



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE PIPER AURITUM KUNTH Y  
SUS EFECTOS SOBRE LA CONDUCTA: IMPLICACIONES  
EN EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD**

**TESINA QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**CLARA BELEN RODRÍGUEZ LOZANO**

**ASESOR DEL TEMA:**

**DRA. LUCIA ALBA MARTÍNEZ MOTA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA CD. MX.**

**2021**



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.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**     **Profesor:** GONZALEZ TRUJANO MARIA EVA

**VOCAL:**           **Profesor:** FRAGOSO SERRANO MABEL CLARA

**SECRETARIO:**   **Profesor:** MARTINEZ MOTA LUCIA

**1er. SUPLENTE:** **Profesor:** ROA CORIA JOSE EDUARDO

**2° SUPLENTE:**   **Profesor:** GONZALEZ SANCHEZ IGNACIO

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA CONDUCTUAL DE LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES EN NEUROCIENCIAS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ (INPRFM).

LA PRESENTE TESINA ESTA INCLUIDA EN EL PROYECTO DEL INPRFM NÚMERO NC113370.3

## **ASESOR DEL TEMA:**

**DRA. LUCIA ALBA MARTÍNEZ MOTA**

## **SUSTENTANTE (S):**

**CLARA BELEN RODRÍGUEZ LOZANO**

## ÍNDICE

Resumen .....	5
Marco teórico.....	7
1.1 Género Piper.....	7
1.1.1 Distribución y descripción del género .....	7
1.1.2 Composición química.....	8
1.2 Piper auritum Kunth .....	13
1.2.1 Características morfológicas.....	13
1.2.2 Distribución .....	14
1.2.3 Sinonimia .....	15
1.2.4 Nombre común .....	15
1.2.5 Usos tradicionales:.....	16
1.2.6 Actividad farmacológica .....	17
1.3 Ansiedad .....	20
1.4 Serotonina en la ansiedad .....	22
1.4.1 Sistema serotoninérgico .....	24
1.4.2 Receptores de 5-HT.....	26
1.5 GABA .....	27
1.5.1 Receptor GABA <sub>A</sub> .....	29
1.6 Modelos animales de ansiedad.....	30
2. Justificación.....	32
3. Hipótesis:.....	33
4. Objetivos: .....	33
5. Métodos.....	34
6. Resultados .....	35
6.1 Composición química de <i>P. auritum</i> .....	36
6.2 Actividad biológica de <i>P. auritum</i> .....	37
6.2.1 Estudios sobre los efectos de <i>P. auritum</i> en la conducta de ansiedad de roedores.....	39
6.2.2 <i>P. auritum</i> y neurotransmisión GABAérgica.....	45
6.2.3 <i>Piper auritum</i> y neurotransmisión serotoninérgica.....	50
7. Discusión.....	54
8. CONCLUSIÓN .....	58

9. Perspectiva.....	58
Bibliografía: .....	59
Anexo 1 .....	64

## Resumen

El género *Piper* es uno de los trece géneros de la familia Piperaceae. Las especies de este género son plantas aromáticas, ricas en aceites esenciales que se encuentran en sus frutos, semillas, hojas, ramas, raíces y tallos, por lo que algunas se utilizan como especias en la cocina. Algunas especies de *Piper* tienen perfiles químicos simples, mientras que otras, como *Piper nigrum*, *P. betle* y *P. auritum*, tienen conjuntos diversos de metabolitos secundarios, que ofrecen una rica y variada gama de efectos biológicos, entre ellos los medicinales. En la medicina tradicional, las especies de *Piper* se han utilizado en todo el mundo para tratar problemas urológicos, afecciones de la piel, el hígado y el estómago, para la cicatrización de heridas y como agentes antipiréticos y antiinflamatorios. También se ha reportado su actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y su perfil neurofarmacológico.

*P. auritum* Kunth, también conocido comúnmente como "hierba santa" o "acuyo", es empleado en la medicina tradicional mexicana como estimulante del apetito, hipoglucemiante, analgésico, antiinflamatorio, antimicrobiano, antidepresivo y afrodisíaco, pero con escasa evidencia científica que corrobore estos efectos. Algunos datos de la literatura mostraron que el extracto acuoso de *P. auritum* reduce las conductas de miedo en ratones, lo que sugiere que este extracto tiene actividad de tipo ansiolítico en mamíferos. Por otro lado, un estudio en ratas mostró que el mismo extracto produjo efecto prosexual mejorando los parámetros de conducta sexual masculina como la latencia de eyaculación, y tales efectos fueron mediados por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>. A su vez, se sabe que la estimulación de estos receptores produce reducción de la ansiedad en modelos murinos, por lo que es posible que *P. auritum*, una planta de la familia del kavakava (que también es usada ampliamente por sus acciones como ansiolítico), tenga potencial para disminuir los síntomas de la ansiedad asociados a diferentes trastornos psiquiátricos. Considerando la importancia de *P. auritum* en el acervo vegetal de países como México y otros países de Latinoamérica, la presente tesina tiene como objetivo establecer una relación entre *P. auritum* y sus diferentes metabolitos secundarios, y sus acciones sobre la ansiedad, mediante la regulación de diferentes neurotransmisores que juegan un papel importante en diferentes estados mentales y trastornos psiquiátricos. La pregunta de investigación fue abordada mediante una investigación bibliográfica de la literatura científica, utilizando bases de datos de acceso público (PubMed, ScienceDirect, Ovit, Google Scholar, Biblioteca Digital UNAM y Biblioteca digital UAM) y el método sistemático. La búsqueda se realizó usando las siguientes palabras clave: *Piper*, *Piper auritum*, Piperaceae, anxiety, anxiety disorder, serotonergic system, GABAergic system. Estas palabras claves se combinaron con el operador Booleano AND para obtener los siguientes términos de

búsqueda: *Piper auritum* AND anxiety, *Piper auritum* AND serotonin, *Piper auritum* AND GABA, *Piper auritum* AND serotonin AND safrol, serotonin AND safrol. Como resultado de la búsqueda bibliográfica, se encontraron tres artículos que cumplieron con los criterios de inclusión: (1) artículos de revistas originales y de revisión, libros, tesis y demás documentos científicos, (2) en inglés o español, (3) los textos deben discutir la actividad biológica relacionada con ansiedad, aportando información con respecto a la influencia de *P. auritum* sobre la conducta; el método y resultados de estas investigaciones se analizaron para su comparación. Los hallazgos apoyan la idea de que la especie *P. auritum* Kunth tiene actividad sobre el Sistema Nervioso Central, generando un efecto ansiolítico, como lo demuestran los estudios en modelos animales. No se conoce con exactitud su mecanismo de acción ya que existe poca información de los efectos neurológicos, neuroquímicos y moleculares de esta especie. Sin embargo, se puede sugerir la participación de la neurotransmisión de los sistemas serotoninérgico y gabaérgico, particularmente los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y GABA<sub>A</sub>, respectivamente, dado que son receptores que participan en la modulación de la ansiedad.

También influye la gran variedad de metabolitos secundarios que componen a la especie. Sabemos que el safrol es el metabolito más abundante (cerca del 90%), sin embargo, no se encontró información de algún ensayo que pruebe si dicho compuesto produce efecto ansiolítico.

Los resultados, aunque son escasos, tienen implicaciones para enfermedades neuropsiquiátricas, tal es el caso de la ansiedad. Los hallazgos son discutidos en torno a los efectos de *P. auritum* Kunth en diferentes modelos *in vivo* e *in vitro*, así como en términos de su posible seguridad y eficacia. La presente tesina propone diseños experimentales con roedores para identificar los efectos del extracto acuoso y los principales metabolitos sobre la conducta de tipo ansiolítica, así como elucidar los posibles mecanismos de acción tomando como punto de partida las vías serotoninérgica y gabaérgica.

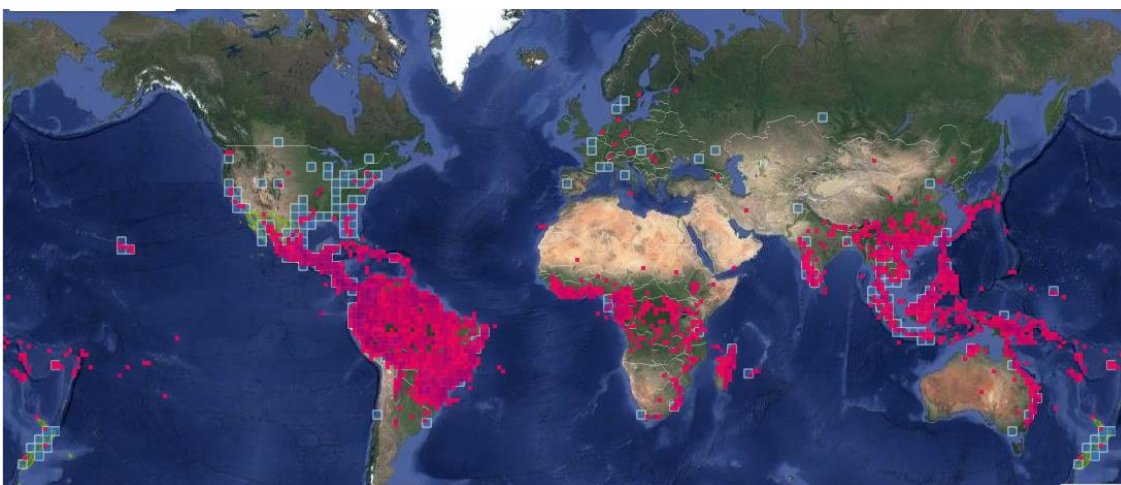
## Marco teórico

### 1.1 Género Piper

La familia Piperaceae se conoce desde la antigüedad como una de las familias más grandes e importantes del mundo, y el género *Piper* es el más representativo de esta familia. Género de gran importancia económica debido a sus aplicaciones a nivel alimenticio, industrial y medicinal. Se estima que el género tiene alrededor de 200 especies validadas [1]. Algunas especies de *Piper* tienen perfiles químicos simples, mientras que otras, como *Piper nigrum*, *P. betle* y *P. auritum* contienen conjuntos muy diversos de metabolitos secundarios [2].

#### 1.1.1 Distribución y descripción del género

Género originario de las regiones tropicales de los mayores continentes: América, África y Asia, que habita en selvas y bosques húmedos. Cuenta con 153 especies y ocupa el lugar 11 entre los 20 géneros más diversos en México.



**Figura 1.** Mapa con la distribución del género *Piper* en el mundo (rojo) y las regiones donde se cultivan (azul), ubicado principalmente en regiones tropicales [3].

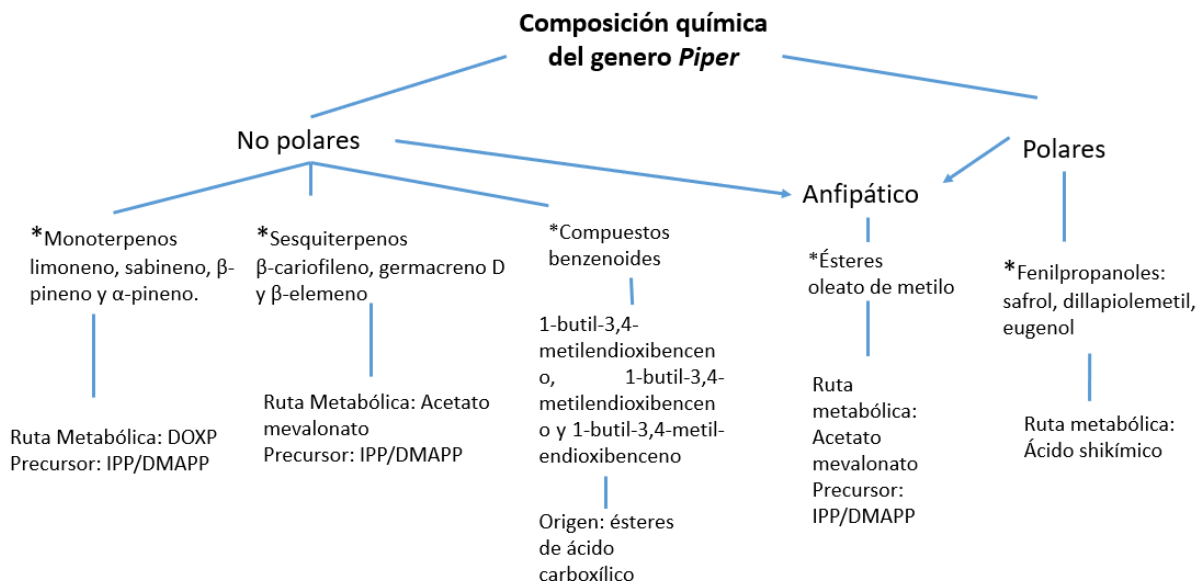
El género *Piper* consta de las siguientes características morfológicas [4].



- **Porte:** arbustos, subarbustos o plantas herbáceas, erguidas o trepadoras anuales o perennes.
- **Hojas:** simples, alternas u opuestas, pecioladas, penninervadas o con nervaduras longitudinales, enteras, elípticas o cordiformes, a veces peltadas, glabras o pubescentes.
- **Flores:** perfectas o diclino-dioicas, bracteoladas, aperiartadas.
- **Estambres:** 2-10, uni o biseriados, filamentos libres o unidos, anteras bitecas, raramente uniloculares, de dehiscencia longitudinal.
- **Gineceo:** ovario sésil, súpero, comúnmente de 3 carpelos, unilocular, uniovulado, estigma generalmente sésil, entero o lobulado.
- **Fruto:** drupa o baya.  
**Semilla:** ocupa el mayor volumen del fruto. La mayor parte de la semilla es episperma, porque el embrión es muy pequeño.

### 1.1.2 Composición química

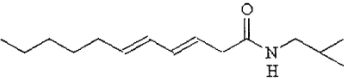
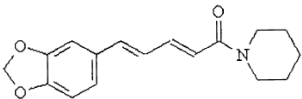
Las especies del género *Piper* presentan gran diversidad de compuestos, dada esta riqueza química y sus aplicaciones en la medicina tradicional, a muchos de los extractos y compuestos aislados en esta familia se les han realizado diversos ensayos de actividad biológica, obteniendo resultados promisorios y que han permitido incluso confirmar sus usos etnobotánicos. Los aceites esenciales obtenidos de diferentes órganos de las plantas tienen distintas actividades biológicas, por ejemplo, insecticida, antibiótico, analgésico, etc. [2].

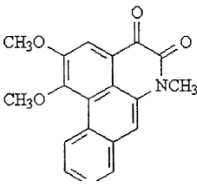
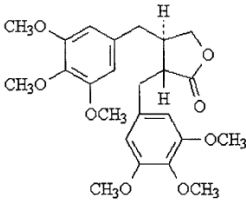
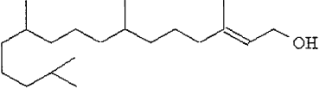


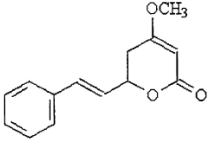
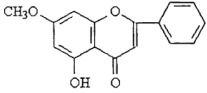
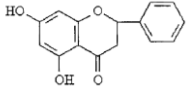
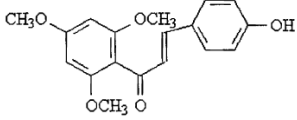
**Figura 2.** DOXP:1-Desoxi-D-xilulosa-5-fosfato, IPP:Pirofosfato de isopentilo, DMAPP: Pirofosfato de dimetil alilo (por sus siglas en inglés), principales metabolitos secundarios encontrados en el género *Piper* según Orlando A. [5]. Este diagrama se realizó tomando en cuenta su ruta metabólica y la polaridad de los compuestos.

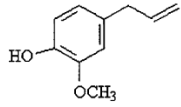
Para complementar el diagrama anterior se anexa una tabla mostrando algunos ejemplos de moléculas aisladas del género y anexando otros grupos de metabolitos secundarios.

