier Saunders, pp 24-48.
- Rodríguez, E.J., Saucedo-Hernández, Y., Vander, H.Y., Simo-Alfonso, E.F., Ramis-Ramos, G., Lerma-García, M.J., Monteagudo, U., Bravo, L., Medinilla, M., De Armas, Y. **2013**. Chemical analysis and antioxidant activity of the essential oils of three Piperaceae species growing in the central region of Cuba. *Natural Product Communication* 8(9),1325-8.
- Roit, I.M., Brostoff, J., Male, D.K. **1992**. Inmunología. 2da edición. Barcelona: Salvat.
- Ross, S.A., Gulve, E.A., Wang, M. **2004**. Chemistry and biochemistry of type 2 diabetes. *Chemical Review* 104(3),1255-1282.
- Rossi, P., Bao, L., Luciani, A., Panighi, J., Desjobert, J., Costa, J., Casanova, J., Bolla, J., Berti, L. **2007**. (*E*)-methylisoeugenol and elemicin: antibacterial components of *Daucus carota* L. essential oil against *Campylobacter jejuni*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 55(18),7332-7336.
- Rzedowski, J. **2006**. Vegetación de México. 1ra. Edición digital. Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, México, pp 504.
- Saeidnia, S., Manayi, A., Gohari, A. R., Abdollahi, M. **2014**. The story of beta-sitosterol-A review. *European Journal of Medicinal Plants* 4(5),590-609.
- Sánchez, Y., Correa, T. M., Abreu, Y., Pino, O. **2013**. Efecto del aceite esencial de *Piper auritum* Kunth y sus componentes sobre *Xanthomonas albilineans* (Ashby) Dowson y *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* (Pammel) Dowson. *Revista de Protección Vegetal* 28(3),204-10.
- Saralegui-Boza, H. **2004**. Piperaceae. *Flora de la República de Cuba* 9(3),1-94.

- Sarkar, S., Aziz, Q., Woolf, C.J., Hobson, A.R., Thompson, D.G. **2000**. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. *The Lancet* 356(9236),1154-1159.
- Schmidt, R., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjork, E., Handwerker, H. **1995**. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *Journal of Neuroscience* 15(1),333-41.
- Scholtz, J., Woolf, C.J. **2002**. Can we conquer pain? *Nature Neuroscience* 5,1062.
- Seol, G.H., Kang, P., Lee, H.S., Seol, G.H. **2016**. Antioxidant activity of linalool in patients with carpal tunnel syndrome. *BMC Neurology* 16(1),17.
- Shaik, A.A., Hermanson, D.L., Xing, C. **2009**. Identification of methysticin as a potent and non-toxic NF- κ B inhibitor from kava, potentially responsible for kava's chemopreventive activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 19(19),5732-36.
- Sharma, A., Flores-Vallejo, R.C., Cardoso-Takeda, A., Villareal, M.L. **2016**. Antibacterial activities of medicinal plants used in Mexican traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 208,264-329.
- Shuyi, L., Qiuhua, M., Rongya, Y., Zhikuan, X. **2013**. The antifungal effect of eugenol on *Trichosporon asahii* in vitro. *Zhongyao Yaoli Yu Linchuang* 29(4),61-63.
- Sicree, R., Shaw, J., Zimmet, P., & Heart, B. I. **2010**. The Global burden. *Diabetes and impaired glucose tolerance baker IDI Heart and Diabetes Institute*.
- Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T. **2004**. Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological Review* 56(3),387-437.
- Snider, W.D., McMahon, S.B. **1998**. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 20,629-32.
- Snyderman, R., Pike, M.C. **1984**. Chemoattractant receptors on phagocytic cells. *Annual Review of Immunology* 2(1),257-281.
- Sobral, M.V., Xavier, A.L., Lima, T.C., De Sousa, D.P. **2014**. Antitumor activity of monoterpenes found in essential oils. *The Scientific World Journal* 2014.
- Sokolova, A.S., Yarovaya, O.I., Baev, D.S., Shernyukov, A.V., Shtro, A.A., Zarubaev, V.V., Salakhutdinov, N.F. **2017**. Aliphatic and alicyclic camphor imines as effective inhibitors of influenza virus H1N1. *European Journal of Medicinal Chemistry* 127,661-670.
- Somade, O.T., Adeniji, K.D., Adesina, A.R.A., Olurinde, O.J. **2017**. Oral acute toxicity study as well as tissues oxidative stress and histopathological disorders in edible camphor administered rats. *Experimental and Toxicologic Pathology* 69(2),99-108.
- Song, X., Yin, Z., Ye, K., Wei, Q., Jia, R., Zhou, L., Du, Y., Xu, J., Liang, X., He, C. **2014**. Anti-hepatoma effect of safrole from *Cinnamomum longepaniculatum* leaf essential oil in vitro. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 7(5),2265-72.
- Soumyanath, A. **2006**. Traditional medicines for modern times. Vol. 6. Antidiabetic plants. Taylor and Francis Group Editors. 1a Ed. Boca Raton, Florida, pp 1-314.