**Tabla 1.** Compuestos químicos identificados en especies del género *Piper*.

Compuesto químico	Descripción	Ejemplo de moléculas aisladas
<b>Amidas</b>	Las amidas son la clase más grande de compuestos aislados de las especies de <i>Piper</i> , y se han informado alrededor de 160 amidas	 <p>(2E, 4E)-N-isobutyldecadienamida</p> 

	<p>del género. Dichas amidas se agrupan en amidas de isobutilo, amidas de piperidina, amidas de pirrolidina y amidas diversas dependiendo de la parte amina de la molécula.</p>	<p>Piperina</p>  <p>aristolactama</p>
<p><b>Lignanos</b></p>	<p>Los lignanos son la segunda clase más grande de compuestos presentes en el género <i>Piper</i>, se han reportado alrededor de 125 lignanos. Los lignanos están compuesto por dos unidades C6 y C3 unidas en los carbonos, por lo que su ruta metabólica es del ácido shikímico.</p>	 <p><math>\gamma</math>-Butirolactonas</p>
<p><b>Terpenos</b></p>	<p>La mayoría de los terpenos aislados de este género son monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenoides y triterpernos. Estos constituyen los aceites volátiles de</p>	 <p>Transfitol</p>

	<p>diferentes partes de la planta.</p> <p>Aproximadamente se han encontrado 90 metabolitos pertenecientes a este grupo, como son: óxido de cariofileno, 1,8-cineol, cubebeno, limoneno, linalol, mirceno, etc.</p>	
<p><b>Kavapironas</b></p>	<p>Kavapironas son lactonas que tienen estiril y dihidroestiril como sustituyentes. Éstas se derivan originalmente de kavakava (<i>P. methysticum</i>) y son conocidas como kavalactonas.</p>	 <p>Kavaína</p>
<p><b>Flavonoides</b></p>	<p>Los flavonoides son un grupo de pigmentos naturales con esqueleto de benzopirona y se presentan como glucósidos o agliconas. Los flavonoides aislados de <i>Piper</i> se pueden</p>	 <p>Flavonas</p>  <p>Flavononas</p> 

	clasificar en flavonas, flavanonas, chalconas y dihidrochalconas.	Chalconas
<b>Diversos compuestos (principalmente fenilpropanoides)</b>	Este grupo de compuestos incluye esteroides, aromáticos, alifáticos y destacando los felipropanoides.	 Fenilpropanoide

Información recopilada de Chemical examination of Piper [6].

Las plantas del género *Piper* también se han utilizado en la medicina tradicional o popular para tratar trastornos neurológicos y conductuales, como en la sintomatología de ansiedad, depresión y/o epilepsia en la medicina tradicional [7], por lo que se han realizado estudios con ciertas especies del género para verificar sus efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) en roedores:

- En un estudio, el extracto etanólico de *P. capense* exhibió una actividad de agonismo moderado sobre el receptor GABA<sub>A</sub>, mismo receptor donde interaccionan las benzodiazepinas [8].
- *P. tuberculatum* puede ejercer efecto tanto ansiolítico como antidepresivo [9].
- *P. laetispicum* produce efecto antidepresivo en ratones [10].
- *P. methysticum* también conocido como Kava-kava, puede ejercer efecto ansiolítico, antidepresivo y anticonvulsivo [11].

Las especies anteriores comparten compuestos con *P. auritum*, propios del género *Piper*, como es el caso de linalol, limoneno, safrol, etc. Cada especie con proporciones diferentes [12].

## 1.2 Piper auritum Kunth

### 1.2.1 Características morfológicas

*P. auritum* Kunth (Piperaceae) se describe como una especie herbácea semileñosa o de hoja perenne. Arbusto que mide hasta 6 m de altura con tallo erecto, frágil y nudoso. A menudo está equipado con raíces aéreas en la base, así como en las ramas superiores que se colocan casi horizontalmente. Las hojas de *P. auritum* son simples, alternas, de varios tamaños y formas, ovadas, oblongas o cordiformes con ápice repentinamente puntiagudo. La base viene con la habitual asimetría de 20 - 35 cm de largo y 12 - 25 cm de ancho, seguido de su color verde pálido, finamente pubescente y aromático. Las florescencias son picos axilares opuestos a las hojas, arqueados o colgando con 12 – 25 cm de largo y de 0.3 – 0.5 cm de diámetro, con una multitud de diminutos tonos blanquecinos o verde pálido [13].

Los frutos son drupas de menos de 1 mm de diámetro y rara vez se producen fuera de las zonas de origen. Se reproduce por semilla y se expande rápida y extensamente para asegurar su producción invasiva en situaciones favorables [12, 13].



**Figura 3.** *P. auritum*, Puebla, México, se puede apreciar su asimetría habitual y su florescencia [3].

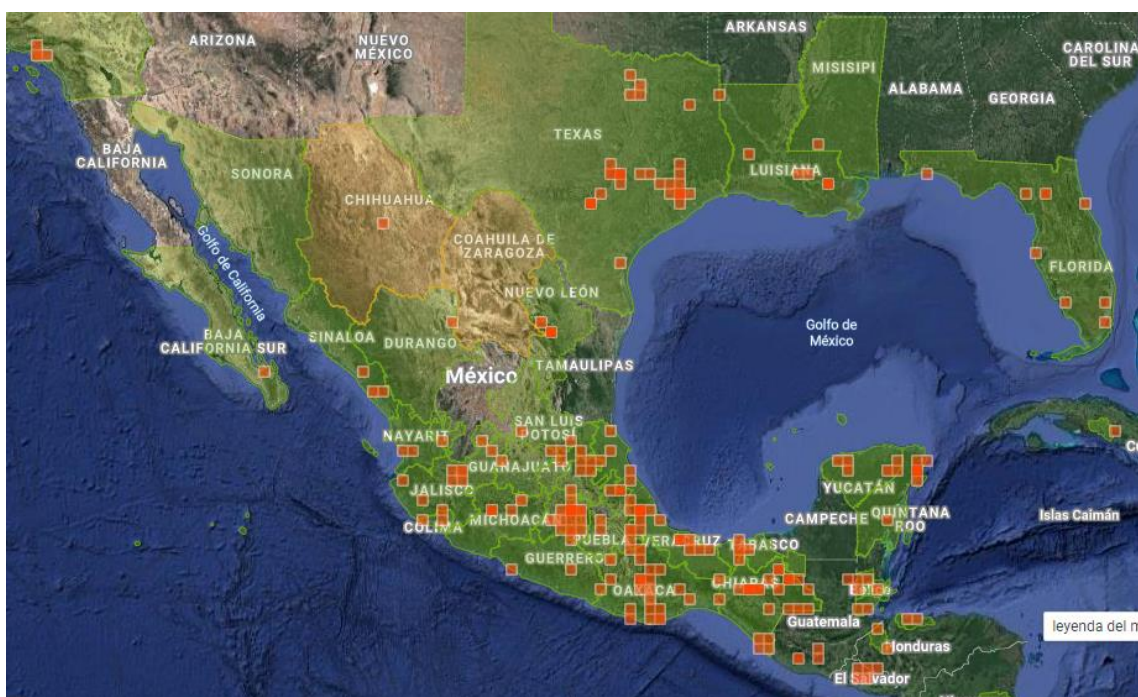
**Tabla 2.** Clasificación taxonómica de la especie.

<b>Reino</b>	<b>Plantae</b>
<b>División</b>	<b>Angiospermae</b>
<b>Clase</b>	<b>Magnoliidae</b>
<b>Orden</b>	<b>Piperales</b>
<b>Familia</b>	<b>Piperaceae</b>
<b>Género</b>	<b><i>Piper</i></b>
<b>Especie</b>	<b><i>Piper auritum</i> Kunth</b>

Información tomada de [3] y [14].

### 1.2.2 Distribución

La especie *P. auritum* es originaria de varios países, incluidos Belice, Colombia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua y Panamá. En estos lugares, la especie crece en los márgenes de los bosques húmedos, así como en áreas abiertas desde el nivel del mar hasta unos 1500 m de altitud.



**Figura 4.** Mapa de distribución de *Piper auritum* en México [3].

### 1.2.3 Sinonimia

La revisión se realizó en The Plant List [15], sitio Web donde se puede encontrar una lista de todas las especies de plantas conocidas, y los sinónimos con los cuales está registrada. Doce nombres adicionales se identificaron para *P. auritum*.

- *Artanthe aurita* (Kunth) Miq.
- *A. seemanniana* Miq.
- *P. alstonii* Trel.
- *P. auritilaminum* Trel.
- *P. auritilimum* Trel.
- *P. auritum* var. *seemannianum* (Miq.) Trel.
- *P. heraldi* Trel.
- *P. heraldi* var. *amplius* Trel.
- *P. heraldii* var. *cocleanum* Trel.
- *P. perlongipes* Trel.
- *Schilleria aurita* (Kunth) Kunth
- *P. rafaeli* Trel

### 1.2.4 Nombre común

La mayoría de los organismos tienen nombres comunes en los distintos idiomas, reconocibles y fáciles de pronunciar, y unos, incluso en el mismo idioma, tienen un nombre distinto dependiendo del lugar, tal es el caso de *P. auritum* (tabla 3), por lo que puede ocasionar una dificultad al referirse a ellos. Por ejemplo, en algunas regiones de México se conoce a la especie comúnmente como Hierba Santa, mientras que otras regiones del mismo país se le conoce como Acuyo u Hoja de pimienta.

**Tabla 3.** Nombres comunes de la especie *P. auritum* alrededor del mundo.



<b>Lugar</b>	<b>Nombre común</b>
<b>México y otros países de Centroamérica</b>	Hierba Santa Hoja Santa Hoja de pimiento mexicano Planta de cerveza de raíz Acuyo Acoyo cimarrón
<b>Francia</b>	Poivre mexicain
<b>Hungría</b>	Mexikói borslevél
<b>Lituania</b>	Ausytasis pipiras
<b>Rusia</b>	Meksikanski perechnyi
<b>Alemania</b>	Mexikanischer Pfeffer
<b>Bolivia y Panamá</b>	Cordoncillo
<b>Costa Rica</b>	Chicavarilla
<b>Cuba</b>	Caisimón
<b>El Salvador</b>	Hoja de Santa María
<b>Guatemala</b>	Hoja de jute
<b>Honduras</b>	Alajan
<b>Nicaragua</b>	Hoja de Santa Marta

Información tomada de [3,14]

### **1.2.5 Usos tradicionales:**

- *P. auritum* se utiliza tradicionalmente para tratar la fiebre y el dolor de garganta, también se utiliza como diurético, antipirético, para la gota, angina, erisipela, enfermedades venéreas, cólicos y dolor de cabeza, así como estimulante del apetito, anestésico local y cataplasma para heridas [16].

- La tribu chinanteca en México bebía la decocción de hojas de *P. auritum* para facilitar el parto y como emenagogo, mientras que la tribu maya usaba la planta tradicionalmente para curar heridas [17].
- En Guatemala, *P. auritum* se utiliza como galactagogo y para el tratamiento de la dismenorrea. En Panamá, Colombia y Guatemala, el jugo de hojas trituradas o la decocción de raíces se bebe o se usa en baños para mordeduras de serpientes o se frota sobre el cuerpo como repelente de serpientes. En El Salvador y Ecuador, respectivamente, se aplica el jugo de hojas de *P. auritum* para eliminar garrapatas y piojos [14,18]; en Costa Rica, las hojas frescas de *P. auritum* se utilizan para tratar los dolores de cabeza. En Panamá, las tribus Gunas bebían la infusión de hojas de *P. auritum* para tratar los resfriados comunes y en México, *P. auritum* se aplica contra enfermedades dermatológicas, lombrices y *susto* [19].

### 1.2.6 Actividad farmacológica

Como se mencionó anteriormente, *P. auritum* tiene una variedad de usos en la medicina tradicional, por lo que se han realizado estudios para verificar su actividad farmacológica. En la siguiente tabla se muestran algunos ejemplos de los estudios reportados.

**Tabla 4.** Actividades farmacológicas reportadas en la literatura.

Actividad reportada	Método	Resultados
<b>Antioxidante [21]</b>	La actividad antioxidante fue evaluada por el método ABTS+.	<i>P. auritum</i> demostró tener una baja actividad antioxidante con un intervalo de 3 a 29 mg equivalentes de Trolox/g.

<p><b>Hipoglucemiante</b> [22]</p>	<p>Se administró vía oral un extracto hexánico en ratas Wistar diabéticas y para evaluar el nivel de glucosa en sangre se usó por el método de glucosa oxidasa-peroxidasa.</p>	<p>El efecto hipoglucemiante se hizo evidente a dosis de 400 mg/kg (dosis más alta) reduciendo significativamente la glucosa en sangre.</p>
<p><b>Antiparasitaria</b> [23]</p>	<p>Para medir la actividad antiparasitaria de <i>P. auritum</i> se realizó un estudio <i>in vitro</i> con las cepas <i>Leishmania major</i>, <i>Leishmania mexicana</i> y <i>Leishmania braziliensis</i>.</p>	<p><i>P. auritum</i> inhibió el crecimiento de promastigotes en todas las especies de <i>Leishmania</i> utilizadas, con valores de CI<sub>50</sub> entre 12.8 y 63.3 µg / mL.*</p>
<p><b>Antibacteriana</b> [24]</p>	<p>La actividad antimicrobiana de los extractos de <i>P. auritum</i> se evaluó <i>in vitro</i> frente a dos bacterias de referencia: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Escherichia coli</i>; y cepas salvajes: <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i> (Gram positivas), <i>E. coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Gram negativas). Se utilizó la técnica de difusión en pocillos.</p>	<p>Los extractos etanólicos demostraron tener actividad antimicrobiana ya que el DZI* fue mayor con cepas Gram positivas (19.5 mm) con respecto al fármaco de referencia tetraciclina (15 mm). Y una menos actividad con respecto a las Gram negativas (8 mm).</p>
<p><b>Antiinflamatoria</b> [25]</p>	<p>En la evaluación de la actividad antiinflamatoria de un extracto etanólico de <i>P.</i></p>	<p>Se comprobó la actividad antiinflamatoria y analgésica de la especie con una DE<sub>50</sub></p>

	<p><i>auritum</i>, se utilizó el método del edema por carragenina en ratas Wistar.</p>	<p>de 816.09 mg/ kg capaz de provocar inhibición de la formación del edema subplantar de la rata. Se sugiere que el extracto es capaz de inhibir la biosíntesis de prostaglandinas.</p>
--	--	---

\*DZI: diámetro de inhibición. DE<sub>50</sub>: Dosis Efectiva 50.

Recientemente se realizaron estudios *in vivo* y *ex vivo* para corroborar el efecto prosexual de *Piper auritum* Kunth usando a la rata macho como el modelo animal de laboratorio [26]. Para ello en el modelo *in vivo* se observó que, en el contexto de la cópula, el extracto acuoso de esta especie vegetal redujo el umbral para eyacular, de tal forma que las ratas macho tuvieron latencias eyaculatorias cortas respecto al grupo testigo que sólo fue tratado con el vehículo en el que se disolvió el liofilizado. Por otro lado, en ratas anestesiadas, mediante un proceso quirúrgico se expusieron los músculos genitales bulboesponjosos y se insertaron dos alambres de platino en estos músculos para registrar la actividad electromiográfica por medio de un polígrafo. Los procedimientos quirúrgicos incluyeron la sección de la médula espinal a nivel de T6 lo que evitó que los estímulos de centros superiores llegaran al circuito genital de la eyaculación. En este modelo el extracto acuoso de *P. auritum* estimuló la contractilidad de los músculos perineales de la misma forma que lo hizo la estimulación mecánica de la uretra, facilitando la eyaculación sin la necesidad de estímulos recibidos desde centros superiores. En ambos modelos se encontró que el bloqueo de los receptores serotoninérgicos subtipo 1A (5-HT<sub>1A</sub>) con un antagonista selectivo para este receptor, el WAY100635, administrado de forma anticipada al extracto de *P. auritum* impidió el efecto del extracto sobre la eyaculación, sugiriendo que el sistema serotoninérgico y en específico los receptores 5-HT<sub>1A</sub> participan en los efectos proeyaculatorios de *P. auritum*. Los hallazgos apoyan la reputación de *P. auritum* como afrodisíaco, con un uso potencial en el trastorno de la eyaculación

retardada. También sugieren que los neurotransmisores , como la serotonina, tienen un papel crítico para los efectos de esta especie vegetal sobre la conducta.

### 1.3 Ansiedad

La ansiedad es un estado emocional displacentero que se acompaña de cambios somáticos y psíquicos, puede presentarse como una reacción adaptativa o como patología cuando se presenta de manera irracional, ya sea porque el estímulo no está presente o la intensidad es excesiva con respecto al estímulo o la duración es injustificadamente prolongada, generando un grado evidente de disfuncionalidad en la persona [27].

Los trastornos de ansiedad presentan diversos cuadros psicopatológicos, la principal característica es la presencia de síntomas relacionados con miedo: intranquilidad, desesperación, temor y preocupaciones excesivas. De las enfermedades mentales, la ansiedad es la que cuenta con mayor prevalencia en el mundo, se estima que entre el 13.6% y 28.8% de la población padece de un trastorno de ansiedad [28].

Los trastornos de ansiedad son clasificados para su diagnóstico en guías como el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales, DSM-V [29], y la Organización Mundial de la Salud, CIE-10 [30].

**Tabla 5.** Clasificación de los trastornos de ansiedad para su diagnóstico, con base en el DMS-V y la CIE-10.

DSM-V	CIE-10
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trastorno de angustia (con agorafobia o sin ella) o agorafobia sin trastorno de angustia</li> <li>Fobia social</li> </ul>	<p><b>Trastornos fóbicos de ansiedad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Agorafobia</li> <li>○ Fobia social</li> <li>○ Fobia específica (aisladas)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fobia específica</li> <li>○ Trastorno Obsesivo Compulsivo</li> <li>○ Trastorno de ansiedad generalizada</li> <li>○ Trastorno por estrés postraumático</li> <li>○ Trastorno por estrés agudo</li> <li>○ Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica</li> <li>○ Trastorno de ansiedad inducido por sustancias</li> <li>○ Trastorno de ansiedad no especificado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Otros trastornos fóbicos de ansiedad</li> <li>○ Trastorno fóbico de ansiedad, no especificado</li> </ul> <p><b>Otros trastornos de ansiedad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trastorno de pánico [ansiedad paroxística episódica]</li> <li>○ Trastorno de ansiedad generalizada</li> <li>○ Trastorno mixto de ansiedad y depresión</li> <li>○ Otros trastornos de ansiedad mixtos</li> <li>○ Otros trastornos de ansiedad especificados (Histeria de ansiedad)</li> <li>○ Trastorno de ansiedad, no especificado (Ansiedad SAI)</li> </ul>
---	---

Información tomada de [29] y [30]

El trastorno de ansiedad social (TAS) y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), se incluyen entre los trastornos de ansiedad más frecuentes, el primero con una prevalencia de 8% a 12% y el segundo con una prevalencia de 6% [31, 33]. El TAS generalmente aparece durante la adolescencia y tiene un curso crónico, su prevalencia aumenta ante un nivel socioeconómico bajo y la comorbilidad con la depresión mayor (TDM). Sus consecuencias incluyen disfunción académica, laboral y familiar y disminución de la calidad de vida [32].

Características:

- Miedo persistente de ser humillado o sentir vergüenza
- Miedo de ser evaluados en forma negativa por lo que dicen o hacen.

Por otro lado, el TAG es un padecimiento que presenta la más alta prevalencia en personas de entre 40-50 años [33]. A pesar de su frecuencia, el TAG solo es diagnosticado y tratado de forma adecuada en menos de un tercio de los pacientes.

Características.

- Presencia de ansiedad o preocupación excesiva relacionada con una amplia gama de acontecimientos.

- Inquietud, tensión muscular, fatiga, dificultad para concentrarse, irritabilidad y trastornos del sueño.

- Los síntomas están presentes la mayoría de los días, durante los últimos 6 meses. Cabe señalar que ambos trastornos de ansiedad son más frecuentes en mujeres que en hombres.

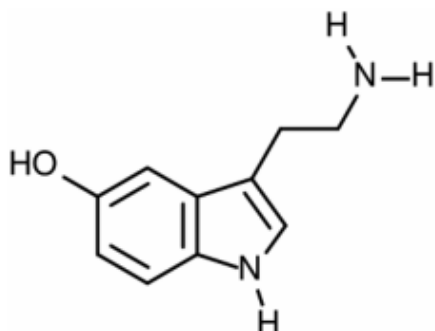
Como se mencionó anteriormente, la ansiedad presenta comorbilidad con depresión mayor, observando de un 20 al 36% de los pacientes que presentan TAG o TAS presentan TDM [34]. El principal tratamiento para ambos trastornos son antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). Las benzodiazepinas también son de prescripción frecuente para la ansiedad generalizada, principalmente para atender situaciones agudas [35].

La ansiedad tiene una regulación compleja en la que participan circuitos cerebrales que incluyen a estructuras del sistema límbico, como la amígdala, y estructuras corticales, como la corteza prefrontal, la insular y el hipocampo [27]. Dentro de los neurotransmisores que regulan este proceso se encuentran la serotonina (5-HT) y el ácido gaba-aminobutírico (GABA) [35].

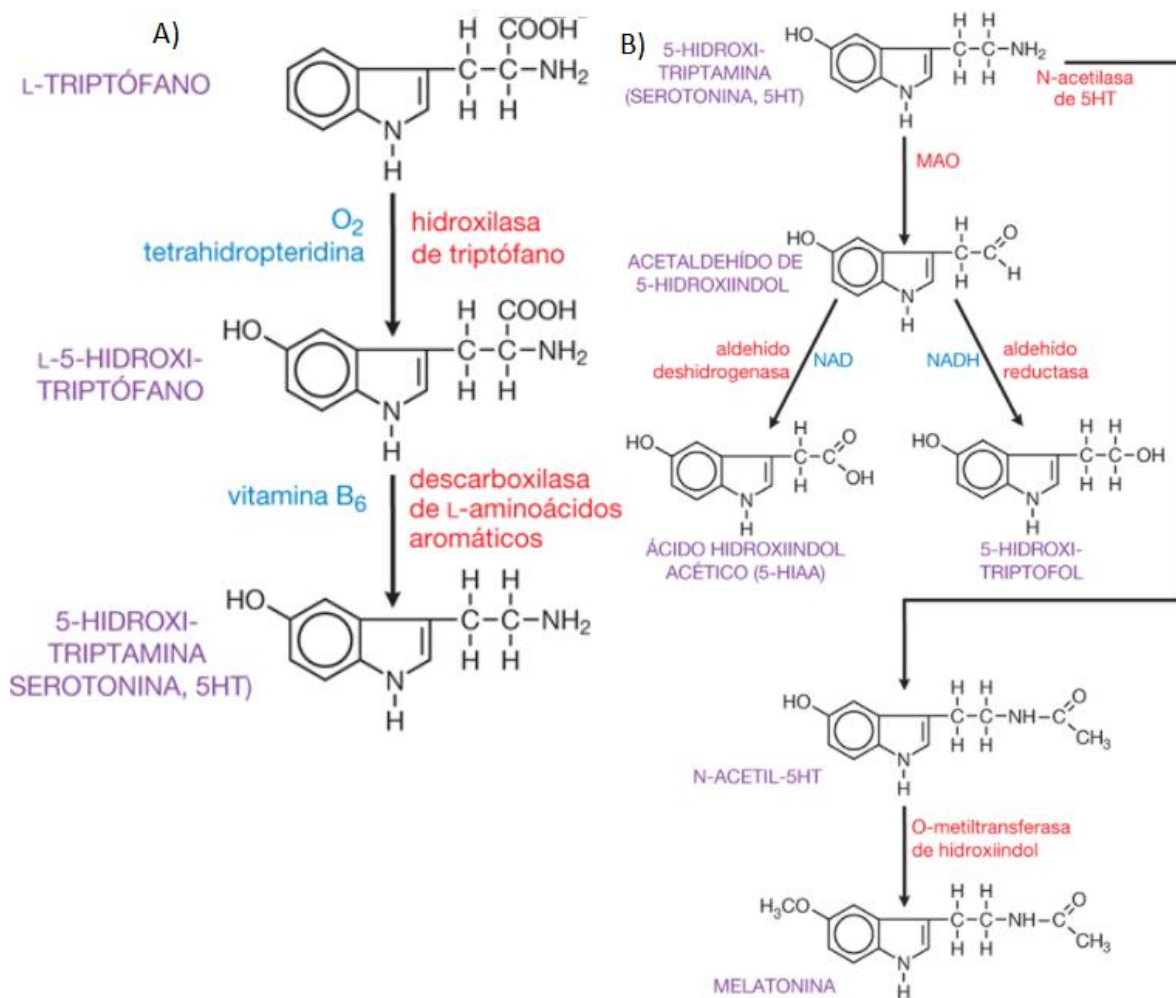
#### **1.4 Serotonina en la ansiedad**

La 5-HT es una amina aromática, perteneciente a la familia de las indolaminas compuesta de un anillo indol hidroxilado en la posición 5, y una cadena lateral

etilamínica. Es producto de la hidroxilación y posterior descarboxilación del aminoácido L-triptófano, que actúa como neuromodulador general del organismo [36].



**Figura 5.** Estructura química del neurotransmisor 5-HT [36].



**Figura 6.** Síntesis (A) y degradación (B) de 5-HT. Con letras rojas se muestran las enzimas y con azul los cofactores [37].



La mayor parte de la 5-HT en el organismo se localiza en la mucosa gastrointestinal, en las plaquetas, y en el SNC. En esta última región es producida por la glándula pineal y por los núcleos del rafe [38]. Como se muestra en la tabla 6, la 5-HT es un neurotransmisor que participa en múltiples funciones del cuerpo ya que cuenta con siete tipos de receptores y subreceptores, distribuidos en todo el cuerpo [37].

**Tabla 6.** Funciones de la 5-HT en el SNC y Sistema Nervioso Periférico (SNP).

<b>SNC</b>	<b>SNP</b>
Ciclos sueño-vigilia, las funciones neuroendocrinas, el apetito y la saciedad, la manifestación de náusea, la actividad sexual, el ritmo circadiano, la temperatura corporal, la memoria y aprendizaje, la ansiedad, las emociones, los estados depresivos y de agresividad, y además contribuye a coordinar la síntesis de hormonas, como la melatonina y la hormona del crecimiento	Homeostasia, regulación del sistema cardiovascular, control de la motilidad, secreción y absorción epitelial intestinal

Información tomada de [37].

#### **1.4.1 Sistema serotoninérgico**

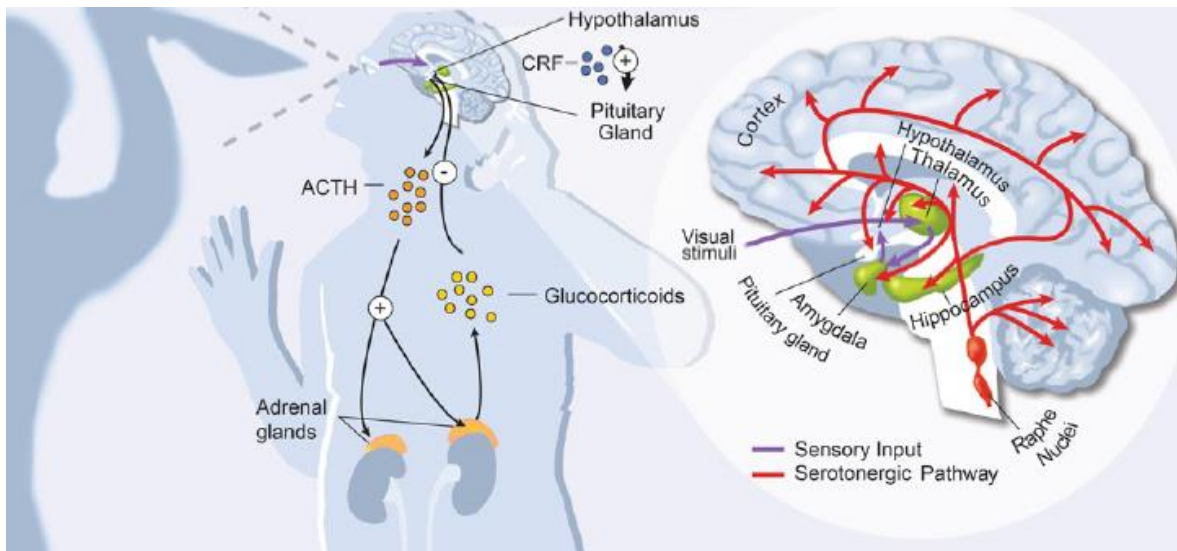
El sistema serotoninérgico se origina en núcleos que constituyen una amplia red organizada en el tallo cerebral. Se les denomina núcleos del rafé, compuestos de neuronas serotoninérgicas agrupadas en nueve paquetes designados de B1 a B9. Estas neuronas envían axones al encéfalo y a la médula espinal. Los núcleos que envían información a los centros superiores son el núcleo dorsal del rafé (NDR) y núcleo medial del rafé (NMR), mientras que otros núcleos proyectan a la médula espinal [38,39].

Los estímulos de miedo y ansiedad activan neuronas serotoninérgicas en el NDR, el cual envía información serotoninérgica hacia la amígdala y otras estructuras límbicas como el hipocampo, activando los componentes emocionales y del miedo, así como mejora en la memoria emocional.

Los estímulos también llegan al hipotálamo, específicamente al núcleo paraventricular (PVN, por sus siglas en inglés), que participa en la respuesta de estrés (referencia) activando al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Este sistema de retroalimentación hormonal relaciona anatómicamente y funcionalmente dos regiones del cerebro (hipotálamo e hipófisis) con las glándulas suprarrenales (un pequeño órgano en la parte superior de los riñones). El eje HHA regula la reacción corporal al estrés y constituye una faceta importante del comportamiento temeroso o ansioso. El componente neuroquímico de la señalización de HHA temerosa/ansiosa comienza cuando los estímulos estresantes inducen al hipotálamo a liberar el neuropéptido CRF (factor liberador de corticotropina, por sus siglas en inglés). La liberación de CRF hace que la pituitaria ubicada proximalmente libere ACTH (hormona liberadora de adrenocorticotropina, por sus siglas en inglés) en el torrente sanguíneo. La corteza suprarrenal detecta el aumento de ACTH en el torrente sanguíneo y, a su vez, hace que la glándula suprarrenal libere glucocorticoides, incluido el cortisol. Un ciclo de retroalimentación negativa se completa cuando los glucocorticoides se unen a los receptores de glucocorticoides en el hipotálamo y la pituitaria, suprimiendo así la liberación adicional de CRF y ACTH [39, 40].

La amígdala, un grupo de núcleos en forma de almendra dentro de los lóbulos temporales mediales de los cerebros de vertebrados complejos, también es fundamental para generar comportamientos emocionales de miedo y ansiedad. La amígdala recibe entradas de los sistemas sensoriales (p. Ej. auditivo, visual) a través del tálamo e integra estos estímulos con el procesamiento cortical (contexto,

memoria y autorregulación consciente) antes de generar señales eferentes que contribuyen a la respuesta de amenaza [41].



**Figura 7.** Respuesta fisiológica ante los estímulos de miedo y ansiedad, que activan selectivamente neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafé dorsal para luego ser proyectadas hacia la amígdala y el Hipotálamo [39].

#### 1.4.2 Receptores de 5-HT

Los receptores serotoninérgicos se clasifican en siete familias atendiendo a criterios operacionales, a su gran diversidad estructural y a su mecanismo de transducción de señales preferente. Estas siete familias se conocen como receptores serotoninérgicos: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. Con la excepción del receptor 5-HT<sub>3</sub>, que es un canal iónico activado por el ligando, los receptores serotoninérgicos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), que estructuralmente presentan siete dominios transmembrana y un sitio de unión intracelular a proteínas G. Con al menos 14 subtipos diferentes, el sistema serotoninérgico representa una de las familias más complejas de receptores para neurotransmisores [41]. En el anexo 1 se muestran los diferentes subtipos de receptores y sus agonistas/antagonistas.

Para la presente tesina resulta de interés mostrar algunos efectos de los agonistas y antagonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en la ansiedad.

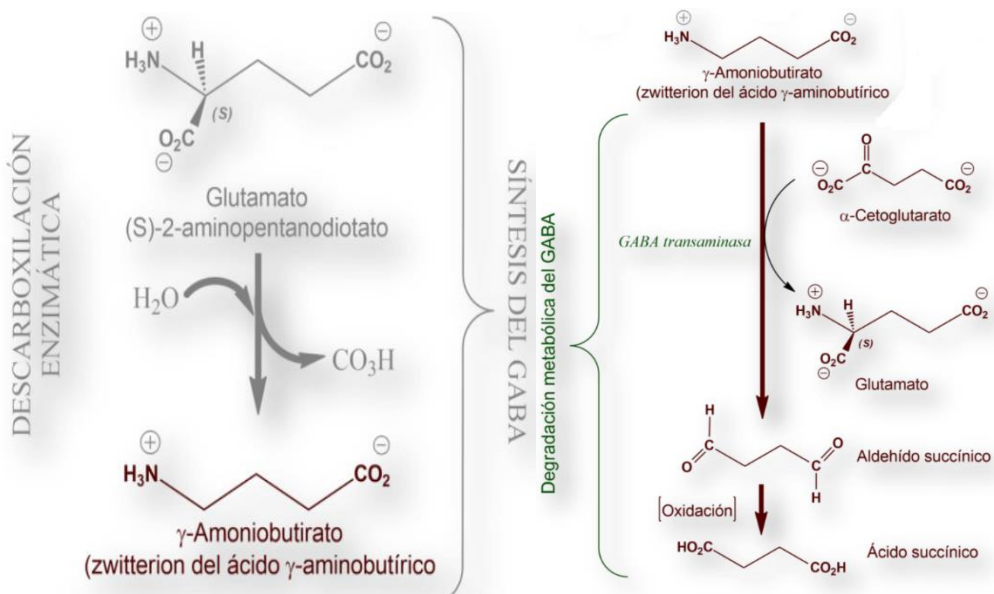
#### **1.4.2.1 Receptor 5-HT<sub>1A</sub>**

5-HT<sub>1A</sub> es un receptor acoplado a proteínas G que se localiza en regiones presinápticas cuando se encuentra en cuerpos celulares en los núcleos del rafé, en el tronco encefálico y posinápticas en estructuras límbicas, como el hipocampo y la amígdala [42]. Estos receptores se encuentran en regiones del cerebro implicadas en el control del estado de ánimo, y es un blanco útil para el tratamiento de la ansiedad [43].