Souto-Maior, F.N., Fonseca, D.V., Salgado, P.R.R., Monte, L.O., De Sousa, D.P., De Almeida, R.N. **2017**. Antinociceptive and anticonvulsant effects of the monoterpene linalool oxide. *Pharmaceutias/ Biology* 55(1),63-67.

Standley, P.C. **1920**. Piperaceae. En: Trees and shrubs of Mexico. *Contributions from the United States National Herbarium* 23,145-156.

Standley, P.C., Steyermark, J.A. **1952**. Piperaceae. En: Standley, P.C. y Steyermark, J.A. (editors). Flora of Guatemala - Part III. *Fieldiana, Botany* 24(3),228-337.

Steyermark, J.A. **1984**. Piperaceae. Flora de Venezuela 2,1-619.

Strasburger E., Noll, F., Schenck, H., Schimper, A.F.W. **2002**. Tratado de botánica. 35ra Edición. Ediciones Omega, Barcelona, España, 11,799-802.

Su, Y.C., Ho, C.L. **2016**. Composition of the leaf essential oil of *Phoebe formosana* from Taiwan and its *in vitro* cytotoxic, antibacterial, and antifungal activities. *Natural Product Communication* 11(6),845-848.

Sudhoff, H., Klenke, C., Greiner, J.F.W., Mueller, J., Brotzmann, V., Ebmeyer, J., Kaltschmidt, B., Kaltschmidt, C. **2015**. 1,8-cineol reduces mucus-production in a novel human *ex vivo* model of late rhinosinusitis. *PLoS One* 10(7),1-12.

Sun, X., Ou, L., Mi, S., Wang, N. **2007**. Analgesic and anti-inflammation effect of borneol. *Zhongyao Xinyao Yu Linchuang Yaoli* 18(5),353-55.

Tabanca, N., Bernier, U.R., Agramonte, N.M., Tsikolia, M., Bloomquist, J.R. **2016**. Discovery of repellents from natural products. *Current Organic Chemistry* 20(25),2690-2702.

Tambe, R., Jain, P., Patil, S., Ghumatkar, P., & Sathaye, S. **2016**. Antiepileptogenic effects of borneol in pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 389(5), 467-475.

Tang, J., Dunlop, R.A., Rowe, A., Rodgers, K.J., Ramzan, I. **2011**. Kavalactones yangonin and methysticin induce apoptosis in human hepatocytes (HepG2) *in vitro*. *Phytotherapy Research* 25(3),417-423.

Tebbs, M.C. **1989**. Revision of *Piper* (Piperaceae) in the New World 1. Review of characters and taxonomy of *Piper* section Macrostachys. *Bulletin of the British Museum (Natural History). Botany* 19,117-158.

Tebbs, M.C. **1990**. Revision of *Piper* (Piperaceae) in the new world 2. The taxonomy of *Piper* section Churumayu. *Bulletin of the British Museum (Natural History). Botany* 20(2),193-236.

Tebbs, M.C. **1992**. New species of *Piper* (Piperaceae) from Central America. *Bulletin of the British Museum (Natural History). Botany* 22(2),157-8.

Tebbs, M.C. **1993**. Revision of *Piper* (Piperaceae) in the new world 3. The taxonomy of *Piper* sections Lepianthes and Radula. *Bulletin of the British Museum (Natural History). Botany* 23(1),1-50.

Tesfaye, S. **2015**. Neuropathy in diabetes. *Medicine* 43(1),26-32.

The Plant List. Fecha de consulta: enero 2017.
www.theplantlist.org/browse/A/Piperaceae/Piper/