Un ejemplo de antagonista del receptor es WAY100635, y como agonistas están la buspirona y el 8-OH-DPAT [42] que producen efectos ansiolíticos, ya que estos receptores a nivel de estructuras del SNC ~~sistema nervioso central~~ regulan la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas, que participan en la expresión del miedo [44].

### **1.5 GABA**

GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, se sintetiza por la descarboxilación del ácido glutámico y posteriormente experimenta una transaminación enzimática: el grupo amino se transfiere al  $\alpha$ -oxoglutarato obteniéndose glutamato y semialdehído succínico, oxidado finalmente hasta ácido succínico, la reacción es catalizada por la enzima GABA-transaminasa [45]. Este neurotransmisor cuenta con tres tipos de receptores, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub> la interacción del neurotransmisor con estos receptores produce efectos inhibitorios sobre el SNC.



**Figura 8.** Síntesis y degradación del neurotransmisor GABA [45].

Existen tres tipos de receptores para este neurotransmisor (tabla 9), cada uno con características diferentes y relacionadas con diferentes sistemas de neurotransmisión, de los cuales dependen en parte, los efectos del neurotransmisor en cada organismo [46].

**Tabla 7.** Agonistas y antagonistas de los receptores de GABA.

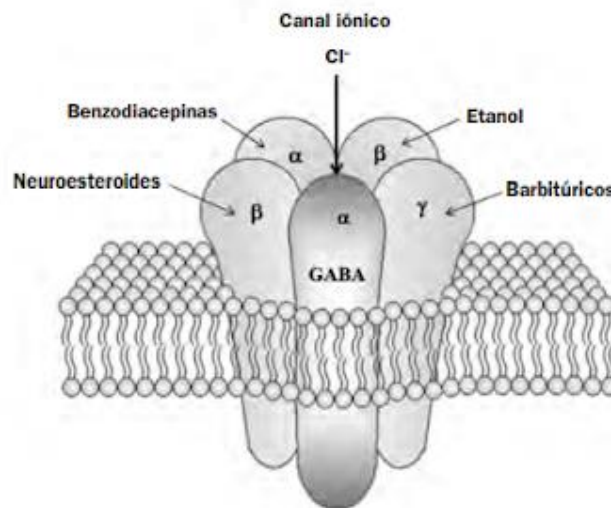
Receptor	Tipo de receptor	Agonistas / Antagonistas
GABA <sub>A</sub>	Ionotrópico	Muscimol, isoguvacina/ Ioculina, picrotoxina, bicuculina
GABA <sub>B</sub>	Metabotrópico	Baclofeno/ 2-hidroxisaclofen
GABA <sub>C</sub>	Ionotrópico	Ácido cis-4-aminocrotónico / (1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il)

Tomado de [46] y [47].

El neurotransmisor GABA juega un papel importante en el comportamiento, la cognición y la respuesta del cuerpo frente al estrés, además de ayudar a regular el miedo y la ansiedad, puesto que a niveles bajos de este neurotransmisor se asocian trastornos de ansiedad [47]. Existen distintos fármacos que aumentan los niveles de GABA en el cerebro y se utilizan para tratar la ansiedad, siendo su principal blanco los receptores GABA<sub>A</sub>.

### 1.5.1 Receptor GABA<sub>A</sub>

El receptor GABA<sub>A</sub>, es una estructura heteromérica conformada por cinco subunidades de naturaleza proteica y un canal permeable al ión cloruro (Cl<sup>-</sup>). Es un blanco terapéutico para muchos fármacos que modulan la actividad del receptor, por ejemplo, se sabe que los barbitúricos como pentobarbital o fenobarbital mejoran la unión de GABA aumentando la permeabilidad de Cl<sup>-</sup> al incrementar el tiempo de apertura de estos canales, en consecuencia, tienen efectos sedantes, hipnóticos y anestésicos [48]. Otro ejemplo son las benzodiacepinas, que se unen a sitios específicos del receptor, conocido como sitio de unión para benzodiacepinas, estos fármacos aumentan la frecuencia de apertura del canal de Cl<sup>-</sup> por unidad de tiempo, de esta forma se explica su actividad anticonvulsivante, hipnótica, sedante y miorrelajante. No todos los fármacos que actúan a nivel del receptor GABA<sub>A</sub> tienen una única vía de acción [49]. La gran cantidad de sitios de unión, y las diferentes combinaciones de las subunidades que conforman este pentámero, aumenta las posibilidades de efectos cuando uno o más ligandos se unen al receptor. Un ejemplo sería la suma de efectos obtenidos con las benzodiacepinas y los neuroesteroides.



**Figura 9.** Estructura del receptor GABA<sub>A</sub> ilustrando el sitio de unión de diferentes fármacos.

## 1.6 Modelos animales de ansiedad

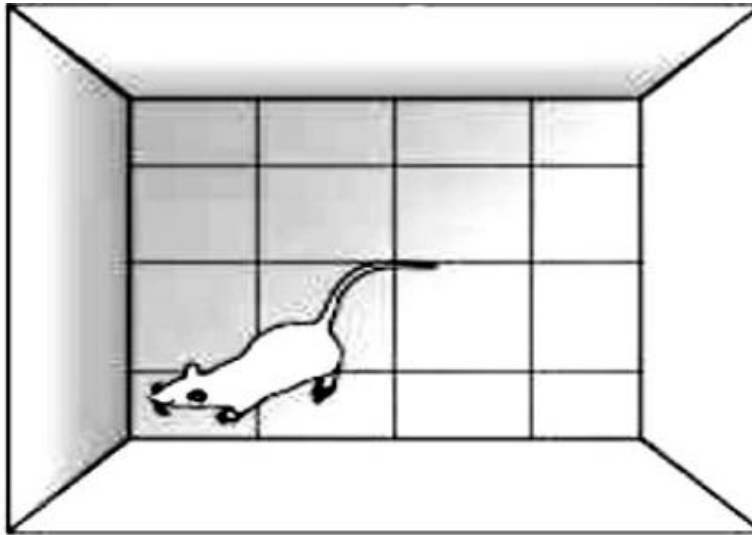
La ansiedad ha sido estudiada extensamente en modelos animales y existen más de treinta. Algunos recurren a respuestas condicionadas y otros modelos utilizan respuestas más naturales (conductual o fisiológica) de la especie por lo cual son considerados modelos etológicos o de respuestas no condicionadas. Los primeros, generalmente reciben un estímulo aversivo, como un choque eléctrico que se aplica al animal, para que emita una respuesta determinada [50].

**Tabla 8.** Pruebas y modelos experimentales para investigar la neurobiología de la ansiedad.

<b>Modelos de Respuesta no condicionada.</b>	<b>Modelo de Respuesta condicional</b>
Campo abierto	Respuesta emocional condicionada
Tabla de agujeros	Supresión condicionada
Caja de dos compartimientos blanco-negro	Evitación pasiva/activa
Laberinto elevado en cruz	Prueba de cuatro platos
Interacción social	Test de conflicto de Geller-Seifter y el de Vogel
Supresión de la ingesta inducida por la novedad	Condicionamiento de vocalizaciones ultrasónicas
Contraste negativo	Estimulación eléctrica cerebral
Conducta defensiva de enterramiento	Modelo de Thiébot de retirada de la señal de seguridad
	Potencialización de la respuesta de sobresalto
	Efecto del reforzamiento parcial sobre la extinción

Un ejemplo de modelo de respuesta no condicionada es el de Campo Abierto (OFT, por sus siglas en inglés) y una de las pruebas más utilizadas para medir la ansiedad. Es una prueba que busca evaluar la reacción de los roedores a un acontecimiento estresante. La prueba consiste en la medición de conductas que se producen al colocar un sujeto en un espacio abierto nuevo y desconocido, del cual no pueden huir, porque existen paredes que se lo impiden por el muro que lo rodea. La prueba consiste en colocar al animal en el centro o cerca de las paredes del aparato, y se observa durante 2 a 20 minutos, haciendo que sea una prueba sencilla, fácil y rápida de medir, además que los comportamientos a evaluar son claros de determinar [50]. La prueba sirve para evaluar los siguientes criterios:

- Locomoción horizontal (número de veces que cruza las líneas marcadas en el suelo).
- Frecuencia con la que le animal se dispone en posición vertical “*rearing*”.
- Las actividades de aseo y movimiento orofaciales (*grooming*).
- Mayor actividad de estos criterios indica una mayor ansiedad.



**Figura 10.** Prueba de campo abierto, una de las pruebas más utilizadas para evaluar la ansiedad en roedores.



## 2. Justificación

Los antecedentes de este trabajo apoyan la reputación de *P. auritum* como una especie vegetal con efectos afrodisíaco, especialmente sobre la eyaculación. Estos efectos se establecen tanto a nivel del circuito espinal de la eyaculación, como a nivel de centros superiores, regulando la conducta sexual masculina. En estas acciones estimuladas por el extracto acuoso, participan los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> [26]. Sin embargo, no se descarta la mediación de sistemas de neurotransmisión, como el gabérgico, ya que *P. auritum* también induce efectos sedantes y antinociceptivos [52].

Resulta interesante, por otro lado, que la 5-HT y los receptores 5-HT<sub>1A</sub> también participan en la regulación de la ansiedad. Numerosos estudios han mostrado que los agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> producen efectos ansiolíticos, ya que éstos regulan la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas, que participan en la expresión del miedo [44]. Mientras que el aumento del tono serotoninérgico produce ansiedad. Por lo anterior, es probable que *P. auritum* Kunth produzca un efecto ansiolítico.

La presente tesina tiene como propósito establecer una relación entre *P. auritum*, sus diferentes metabolitos secundarios y sus acciones sobre la ansiedad a través de la regulación de la neurotransmisión. La pregunta de investigación será contestada mediante una revisión bibliográfica de la literatura científica, en diferentes bases de datos de acceso público, utilizando el método sistemático [49].

### **3. Hipótesis:**

Si los efectos de *Piper auritum* sobre la conducta involucran, entre otros sistemas, al serotoninérgico y gabaérgico, entonces es probable que *P. auritum* produzca efectos ansiolíticos a través de la interacción de sus metabolitos secundarios con sistemas de neurotransmisión como el de la serotonina y del GABA.

### **4. Objetivos:**

#### **General:**

- Examinar mediante el análisis de los reportes de la literatura, si el extracto acuoso de *P. auritum* Kunth podría producir un efecto ansiolítico.

#### **Particulares:**

- Describir la fitoquímica de la planta, así como su metabolismo secundario.
- Analizar los metabolitos secundarios aislados de esta especie, en especial aquellos que se sospeche que tienen actividad ansiolítica.
- Describir la posible participación de sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y gabaérgico en los efectos de *P. auritum* sobre la ansiedad.

## 5. Métodos

Esta revisión de la bibliografía se realizó mediante el método sistemático empleado para contestar preguntas de investigación (referencia). La búsqueda de información se llevó a cabo utilizando las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect, Ovit, Google Scholar, Biblioteca Digital UNAM y Biblioteca digital UAM. La información proporcionada en esta revisión se basa en artículos, tesis y reportes científicos de diferente índole, tanto en inglés y español, utilizando como periodo de búsqueda todos los años. Se realizó una búsqueda libre con las siguientes palabras clave: *Piper*, *Piper auritum*, Piperaceae, anxiety, anxiety disorder, serotonergic system, GABAergic system. Estas palabras claves se combinaron con el operador Booleano AND, para obtener los siguientes términos de búsqueda: *Piper auritum AND anxiety*, *Piper auritum AND serotonin*, *Piper auritum AND GABA*, *Piper auritum AND serotonin AND safrol*, *serotonin AND safrol*.

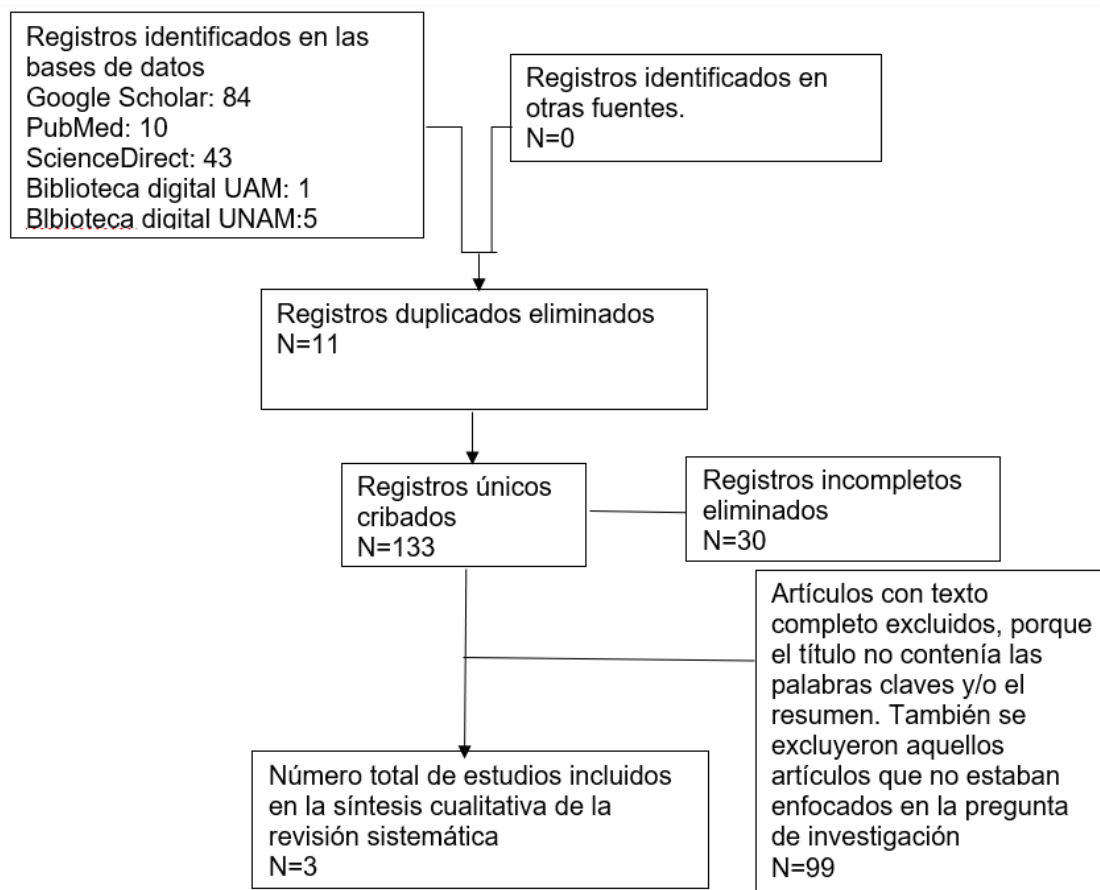
La inclusión de artículos consideró los siguientes criterios: (1) artículos de revistas originales y de revisión, libros, tesis y demás documentos científicos, (2) en inglés o español, (3) los textos deben discutir la actividad biológica relacionada con ansiedad.

Como criterios de exclusión se utilizaron los siguientes: (1) artículos que no presentaban los términos de búsqueda en el título y resumen; (2) que no cumplen con la pregunta de investigación, (3) artículos incompletos.

Se leyeron los títulos y resúmenes y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar exclusivamente la bibliografía que contenga la información relativa a la pregunta de investigación. La selección la realizaron primeramente dos investigadoras (Belén Rodríguez, Arisbeth Valencia) y fue más tarde verificada por un tercer revisor (Lucía Martínez). De los documentos seleccionados, se hizo la lectura de los textos completos y se revisó la lista de referencias para obtener citas adicionales que pudieran ser localizadas y utilizadas en esta tesina. Los hallazgos se muestran en forma de tablas y esquemas, que apoyan la descripción de la evidencia científica.

## 6. Resultados

En la figura 9 se muestra el diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos, excluyendo Ovid, ya que no se encontró algún registro relacionado con la pregunta de investigación.



**Figura 11.** Diagrama de flujo de los artículos incluidos para la revisión. La estrategia de selección de artículo se describe en la declaración PRISMA, para revisiones sistemáticas [51].

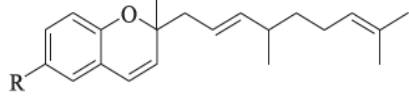
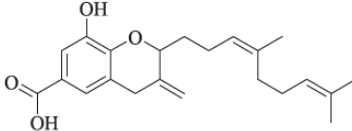
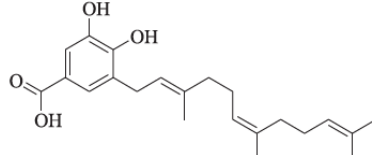
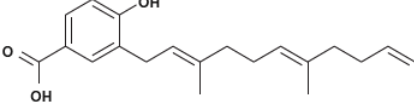
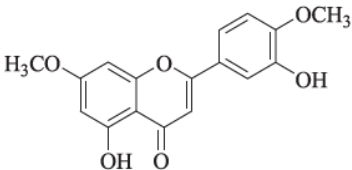
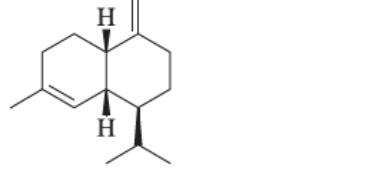
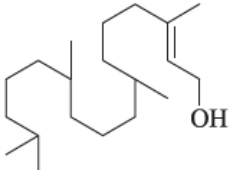
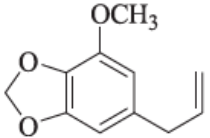
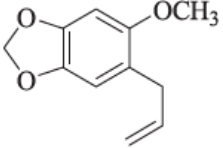
Los resultados de la búsqueda bibliografía arrojaron sólo tres estudios del tema, dos de ellos publicados en una misma revista, *Journal of Ethnopharmacology*, una revista internacional con factor de impacto de 4.36, cuyo objetivo es publicar trabajos originales sobre el uso de productos naturales (plantas, hongos, animales, microorganismos y minerales) en la medicina tradicional relacionándolos con sus efectos biológicos y farmacológicos [29]. Mientras que una tercera publicación se

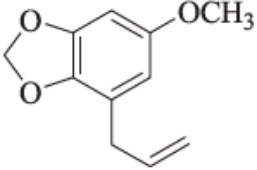
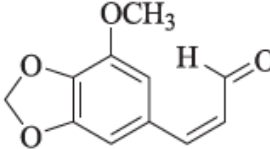
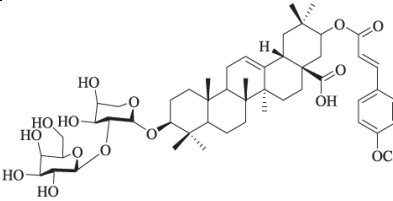
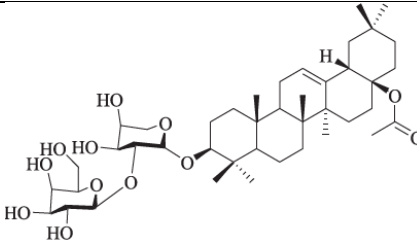
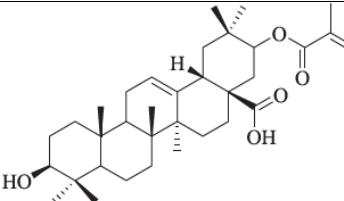
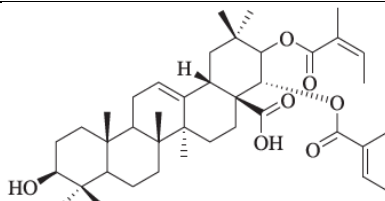
reportó en una revista que no está indizada en PubMed (Journal of Medicinal Plants Research).

### 6.1 Composición química de *P. auritum*

Se ha reportado que el aceite de esta especie contiene de manera mayoritaria al fenilpropanoide safrol (80%-90%) acompañado por timol, carvacol, eugenol,  $\alpha$ -pinene y  $\beta$ -pinene,  $\alpha$ -humuleno,  $\beta$ -cariofileno,  $\beta$ -elemeno, germacreno, p-cimeno, g-terpineno [20]. Mientras que el extracto acuoso también contiene de manera mayoritaria al safrol.

**Tabla 9.** Estructura química de metabolitos secundarios identificados en un extracto acuoso de *Piper auritum*.

 <p>1.-R=COOH Ácido piperocromenoico 2.-R=OH Dictiocromenol</p>	 <p>3.- Ácido piperocromanoico</p>	 <p>4.- Ácido piperoico</p>
 <p>5.- Ácido 4-hidroxi-5- (E, E-farnesil) benzoico</p>	 <p>6.- Diciochromenol (2), 7,4'-dimetoxi-3'-hidroxiflavona</p>	 <p>7.- (-) - <math>\gamma</math>-Muroleno</p>
 <p>8.- Trans-fitol</p>	 <p>9.- 1-Propenal-3,4 (metilendioxi)-5 etoxibenceno</p>	 <p>10.-1-alil-2,3- (Metilendioxi) -5-metoxibenceno</p>

 <p>11.- Safrol (metabolito encontrado en mayor proporción, con un 86.7%).</p>	 <p>12.- Dillapiol</p>	 <p>13.- 21- (p-Metoxicinamoil) - ácido olean-12-eno-28-oico-3-O-α-L-arabinopiranosil- (1 → 2) - β-D-glucopiranosido</p>
 <p>14.- Éster metílico de olean-12-eno-28 3-O-α-L-arabinofuranosil- (1 → 2) -β-D-glucopiranosido</p>	 <p>15.- Ácido 3β-hidroxi-21-O-angeloil-olean-12-en-28-oico</p>	 <p>16.- Ácido 3β-hidroxi-21-angeloil-22- tigloil-olean-12-en-28-oico</p>

Los primeros ocho metabolitos son del grupo piperocromenoicos, los siguientes cuatro forman el grupo fenilpropanoides y los últimos cuatro, el grupo de las saponinas [14].

## 6.2 Actividad biológica de *P. auritum*

Los estudios conductuales fueron realizados en rata macho de la cepa Wistar y en ratón de la cepa Swiss-Webster. Estos incluyeron varios modelos que permiten la identificación amplia de los efectos del extracto acuoso de la planta en la ansiedad y en modelos adicionales. Por ejemplo, el estudio sobre actividad ansiolítica analizó efectos antinociceptivos y sobre el sueño inducido por pentobarbital sódico, una prueba de *screening* farmacológico para corroborar los fármacos con acción sobre el receptor GABA<sub>A</sub>.

El trabajo de la actividad prosexual del extracto acuoso analizó el papel de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> sobre los efectos proeyaculatorios, lo que sugiere un mecanismo de acción. Finalmente, el estudio de especies usadas en epilepsia y *susto* es una combinación de ensayo etnomédico en la zona maya de Belice, y estudios de ciencia básica, *in vitro*, en células de cerebro de ratas macho Sprague-Dawley, para demostrar las propiedades de diferentes especies de plantas sobre dos blancos farmacológicos dentro del sistema GABAérgico.

**Tabla 10.** Datos bibliográficos de los estudios encontrados.

<b>Título del artículo</b>	<b>Autores y año de publicación</b>	<b>Instituto de investigación</b>	<b>Revista</b>	<b>Lugar de recolección de la especie <i>P. auritum</i></b>	<b>Análisis cromatográfico</b>
Ethnopharmacology of Q'eqchi' Maya antiepileptic and anxiolytic plants: Effects on the GABAergic system	Awada R, et al. 1999.	Universidad de Ottawa	Journal of Ethnopharmacology	Belice	No se reporta
Neuropharmacological studies of <i>Piper auritum</i> Kunth (Piperaceae): antinociceptive and anxiolytic-like effects	Estrada-Reyes R, et al. 2013	Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz	Journal of Medicinal Plants Research	Guadalajara Estado de Jalisco, México	No se reporta
<i>Piper auritum</i> Kunth (Piperaceae) improves the sexual performance of sluggish male rats through enhancing ejaculation	Estrada-Reyes R, et al. 2019	Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz	Journal of Ethnopharmacology	Guadalajara Estado de Jalisco, México	Cromatografía líquida de ultra rendimiento y espectroscopia de masas

### **6.2.1 Estudios sobre los efectos de *P. auritum* en la conducta de ansiedad de roedores**

En la Tabla 11 se muestran algunos datos de la evaluación conductual de *P. auritum* sobre la ansiedad en modelos de respuesta no condicionada, por medio de pruebas que incluyó: el tablero con agujeros, la prueba de campo abierto y la prueba de conducta de enterramiento defensivo. Las pruebas utilizadas se fundamentan en identificar cambios en la conducta natural de los animales (ratones) ya sea al explorar libremente un dispositivo (en el caso de las pruebas de campo abierto y tablero con agujeros) o defenderse de un estímulo adverso tal como, choques eléctricos (prueba de enterramiento defensivo). Todos los datos se reportaron con su error estándar de la media. Algunos datos se comparan mediante el análisis de varianza unidireccional de Kruskal-Wallis seguido de la prueba U de Mann-Whitney.

Dicho ensayo también evaluó la actividad de *P. auritum* sobre los receptores GABA<sub>A</sub> por medio de la inducción del sueño por pentobarbital sódico.



**Tabla 11.** Datos del estudio sobre el efecto de *P. auritum* en la conducta de ansiedad y el registro conductual del sueño.

Título del artículo	Modelo Animal	Modelo experimental	Dosis	Método
Neuropharmacological studies of <i>Piper auritum</i> Kunth (Piperaceae): antinociceptive and anxiolytic-like effects	Ratones Swiss Webster macho adultos.	Tiempo de sueño inducido por pentobarbital sódico (SPT).	Extractos: acuoso, hexánico, en acetato de etilo, metanólico. Vía de administración: intraperitoneal Dosis: 1, 10, 100, 200 y 500 mg/kg. Dz: 1 y 2 mg/kg. Vehículo: NaCl 0.9 %. Los extractos y los controles se combinaron con pentobarbital sódico a 42 mg/kg.	Se administraron los extractos 60 minutos antes del PS. El Dz 30 minutos antes y el vehículo 60 minutos antes de la administración de PS.
	Misma especie y cepa de roedores	Efecto ansiolítico en: Prueba de placa perforada. Prueba de campo abierto. Prueba de enterramiento defensivo.	Dosis: 1, 10 y 100 mg / kg Dz: 0.5, 1.0 o 2.0 mg / kg Vehículo: NaCl 0.9% Vía de administración: intraperitoneal	Los extractos y el vehículo se administraron 60 min antes de iniciar las pruebas y el Dz 30 min antes.

PS: pentobarbital sódico, Dz: diazepam

Para la prueba SPT ningún extracto produjo diferencias significativas respecto al control, en la latencia de sedación (definida como el tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta la presencia de movimientos descoordinados) y la latencia de sueño (el periodo de tiempo desde la administración del fármaco hasta la inmovilidad total sin pérdida del reflejo de enderezamiento). También se evaluó la duración del sueño (definida como el tiempo que transcurre entre la pérdida de reflejo de enderezamiento y su recuperación) y se encontró que los extractos aumentaron de manera estadísticamente significativa la prolongación del tiempo de sueño con respecto al vehículo (tabla 12).

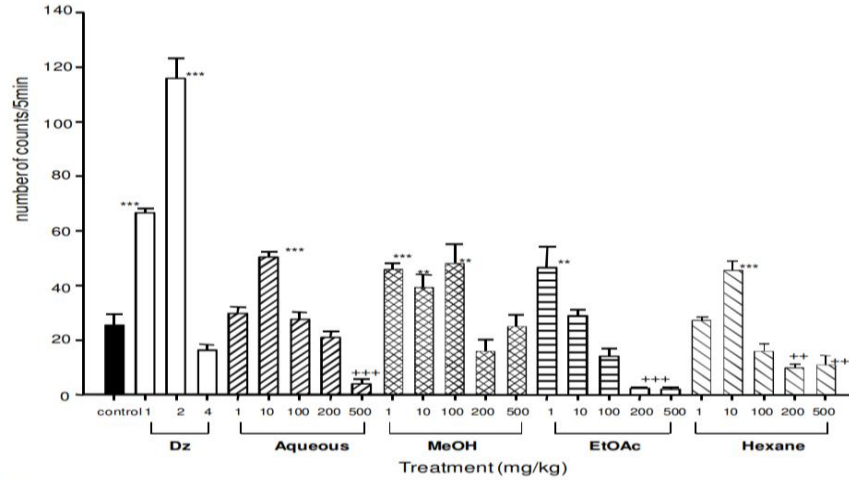
**Tabla 12.** Efecto de los extractos y el Dz sobre la duración total del sueño.

<b>Tratamiento + PS (42mg/kg)</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Tiempo de sueño (min)</b>
<b>Vehículo</b>	-----	15.04 ± 0.79
<b>Dz</b>	1	24.84 ± 2.05**
	2	38.01 ± 2.60***
<b>EH</b>	1	21.33 ± 2.32
	10	20.33 ± 3.44
	100	79.24 ± 5.20***
	200	96.24 ± 6.10***
	500	122.82 ± 450***
<b>AcOEt</b>	1	19.74 ± 1.67
	10	15.94 ± 1.54
	100	36.11 ± 2.64***
	200	46.96 ± 2.68***
	500	34.22 ± 2.75***
<b>EM</b>	1	19.60 ± 3.01
	10	49.17 ± 4.83***
	100	37.51 ± 7.46***
	200	44.25 ± 4.19***
	500	57.14 ± 2.56***
<b>EA</b>	1	19.26 ± 3.26
	10	21.61 ± 3.98
	100	22.97 ± 4.3
	200	39.80 ± 2.09***
	500	42.02 ± 2.46***

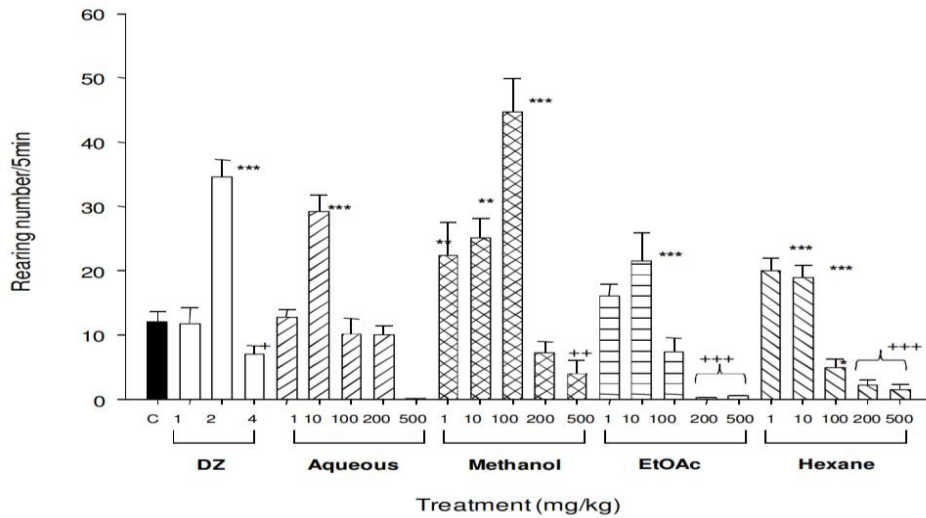
DZ: diazepam, EH: extracto hexánico, EM: extracto metanólico, EA: extracto acuoso. Todos los resultados se reportan como promedios ± error estándar de la media (EEM). El artículo original compara los datos mediante el análisis de varianza unidireccional de Kruskal-Wallis seguido de la prueba U de Mann-Whitney: \* p <0.05, \*\* p <0.01 y \*\*\* p = 0.001, en comparación con el grupo control.

En la tabla 12 se muestra como el extracto hexánico resultó ser el tratamiento más eficiente en esta prueba, generando un aumento en el tiempo de sueño conforme aumenta la dosis administrada. Por ejemplo, a la dosis de 500 mg/kg el extracto hexánico aumentó 8 veces la duración del sueño con respecto al control, a diferencia del extracto metanólico que lo aumentó 3 veces y de los extractos de Acetato de etilo y acuoso que aumentaron el efecto 2 veces. Por otro lado, en dosis bajas (10 mg/kg) únicamente el extracto metanólico indujo un aumento significativo en la duración del sueño comparado con el control.