- Trelease, W. **1921**. North American pipers of the section *Ottonia*. *American Journal of Botany* 8(4),212-217.
- Trelease, W. **1935**. The pedicellate peppers of South America. *Proceedings of the American Philosophical Society* 75(8), 691-716.
- Trelease, W., Yuncker, T.G. **1950**. The Piperaceae of northern South America. 2 Vols. University of Illinois Press. Urbana, Illinois, USA, pp 838.
- Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. Fecha de consulta: enero 2017. www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Piper+auritum&commonname=
- Turkez, H., Aydin, E. **2016**. *In vitro* assessment of cytogenetic and oxidative effects of α -pinene. *Toxicology and Industrial Health* 32(1),168-176.
- Vane, J. **2003**. The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *International Journal of Clinical Practice. Supplement* 135,2.
- Vatanparast, J., Bazleh, S., Janahmadi, M. **2017**. The effects of linalool on the excitability of central neurons of snail *Caucasotachea atrolabiata*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology* 192,33-9.
- Verspohl, E.J. **2002**. Recommended testing in diabetes research. *Planta Medica* 68(07),581-590.
- Villegas, A.M., Catalan, L.E., Venegas, I.M., Garcia, J.V., Altamirano, H.C. **2010**. New catechol derivatives of safrole and their antiproliferative activity towards breast cancer cells. *Molecules* 16,4632-4641.
- Vinayagam, R., Jayachandran, M., Xu, B. **2016**. Antidiabetic effects of simple phenolic acids: A comprehensive review. *Phytotherapy Research* 30(2),184-199.
- Vogler, B., Noletto, J.A., Haber, W.A., Setzer, W.N. **2006**. Chemical constituents of the essential oils of three *Piper* species from Monteverde, Costa Rica. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 9(3),230-238.
- Warner, T., Mitchell, J. **2004**. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. *The FASEB Journal* 18,790-804.
- Weiss, U. **2002**. Nature insight: Inflammation. *Nature* 420,845.
- Wiertelak, E.P., Smith, K.P., Furness, L., Mooney-heiberger, K., Mayr, T., Maier S.F., Watkins L.R. **1994**. Acute and conditioned hyperalgesic responses to illness. *Pain* 56(2),227-234.
- Williamson, E. M., Okpako, D. T., & Evans, F. J. **1996**. *Pharmacological methods in phytotherapy research: volume 1: Selection, preparation and pharmacological evaluation of plant material*. John Wiley & Sons Ltd.
- Winyard, P., Willoughby, D. (Eds.) **2003**. *Inflammation protocols. Methods in Molecular Biology* (Vol. 225). Totawa, New Jersey. Human Press.
- Woolf, C.J. **2004**. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine* 140(6),441-451.
- Woolf, C.J., Ma, Q. **2007**. Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron* 55(3),353-364.

- Wruck, C.J., Goetz, M.E., Herdegen, T., Varoga, D., Brandenburg, L.O., Pufe, T. **2008**. Kavalactones protect neural cells against amyloid β peptide-induced neurotoxicity via extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation. *Molecular Pharmacology* 73(6),1785-1795.
- Xuan, T.D., Elzaawely, A.A., Fukuta, M., Tawata, S. **2006**. Herbicidal and fungicidal activities of lactones in kava (*Piper methysticum*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54(3),720-725.
- Yang, X., Luo, J., Zhang, G.F., Qin, J. **2016**. Antioxidant activity analysis and composition analysis of seed oil and volatile oil extracted by supercritical CO₂ from serration cherry. *Shipin Yu Fajiao Gongye* 42(3),207-211.
- Yarla, N.S., Bishayee, A., Sethi, G., Reddanna, P., Kalle, A.M., Dhananjaya, B.L., Dowluru, K.S.V.G.K., Chintala, R., Duddukuri, G.R. **2016**. Targeting arachidonic acid pathway by natural products for cancer prevention and therapy. *Seminars in Cancer Biology* 40(41),48-81.
- Yeo, S.K., Hayward, O.A., Turnham, D., Clarkson, R., Ali, A.Y., Jackson, T., Bowen, I.D. **2016**. β -Bisabolene, a sesquiterpene from the essential oil extract of *Opoponax* (*Commiphora guidottii*) exhibits cytotoxicity in breast cancer cell lines. *Phytotherapy Research* 30(3),418-425.
- Yi, Q.F., Yan, J., Tang, S.Y., Huang, H., Kang, L.Y. **2016**. Effect of borneol on the transdermal permeation of drugs with differing lipophilicity and molecular organization of stratum corneum lipids. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 42(7),1086-1093.
- Yogalakshmi, B., Viswanathan, P., Anuradha, C.V. **2010**. Investigation of antioxidant, anti-inflammatory and DNA-protective properties of eugenol in thioacetamide-induced liver injury in rats. *Toxicology* 268(3),204-212.
- Yu, F.S., Huang, A.C., Yang, J.S., Yu, C.S., Lu, C.C., Chiang, J.H., Chiu, C.F., Chung, J. G. **2012**. Safrole induces cell death in human tongue squamous cancer SCC-4 cells through mitochondria-dependent caspase activation cascade apoptotic signaling pathways. *Environmental Toxicology* 27(7),433-444.
- Yuncker, T.G. **1953**. The Piperaceae of Argentina, Bolivia, and Chile. *Lilloa* 27,97-284.
- Yuncker, T.G. **1972**. The Piperaceae of Brazil 1: Piper-group I, II, III, and IV. *Hoehnea* 2,19-366.
- Yuncker, T.G. **1973**. The Piperaceae of Brazil 2: Piper-group V; Ottonia, Pothomorphe, Sarcorhachis. *Hoehnea* 3,29-284.
- Zhang, G. N., Ashby, C. R., Zhang, Y. K., Chen, Z. S., & Guo, H. (2015). The reversal of antineoplastic drug resistance in cancer cells by β -elemene. *Chinese journal of cancer*, 34(3), 45.
- Zweifach, B.W., Grant, L., McCluskey R.T. (Eds). **2014**. *The Inflammatory Process*. Academic Press, USA.