Para la prueba de campo abierto se evaluó el número de exploraciones (número de veces que el ratón entró en cada cuadrante) y el número de levantamientos en un lapso de 5 minutos. A mayor valor en estas variables se le atribuye mayor efecto ansiolítico a una sustancia dada, como se observa con la dosis de Dz a 2 mg/kg. Para los extractos hexánico y de acetato de etilo, a partir de la dosis de 200 mg/kg se produjo una reducción de la actividad ambulatoria respecto al grupo control, que fue más notable bajo el tratamiento con el extracto de acetato de etilo. Varios extractos, entre ellos el metanólico y el de acetato de etilo, demostraron tener mayor efecto en la actividad exploratoria de los roedores a una dosis de 1 mg/kg, mientras que hicieron el mismo efecto máximo el extracto acuoso y el metanólico a la dosis de 10 mg/kg. A su vez, el extracto acuoso a la dosis más alta produjo una inhibición de esta actividad. Esta prueba sirvió para evaluar si los extractos tenían un efecto ansiolítico o un efecto sedante, entonces, con base a lo que se muestra en las gráficas de la figura 12, los extractos de *P. auritum* a bajas dosis (1,10,100 mg/kg) generan un efecto ansiolítico, mientras que, a dosis más altas, comienzan a generar un efecto sedante.



(a)

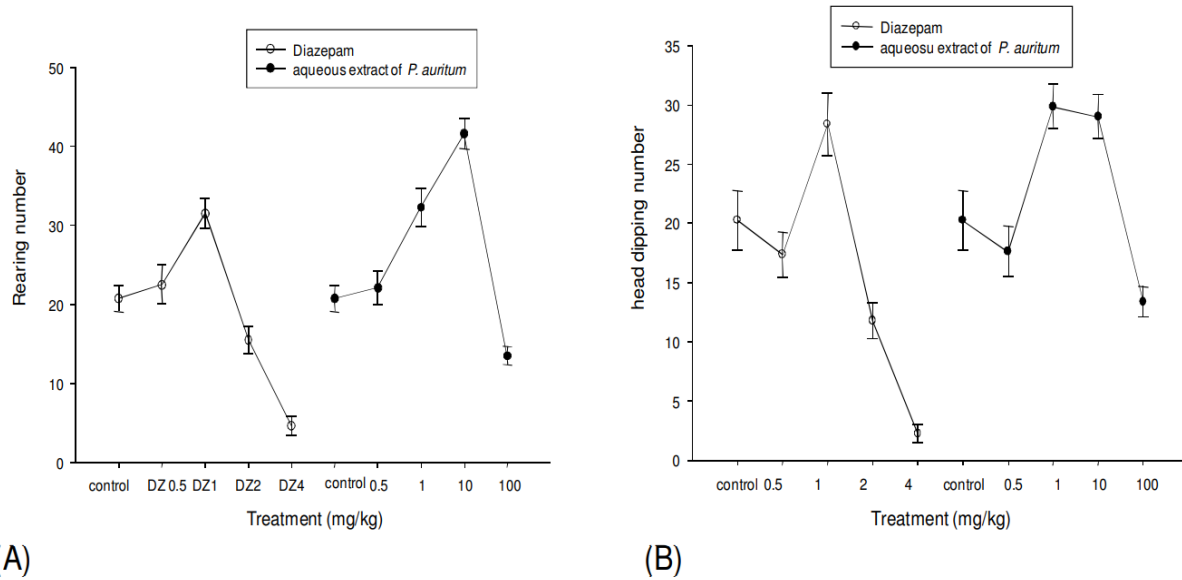


(b)

**Figura 12.** Efecto de los extractos de *P. auritum* y de Dz en la prueba de campo abierto. El artículo presentó los siguientes datos estadísticos para ambas figuras: extracto acuoso:  $H=64.30$ ,  $df= 8$ , ( $P \leq 0.001$ ); extracto metanólico:  $H = 54.14$ ,  $df = 8$ , ( $P \leq 0.001$ ); extracto de AcOEt:  $H = 64.92$ ,  $df = 8$ , ( $P \leq 0.001$ ); extracto hexánico:  $H = 61.87$ ,  $df = 8$ , ( $P \leq 0.001$ ). La figura de la derecha tiene los siguientes datos estadísticos: extracto acuoso:  $H= 41.08$ ,  $df= 8$ , ( $P \leq 0.001$ ); extracto metanólico:  $H = 37.42$ ,  $df = 8$ , ( $P \leq 0.001$ ); extracto de AcOEt:  $H = 51.68$ ,  $df = 8$ , ( $P \leq 0.001$ ); extracto hexánico:  $H = 43.35$ ,  $df = 8$ , ( $P \leq 0.001$ ).

Para la prueba de tabla de agujeros, al evaluar el número de levantamientos y las veces que el ratón introducía la cabeza en un agujero al menos hasta el nivel de los ojos sin repetir agujero, el extracto acuoso fue el único que demostró tener un efecto ansiolítico

en este modelo animal. Los datos de la evaluación de los otros extractos no son reportados en el artículo.

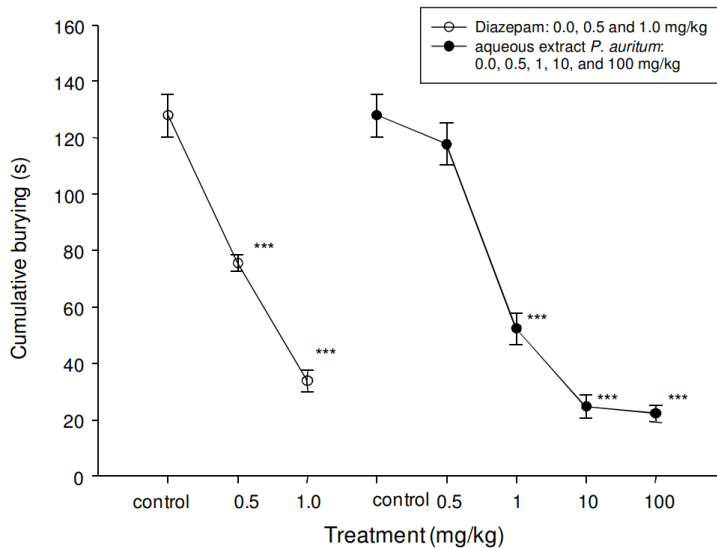


**Figura 13.** Efecto del diazepam (Dz) y extracto acuoso de *P. auritum* en la prueba del tablero de agujeros. Datos estadísticos reportados en el artículo original: (A)  $H = 55.56$ ,  $df = 8$ ,  $P \leq 0.001$ ; (B)  $H = 52.39$ ,  $df = 8$ ,  $p \leq 0.001$ .

Comparando ambos tratamientos de la figura anterior, se observa que el extracto acuoso se comportó de forma similar al fármaco de referencia. A dosis más bajas no produjeron cambios en las variables de esta prueba respecto al control, en las dosis intermedias produjeron efecto ansiolítico, mientras que a dosis más altas produjeron sedación. Por otra parte, al aumentar diez veces la dosis de *P. auritum*, mantuvo su efecto en el número de inmersiones de cabeza, mientras que al duplicar la dosis del Dz, éste causó una disminución en el número de inmersiones, incluso menor que el control.

La última prueba para evaluar la ansiedad fue el enterramiento defensivo, donde, un aumento en el tiempo de la conducta de enterramiento en los animales se interpreta como una reducción de la ansiedad, mientras que los cambios en la latencia se interpretan como variaciones en el tiempo de reacción ante un estímulo adverso (uno o más choques eléctricos de baja intensidad). En esta prueba no se reportó variación significativa en la latencia de enterramiento con ningún extracto. En cuanto al tiempo de

conducta de enterramiento, el extracto acuoso fue el único que mostró un efecto, que fue similar al del Dz (figura 14).



**Figura 14.** Comparación del efecto del extracto acuoso de *P. auritum* y del diazepam en el modelo de enterramiento defensivo. Datos estadísticos reportados en el artículo original:  $H = 55.43$ ,  $d f = 6$ , ( $p \leq 0.001$ ).

### 6.2.2 *P. auritum* y neurotransmisión GABAérgica

Los curanderos Maya Q'chen son una asociación encontrada en el sur de Belice, los cuales son reconocidos por tener éxito en tratar una variedad de afecciones incluidas las neurológicas. Su medicina se basa en el uso de un gran número de especies vegetales y muchas de ellas tienen actividad terapéutica. Dentro de las afecciones neurológicas que tratan se encuentra la epilepsia y el *susto*, entendiéndose como *susto* a un trastorno neurológico similar a la ansiedad y/o miedo, por ejemplo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada y trastornos depresivos mayores [36]. Por lo anterior, aquellas plantas usadas para tratar el *susto*, se espera que tengan actividad ansiolítica.

Dado que GABA es un neurotransmisor inhibitorio del SNC, que participa en el estado de miedo y la ansiedad, los investigadores realizaron dos aproximaciones: un estudio etnomédico y un estudio de ciencia básica. La primera parte consistió en investigar el

número de especies vegetales más usadas por los curanderos Q'chen para tratar el *susto* y la epilepsia. A partir de este dato, obtuvieron un índice de uso (% RF) con la fórmula descrita en la tabla 13. De esta parte del estudio se seleccionaron 34 especies de diferentes familias que se clasificaron de acuerdo con su % RF. Se encontró que, en la región, las plantas más utilizadas pertenecen a las familias: Piperaceae, Acanthaceae, Rubiaceae, Asteraceae, Araceae, Verbenaceae, Solanaceae, Selaginellaceae, Schizaceae, Gesneriaceae, Monimiaceae, Aristolochinaceae, Phytolaccaceae, Apocynaceae y Melastomataceae. Se utilizó como control *P. auritum*, con un %RF= 0, ya que es una planta con propiedades medicinales, pero que no se utiliza en la región para el tratamiento de la epilepsia.

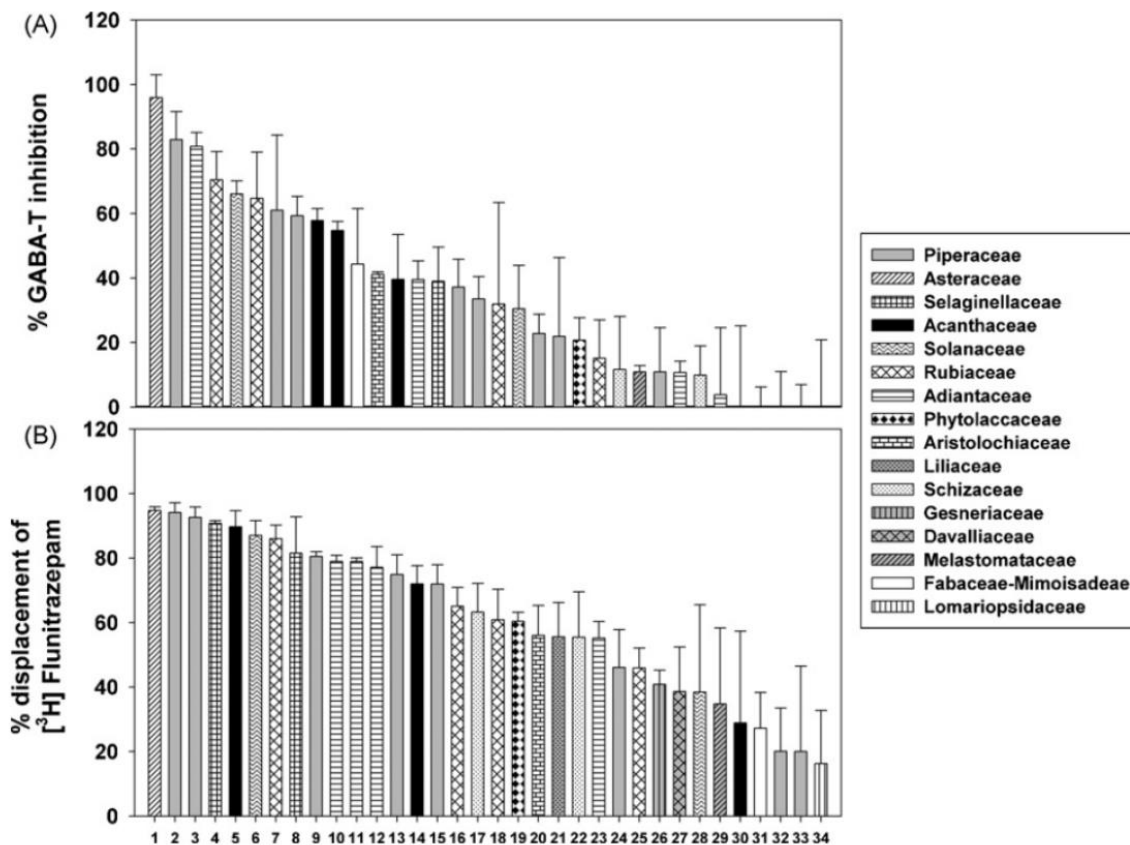
En el primer ensayo *in vitro* se probó la actividad de extracto etanólico de cada una de estas especies sobre la enzima transaminasa, encargada de la degradación de GABA (GABA-T). En el segundo ensayo *in vitro* se evaluó el porcentaje de desplazamiento del flunitracepam cuando se pone a competir éste con los diferentes extractos, ya que el flunitracepam es un ligando del sitio de unión para benzodiazepinas en el receptor GABA<sub>A</sub>. Los resultados de estos ensayos se reportaron por familia (figura 15), sin embargo, ya que Piperacea fue la familia que contuvo las especies con resultados más promisorios, se realizó una gráfica independiente del género *Piper* (figura 16).

**Tabla 13.** Datos bibliográficos y metodológicos del estudio encontrado con *. auritum* y GABA.

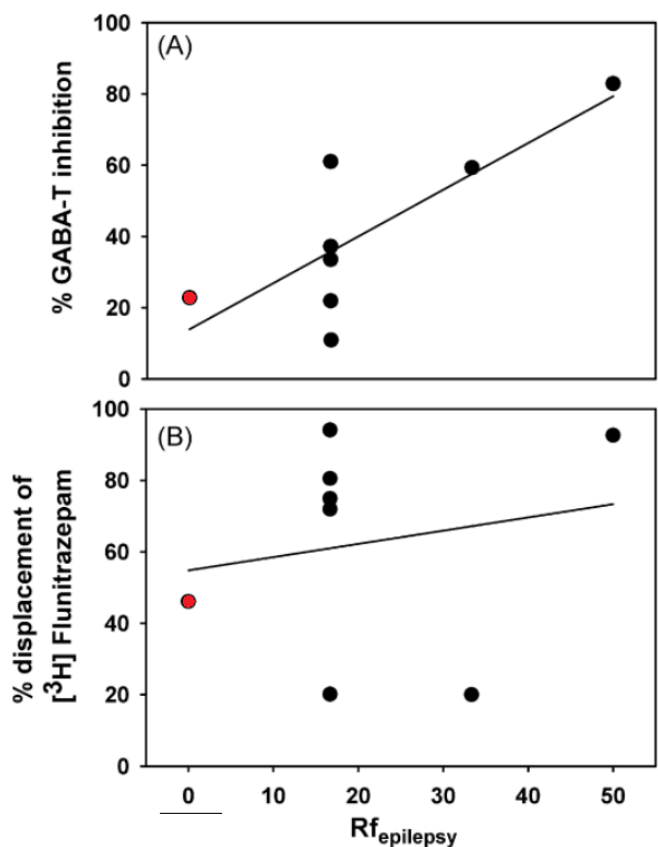
Título del artículo	Modelo animal	Modelo experimental	Concentración	Método
Ethnopharmacology of Q'eqchi' Maya		Estudio etnomédico para determinar la frecuencia de uso de las plantas como tratamiento de la epilepsia.	No aplica	%RF= $\frac{\text{Número de curanderos que usan la especie para epilepsia o susto}}{\text{Número de curanderos entrevistados}}$
antiepileptic and anxiolytic plants: Effects on the GABAergic system	Cerebro de ratas macho Sprague-Dawley	Bioensayo <i>in vitro</i> sobre el receptor GABA <sub>A</sub>	Extractos etanólicos a 1,3,10,30,100 y 250 µg/ml CN: 20 nM de 3-flunitrazepam CP:20µM de flumazenil	Se evaluaron por triplicado 34 diferentes extractos etanólicos en placas de 36 pocillos. Se incubaron a 4°C durante 75 minutos.
		Bioensayo <i>in vitro</i> sobre la enzima GABA-T	Extractos etanólicos a 0.125, 0.25, 0.5, 0.75 y 1mg/ml CP: vigabalina a 1mM	Posteriormente se leyó la concentración de GABA con un espectrofotómetro.

CN: control negativo, CP: control positivo.





**Figura 15.** Actividad de extractos de etanol de plantas utilizadas (n= 34 especies) para tratar la epilepsia y/o “susto”. (A) Porcentaje medio de inhibición de la GABA-T ( $\pm$ SD) por los extractos (1 mg/ml). Para esta figura, las especies de 29-34 pertenecen a las familias Lomariopsidaceae, Liliaceae, Gesneriaceae, Davalliaceae y Selaginellaceae). (B) Desplazamiento porcentual medio de [3H]-flunitrazepam ( $\pm$ SD) a 250 g/ml. Todos los extractos se probaron por triplicado.



**Figura 16.** Análisis de correlación comparando las actividades de los extractos de plantas del género *Piper* con sus % RF para cada ensayo. De color rojo se muestra *P. auritum*, la especie que se usó como control.

Las gráficas anteriores se realizaron con las concentraciones más altas de los extractos: para el ensayo GABA-T se usó 1 mg/ml y para el ensayo del receptor GABA<sub>A</sub> fue 250 µg / ml, dado que concentraciones menores a éstas no produjeron efectos significativos. El objetivo de ambos ensayos fue verificar si había un comportamiento lineal entre la frecuencia de uso y el efecto de cada extracto, esperando que, a mayor %RF, mayor efecto en cada ensayo.

En la figura 16 se muestra de color rojo a *P. auritum*, en la gráfica superior se observa que la especie tiene poca actividad con la enzima GABA-T (aproximadamente un 20% de inhibición de la enzima), cada punto indicado en la gráfica es de una especie diferente del mismo género, pero en el artículo no se especifica el nombre de la especie que corresponde a cada punto.

En la gráfica inferior se muestra el ensayo del desplazamiento del ligando, donde se observa que el extracto de *P. auritum* desplazó aproximadamente un 45% al flunitrazepam. En ambos ensayos se observa que *P. auritum* tiene actividad sobre el sistema gabaérgico. Su porcentaje de inhibición se equipará al menos a la de dos especies de plantas usadas en la región para aliviar la epilepsia y el “susto”. Igualmente, el extracto de *P. auritum* desplaza al ligando del receptor GABA de forma similar a dos especies de plantas del mismo género, usadas en la región para atender estos trastornos.

### 6.2.3 *Piper auritum* y neurotransmisión serotoninérgica

Recientemente se han realizado estudios para corroborar el efecto prosexual de *Piper auritum*, usando a la rata macho como el modelo animal de laboratorio. El estudio se realizó *in vitro* e *in vivo* y con un antagonista selectivo del receptor 5HT<sub>1A</sub>, ya que este receptor está involucrado en la actividad prosexual.

**Tabla 14.** Datos bibliográficos y metodológicos del estudio de *P. auritum* con relación a la conducta sexual.

Título del artículo	Modelo animal	Modelo experimental	Dosis del extracto	Método
<i>Piper auritum</i> Kunth (Piperaceae) improves the sexual performance of sluggish male rats through enhancing ejaculation	Ratas Wistar macho	<i>Ex vivo</i>	<i>P. auritum</i> : 1, 3 y 10 µg / animal WAY 100635: 3 µg / animal	Ratas macho anestesiadas, espinalizadas a nivel de T6 para evitar la información nerviosa de centros superiores. Registro electromiográfico de músculos perineales que participan en la eyaculación.
		<i>In vivo</i>	Extracto: 1,3,10 y 30 mg/ kg WAY 100635: 0.25, 0.5, 1.5 mg/ kg	Evaluación de la conducta sexual masculina, con ratas hembra sexualmente receptivas. Estudio de farmacología conductual con curvas dosis respuesta de

				agonistas y un antagonista del receptor 5-HT <sub>1A</sub> .
--	--	--	--	--

Para el ensayo *ex vivo*, se seleccionaron los músculos bulboesponjosos porque son de fácil acceso y su actividad muscular es representativa de toda la musculatura perineal.

**Tabla 15.** Resultados del efecto de *P. auritum* y del pre-tratamiento con WAY100635 en el modelo de electromiografía.

Tratamiento ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Número de descargas	Frecuencia de descargas	Número de patrones motores eyaculatorios
Simulación de la eyaculatoria	6.7 $\pm$ 0.3*	1.2 $\pm$ 0.1*	6.7 $\pm$ 0.3*
Vehículo	0	0	0
PA a 1 $\mu\text{g}$	2.1 $\pm$ 0.3*	1.2 $\pm$ 0.1*	5.0 $\pm$ 0.5*
PA a 3 $\mu\text{g}$	7.3 $\pm$ 0.3*	1.0 $\pm$ 0.1*	13.7 $\pm$ 0.8*
PA 10 $\mu\text{g}$	8.6 $\pm$ 0.3*	1.2 $\pm$ 0.1*	6.7 $\pm$ 0.6*
WAY100635 a 3 $\mu\text{g}$	1.6 $\pm$ 1.2	1.1 $\pm$ 0.1*	1.0 $\pm$ 0.0
WAY100635+PA a 3 $\mu\text{g}$	6.3 $\pm$ 0.3*	1.1 $\pm$ 0.0*	1.1 $\pm$ 0.0+

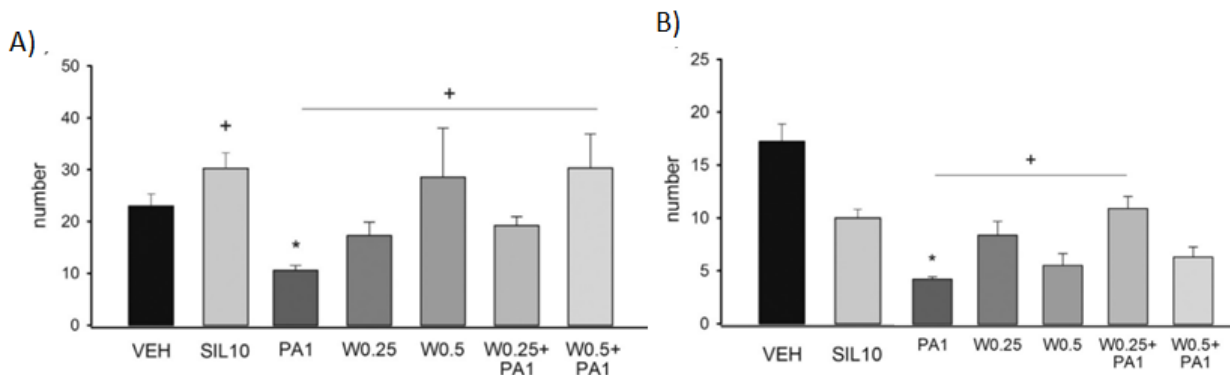
PA: *Piper auritum*. Cada grupo está integrado por tres animales. Los datos se expresan como la media  $\pm$  SEM. de grupos de 3 animales. Las comparaciones se realizaron utilizando el análisis de varianza de Kruskal-Wallis, seguido de la prueba U de Mann-Whitney. \*  $p \leq 0.05$  significativamente diferente del grupo tratado con vehículo; + $p < 0,05$  frente al grupo tratado con PA.

El extracto acuoso se administró a tres diferentes dosis por vía intravenosa, se observó que a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$  el extracto tuvo un mayor efecto prosexual, reflejando un aumento en el número de patrones motores eyaculatorios con respecto al control fisiológico (simulación de la eyaculación), es decir, *P. auritum* estimuló la contractilidad de los músculos perineales, de la misma forma que lo hizo la administración de solución salina, es decir, la estimulación mecánica de la uretra, facilitando la eyaculación de los animales anestesiados.

Al ser la dosis con mayor efecto, se combinó con WAY100635, un antagonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, que fue administrado minutos antes que el extracto acuoso. Al poner

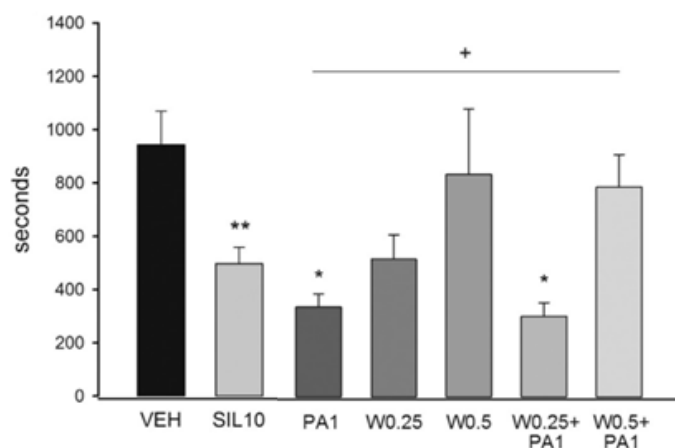
ambas sustancias a competir por el receptor, el antagonista produjo un bloqueo de la actividad de *P. auritum* sobre la eyaculación, específicamente sobre el número de patrones motores eyaculatorios.

En el modelo *in vivo* se evaluó el efecto de *P. auritum* en el número de montas y de intromisiones, la latencia de intromisión, la latencia de eyaculatoria y el intervalo poseyaculatorio. El extracto acuoso disminuyó el número de montas y de intromisiones (figura 17), pero no afectó la latencia de intromisión. Por otra parte, *P. auritum* demostró tener una mayor potencia y eficacia que sildenafil, un fármaco utilizado para tratar la disfunción eréctil.



**Figura 17.** Efecto del extracto acuoso de *P. auritum*, sildenafil y WAY100635 sobre el comportamiento sexual. En el eje y se muestra el número de montas (A) y el número de intromisiones (B), en el eje x los tratamientos en mg/ kg. Prueba de Dunn: \* p <0.05, \*\* p <0.01, significativamente diferente del grupo tratado con vehículo; +p <0,05 frente al grupo tratado con *P. auritum* (PA).

Además, en el contexto de la cópula, se observó que el extracto redujo el umbral para eyacular, de tal forma que las ratas macho tuvieron latencias eyaculatorias cortas respecto al grupo testigo, que sólo fue tratado con el vehículo en el que se disolvió el liofilizado. Al administrar al antagonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, WAY100635, a una dosis de 0.25 mg/kg, se observó que éste no modificó el efecto del extracto, pero a una dosis de 0.5 mg/kg, sí inhibió el efecto del extracto sobre la latencia de eyaculación.



**Figura 18.** Efecto de *P. auritum*, sildenafil y WAY10635 en la conducta sexual, efectuado por la latencia eyaculatoria reportada en segundos. Prueba de Dunn: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , significativamente diferente del grupo tratado con vehículo; + $p < 0,05$  frente al grupo tratado con *P. auritum* (PA).

En ambos modelos, se encontró que el bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> con un antagonista selectivo para este receptor, el WAY100635, administrado de forma anticipada al extracto de *P. auritum*, impidió el efecto del extracto sugiriendo que el sistema serotoninérgico, y en específico, los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, participan en los efectos proeyaculatorios de *P. auritum*.

## 7. Discusión

La ansiedad es una emoción que todos conocemos, se expresa en todos los animales incluyendo al ser humano y se presenta en respuesta a situaciones potencialmente peligrosas [45]. Cuando la ansiedad es moderada y guarda relación con el estímulo que la provoca se considera normal, pero cuando se presenta de manera irracional ya sea porque el estímulo no está presente o la intensidad es excesiva con respecto al estímulo, o la duración es injustificadamente prolongada, se considera patológica [27]. De las enfermedades mentales, la ansiedad es la que cuenta con mayor prevalencia en el mundo [28] y aunque las benzodiacepinas son el grupo de fármacos predilectos para tratar dicho padecimiento, tienen ciertas contraindicaciones [54], por ello, se ha investigado la fitoterapia como una fuente de posibles alternativas de tratamiento para la ansiedad.

México cuenta con amplia diversidad vegetal y riqueza de conocimiento sobre el uso de plantas como remedios para atender diferentes trastornos mentales, en especial los trastornos de ansiedad [47]. Sin embargo, hay poca información científica que corrobore los efectos terapéuticos de dichas plantas. Tal es el caso de *P. auritum*, una especie que se utiliza ampliamente en la medicina tradicional para tratar una variedad de afecciones, entre ellas, las neurológicas y neuropsiquiátricas [2]. Sin embargo, como pudimos constatar en la presente revisión, tales usos no están acompañados de evidencia científica que corrobore los efectos de esta especie vegetal o, en su caso, los desmitifique. A través de esta búsqueda sistematizada (figura 11) se encontraron artículos sobre el tema desde 1995 hasta el 2019, y de ellos, muy pocos hablan de la actividad ansiolítica de *P. auritum* Kunth. En total fueron tres artículos los que aportaron información al objetivo de este estudio, dos de ellos se publicaron en una revista de mediano impacto (Journal of Ethnopharmacology) [28], en tanto que las tres investigaciones fueron desarrolladas en institutos de investigación de diferentes países de América Latina (tabla 10). La planta se recolectó en México, lugar donde se cree que es originario el “Acuyo”; y otro estudio recolectó la planta en Belice, ya que la especie es originaria de lugares tropicales.

En el primer artículo [52] se observó que los investigadores emplearon un rango de dosis amplio (1 a 500 mg/kg, a veces incluso 0.5 a 500 mg/kg) para evaluar los efectos de varios extractos, y en específico, del acuoso, en diferentes formas de ansiedad: exploratoria vs defensiva, a través de las pruebas de campo abierto, placa perforada, y de conducta de enterramiento. Se tomó en cuenta las dosis para realizar el análisis, sin embargo, no se evaluaron estadísticamente las diferencias entre dosis, por lo que las relaciones dosis-respuesta solo pueden ser sugeridas.

La prueba SPT sirvió para valorar la actividad de los extractos sobre la depresión del SNC, para ser precisos, sobre el receptor GABA<sub>A</sub>, en la subunidad que es sensible a los barbitúricos. *P. auritum* demostró tener un efecto depresor sobre el SNC ya que, al combinar los extractos de acetato de etilo, hexánico y metanólico con PS potencializaron el efecto de éste cuando se administraron a dosis altas (100, 200 y 500 mg/Kg), generando un aumento en el tiempo de sueño de dos a ocho veces más que cuando se administró sólo el PS. Incluso tuvieron un mayor efecto que cuando se administró el DZ en combinación con el PS (tabla 12). El extracto hexánico demostró ser el más eficiente, al prolongar hasta 8 veces más el efecto de PS. Mientras que el extracto acuoso a dosis altas (200 y 500 mg/Kg) tuvo un efecto similar al Dz (2 mg/Kg). No hubo una diferencia significativa en la latencia de sedación y de hipnosis con respecto al vehículo para ningún tratamiento. Es posible que a dosis altas los extractos de acetato de etilo, hexánico y metanólico pueden generar un efecto sedante, actuando posiblemente, a través del sistema gabaérgico y sugiriendo que uno o más metabolitos presentes podrían compartir el mismo sitio blanco con los barbitúricos. Otros datos del mismo estudio apoyan esta idea, por ejemplo, en la prueba de campo abierto, dónde el extracto de acetato de etilo y el hexánico generaron una disminución significativa en la actividad exploratoria comparada con el vehículo. El extracto acuoso, de todos los tratamientos, fue el que tuvo una menor eficacia en esta prueba, esto nos sugiere que posiblemente no interacciona con la misma subunidad que los barbitúricos, sino, en las subunidades de benzodiazepinas, o como alternativa, que los metabolitos de este extracto no tiene tanta afinidad por el sitio de unión de los barbituratos. Si consideramos la primera explicación, esto podría apoyar los hallazgos de que el extracto acuoso generó un efecto ansiolítico



en las otras pruebas (campo abierto, placa perforada y conducta de enterramiento), similar al Dz.

Ninguno de los demás extractos demostró un efecto ansiolítico en la prueba de placa perforada ni en la prueba de conducta de enterramiento defensivo. Cabe mencionar que el extracto acuoso demostró tener una mayor ventana terapéutica que el Dz en estas las pruebas. Por lo anterior, podemos decir que el extracto acuoso es el que tiene una actividad ansiolítica más amplia, que abarca tanto forma de ansiedad que se relacionan con la locomoción y exploración, como formas de ansiedad que se asocian a la expresión de la conducta defensiva. Resulta interesante que los extractos etanólico, de acetato de etilo y hexánico fueron menos efectivos para reducir la ansiedad, pero sí sinergizaron con el PS para mejorar la duración del sueño. Lo que sugiere que los diferentes metabolitos secundarios presentes en cada extracto podrían interaccionar de manera compleja con el receptor GABA<sub>A</sub> para generar desenlaces distintos sobre la ansiedad y la depresión del SNC.

Lo anterior también se sustenta con otro de los estudios mostrados en la presente revisión [53], donde se evaluó la actividad de *P. auritum in vitro* a través de dos estrategias enfocadas a analizar cambios en el sistema gabaérgico: la enzima GABA-T, un importante objetivo de fármacos antiepilépticos, que se encarga de degradar a GABA convirtiéndolo en glutamato y succinato semialdehído, y el ensayo del receptor GABA<sub>A</sub>-BZD, el clásico *target* de los fármacos ansiolíticos y anticonvulsivos. Al evaluar *P. auritum* en estos ensayos, los autores demostraron que el extracto de esta especie tuvo una baja actividad sobre la enzima GABA-T ya que sólo inhibió su actividad un 20% mientras que otras especies lo hicieron de 40 a 80%. Esto sugiere que al menos por esta vía, *P. auritum* tiene una actividad limitada dentro del sistema gabaérgico.

Por otra parte, los datos de este mismo estudio [53] muestran una mayor actividad sobre el receptor GABA<sub>A</sub> en la subunidad donde se unen las benzodiazepinas, desplazando un 45% al flunitracepam. Entonces uno o más metabolitos presentes en el extracto acuoso de *P. auritum* puede unirse a los receptores GABA<sub>A</sub> y en esa medida, producir toda la gama de efectos asociados a la activación de estos receptores en el SNC, tal es el caso

de efectos relajantes, ansiolíticos, antiepilépticos, sobre el sueño, e incluso poderosos efectos depresores del SNC.

En el último ensayo [26], tanto el modelo *in vivo* como *ex vivo* demostraron que el bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> con un antagonista selectivo para este receptor, el WAY100635, impidió el efecto del extracto, sugiriendo que el sistema serotoninérgico y en específico, los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, participan en los efectos proeyaculatorios de *P. auritum*.

Se sabe que estos receptores participan con la actividad proeyaculatoria pero, además, participan en la ansiedad, ya que los estímulos de miedo y ansiedad activan neuronas serotoninérgicas en el NDR, éste envía información serotoninérgica hacia la amígdala y otras estructuras límbicas como el hipocampo, activando los componentes emocionales y del miedo [39]. El receptor 5-HT<sub>1A</sub> se encuentra en regiones del cerebro implicadas en el control del estado de ánimo, y es un blanco útil para el tratamiento de la ansiedad [43]. Entonces, podemos sugerir que *P. auritum* al interactuar con los receptores 5HT<sub>1A</sub> puede generar un efecto ansiolítico.

De acuerdo con los estudios anteriores, el extracto acuoso tiene eficacia para modificar conductas complejas, como las respuestas de temor y miedo, así como la conducta sexual. Vale la pena mencionar que el extracto acuoso tiene un margen de seguridad amplio, sin implicar riesgos importantes para la salud a dosis menores de 1600 mg/Kg [52].

## 8. CONCLUSIÓN

Con base a esta revisión bibliográfica, se reporta que hay muy poca información acerca del efecto ansiolítico que tiene *P. auritum* Kunth. Sin embargo, con estos artículos podemos sostener que *P. auritum* si tiene un efecto en la conducta de ansiedad y puede generar efectos ansiolíticos que involucrarían a los neurotransmisores GABA y 5-HT, lo que nos da una idea de su mecanismo de acción al tener un preámbulo de que receptores están participando.

Como era de esperarse, los diferentes extractos de *P. auritum* y en particular, el extracto acuoso, no ejerce su efecto con un solo mecanismo, ya que tiene una variedad de metabolitos secundarios que presuponemos actúan sobre diferentes dianas terapéuticas. A su vez, se desconoce si los diferentes metabolitos actúan sinérgicamente, sumando o potenciando las respuestas fisiológicas. Este es un efecto que se encuentra con frecuencia para los extractos y remedios de productos naturales [38].

*P. auritum* siendo una especie muy utilizada en México y Centroamérica, tanto en la parte gastronómica como en la medicina tradicional, puede ser una propuesta de tratamiento alternativo para tratar la sintomatología de ansiedad.

## 9. Perspectiva

Para fundamentar esta revisión con la parte experimental, se sugiere realizar estudios *in vitro* con antagonistas al receptor 5-HT<sub>1A</sub> y el receptor GABA<sub>A</sub>-BZD para observar la actividad tanto en la vía serotoninérgica como gabaérgica. Con el mismo método que se utilizó en el segundo ensayo reportado [53]. También se sugiere explorar los efectos farmacológicos y toxicológicos del safrol, en particular, del contenido reportado para el extracto acuoso, lo que podría ayudar a establecer los márgenes de seguridad de este extracto.

## Bibliografía:

1. Silva JK, Trindade R, Alves NS, Figueiredo PL, Maia JGS, Setzer WN. *Essential Oils from Neotropical Piper Species and Their Biological Activities*. Int J Mol Sci. 2017 Dec 14;18(12):2571.
2. Salehi B, Zakaria Z, Gyawali R, Ibrahim S, Shinwari Z, *Piper Species: A Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities and Applications*, Molecules. 2019; 24(7): 6.
3. Naturalista. Genero Piper. 15 enero 2021. Recuperado a partir de: <https://www.naturalista.mx/taxa/83584-Piper>
4. Guía de Consultas Diversidad Vegetal. FACENA (UNNE) CLADO MAGNOLIIDES – Piperales: Piperaceae. 23 Noviembre 2020. Recuperado a partir de: <http://exa.unne.edu.ar/biologia/diversidadv/documentos/ANGIOSPERMAS/Angiospermas%20Basales%20y%20Clado%20Magnolides/Clado%20Magnolides/Piperales/Piperaceae.pdf>
5. Orlando A, Abreu G, Rodríguez A, Morgado M, Cao L. *Farmacognosia, farmacobotánica, farmacogeografía y farmacoetimología del platanillo de Cuba (Piper aduncum subespecie ossanum)* Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2012; 17(2): 181-193.
6. Capítulo 2, Chemical examination of Piper colubrinum Link, 6-22
7. Bourbonnais N, Awad R, Maquin P, Cal V, Sanchez P, Poveda L, Arnason J. *Plant Use by the Q'eqchi' Maya of Belize in Ethnopsychiatry and Neurological Pathology*. 2005; 59 (4): 326-336
8. Gary I, Stafford AJ, Johannes S. *Activity of traditional South African sedative and potentially CNS-acting plants in the GABA-benzodiazepine receptor assay*. Journal of Ethnopharmacology. 2005; 100 (1): 210-215.
9. Bezerra CFF, Sousa FJT, de Oliveira SLE, Alexandre JS, de Andrade UDE, Rocha SE, Loiola POD, Barros VGS. *Piplartine, an amide alkaloid from Piper tuberculatum, presents anxiolytic and antidepressant effects in mice*. Phytomedicine. 2007; 14 (9):605-612.
10. Yao CY, Wang J, Dong D, Qian FG, Xie J, Pan SL. *Laetispicine, an amide alkaloid from Piper laetispicum, presents antidepressant and antinociceptive effects in mice*. Phytomedicine. 2009; 16(9):823-829.

11. Sarris J, Kavanagh DJ, Adams J, Bone K, Byrne G. *Kava Anxiety Depression Spectrum Study (KADSS): a mixed methods RCT using an aqueous extract of Piper methysticum*. Complement. Ther. Med. 2009; 17(3):176-178.
12. Ramírez Amescua M, Montero Castro JC, *Revisión taxonómica del género Piper (Piperaceae) en la región Lacandona de Chiapas, México* [Tesis para recibir el grado de maestro], Facultad de Biológica, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán; 2016, [citado en noviembre del 2020]. Recuperado a partir de: <https://bibliotecavirtual.dgb.umich>.
13. Tramil. Caribe. 15 enero 2021. Recuperado a partir de: <http://www.tramil.net/es/plant/piper-auritum>.
14. Salleh WMNH. *A systematic review of botany, phytochemicals and pharmacological properties of "Hoja santa" (Piper auritum Kunth)*. Z Naturforsch C J Biosci. 2020 Sep 22;76(3-4):93-102.
15. The Plant List. *Piper auritum*. 20 noviembre 2021. Recuperado de: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2559109>.
16. Pérez Y, Valdivia A, Camacho C. Propiedades biológicas y medicinales del camisón de anís (*Piper auritum* Kunth). Universidad de Matanzas; 2020.
17. Browner CH. Plants used for reproductive health in Oaxaca, Mexico. Econ Bot 1985;39:482–504.
18. Michel J, Duarte RE, Bolton JL, Huang Y, Caceres A, Veliz M, et al. Medical potential of plants used by the Q'eqchi Maya of Livingston, Guatemala for the treatment of women's health complaints. J Ethnopharmacol 2007;114:92–101.
19. Flores LM, *Usos medicinales de la hoja santa o Piper auritum Kunth. Tlahui Medic*; 2010: 29. Recuperado de: [http://www.tlahui.com/medic/medic29/hoja\\_santa.htm](http://www.tlahui.com/medic/medic29/hoja_santa.htm)
20. Sánchez Y, Correa T, Abreu Y, Pino O, *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, 2013; 28 (3)
21. Conde LA, Guerrero JÁ. *Total phenolics and antioxidant activity of Piper auritum and Porophyllum ruderale*. Food Chem. 2014 Jan 1;142: 455-460.
22. Gonzalez AM, Gutierrez RM, Cotera LB. Antidiabetic activity of *Piper auritum* leaves in streptozotocin-induced diabetic rat, beneficial effect on advanced glycation endproduct. Chin J Integr Med. 2014 Aug 20.

23. Monzote L, García M, Montalvo AM, Scull R, Miranda M. Chemistry, cytotoxicity and antileishmanial activity of the essential oil from *Piper auritum*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010 Mar;105(2):168-173.
24. Valdivia AL, Rubio Y, Camacho C, Brea O, Matos M, Sosa M, Pérez Y. Propiedades fitoquímicas y antibacterianas de *Piper auritum* Kunth. AIA. 2018. 22(1): 77-89.
25. Vega R, Lagarto PA. Evaluación del efecto antiinflamatorio del extracto de *Piper auritum* H.B.K. y toxicidad aguda oral. Rev Cubana Plant Med [Internet]. 1999 Abr [citado 2021 Sep 15]; 4(1): 11-14. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47961999000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47961999000100003&lng=es)
26. Estrada-Reyes R, Dorantes-Barrón AM, Arrieta-Báez D, et al. *Piper auritum* Kunth (Piperaceae) improves the sexual performance of sluggish male rats through enhancing ejaculation. J Ethnopharmacol. 2019;231:453-463.
27. Pérez M. Dónde y cómo se produce la ansiedad: sus bases biológicas. Ciencia [internet]. 2003 [citado el 1 Sep de 2021]; Disponible en: [https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/54\\_2/como\\_produce\\_ansiedad.pdf](https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/54_2/como_produce_ansiedad.pdf)
28. Heinze C, Camacho P, Guía clínica para el manejo de la ansiedad. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. México; 2010. 7p.
29. Allende F, Harold A, Michael B, editores. Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales, DSM-V, MASSO, Barcelona, España; 1995.
30. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, CIE-10, décima edición, Organización Mundial de la Salud. OPS. Washington. 2008; 1.
31. Clínica de la ansiedad. [Citado 15 Sep 2021]. Disponible en: <https://clinicadeansiedad.com/soluciones-y-recursos/preguntas-mas-frecuentes/cuantas-personas-padecen-trastornos-de-ansiedad/>
32. Elizondo Y. Trastorno de Ansiedad Social. REVISTA MEDICA SINERGIA. Abr 2016; 1(4): 20-24.
33. El trastorno de ansiedad generalizada. Rev. Fac. Med. (Méx.) [Internet]. 2013 Ago [citado 2021 Sep 15]; 56(4): 53-55. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422013000400009&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000400009&lng=es).
34. Trastornos de ansiedad, Guías Distinguidas. Salud Mental. Abril 2016; 1(3).

35. Martínez AL, Fernández CE, Navarro IG, Martínez MOM. Guía clínica: Diagnóstico y manejo de los trastornos de ansiedad. Secretaría de Salud, Mexico; 200
36. Alcalde AI. Importancia del Sistema Serotoninérgico en la fisiopatología intestinal. Acadmeia de Farmacia [internet]. Marzo 2011. [citado 23 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentacion/Documentacion45.pdf>
37. Goodman & Gilman: manual de farmacología y terapéutica. McGraw-Hill Interamericana. [Recurso en línea] México. 2015: 210-215.
38. Puig V, Control recíproco entre la corteza prefrontal y los núcleos del rafe. Papel de los receptores de serotonina. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona. [Internet]. 2004. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/35999/1/I.INTRODUCCION.pdf>
39. Curran KP, Chalasani SH. Serotonin circuits and anxiety: what can invertebrates teach us?. *Invert Neurosci.* 2012; 12: 81–92.
40. Cedillo B, Generalidades de la neurobiología de la ansiedad. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala.* Mar 2017 [citado el 01 de Sep]; 20 (1): 239-250. Disponible en: <https://www.iztacala.unam.mx/carreras/psicologia/psiclin/vol20num1/Vol20No1Art14.pdf>
41. Vidal R. Modulación de los receptores 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> tras el tratamiento crónico con fármacos antidepresivos (Tesis para recibir el grado de doctorado). Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. 2009.
42. Gibrel G. 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmac.* ELSEVIER. 1995; 65: 319-395.
43. Newman-Tancredi A, Kleven MS. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D<sub>2</sub> and serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor properties. *Psychopharmacology.* 2011 Aug;216(4):451-473.
44. Trueta C, Montserrat G, Cercós M. Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales. *Salud Mental.* 2012; 35(5):435-443.
45. Bruni O, Ferini L, Giacomoni E, Pellegrino P. Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep, *Nutrients.* 2021; 13: 530.
46. Valverde E. Receptores GABA. [citado el 2 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v24n1-2/art2.pdf>
47. García J. GABA (neurotransmisor): qué es y qué función desempeña en el cerebro. *Neurociencia.* [Internet]. [Citado el 14 Sep 2021]. Disponible en: <https://psicologiymente.com/neurociencias/gaba-neurotransmisor>

48. Hevers W, Lüddens H. The diversity of GABA<sub>A</sub> receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABA<sub>A</sub> channel subtypes. *Mol Neurobiol*. 1998;18(1):35-86.
49. López JM. Receptores GABA. Farmacia las fuentes. [Internet]. 2018 [citado el 2 Sep 2021]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/receptoresgaba>
50. Polanco A, Lorenz K, Vargas I, Modelos animales: Una revisión desde tres pruebas utilizadas en ansiedad. *Suma Psicológica*. Dic 2011; 18(2).
51. Urrutia G, Bonfill X. *Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis*, Medicina clínica, ELSEVIER. 2010; 135 (11): 507-511.
52. Estrada Reyes, R., Martínez Mota L., Ubaldo Suárez, D., Araujo Escalona, A.G., (2013) *Neuropharmacological studies of Piper auritum Kunth (Piperaceae) in mice behavioral models reveal antinociceptive and anxiolytic-like effects*. *J. Med. Plants* 7, 1718–1729. Everitt, B.J., 1990
53. Awad R, Ahmed F, Bourbonnais N, Mullally M, Anh Ta C, Tang A, Merali Z, Maquin P, et. al. Ethnopharmacology of Q'eqchi' Maya antiepileptic and anxiolytic plants: Effects on the GABAergic system. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009; 125 (2): 257-264



## Anexo 1

**Tabla 16.** Receptores de serotonina donde se indica localización, agonistas y antagonistas, así como la función fisiología en donde influyen (Vidal Rebeca, (2009).

Receptor	Localización	Influencia en	Agonista/Antagonista
<b>5HT<sub>1A</sub></b>	(Presináptico y postsináptico) Amplia y heterogéneamente distribuidos a través del SNC, presentando una mayor densidad en los núcleos del rafe, áreas del septo lateral, el hipocampo y en la corteza entorrinal, Otras zonas como la amígdala o la corteza también albergan receptores 5-HT <sub>1A</sub> pero en menor cantidad.	Control de la temperatura corporal o la alteración de la conducta sexual. Trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión.	8-OH-DPAT / WAY100635
<b>5HT<sub>1B/1D</sub></b>	Vasos sanguíneos		Sumatriptan / --
<b>5HT<sub>1E</sub></b>	Distribución abundante en el cerebro humano y en cobayos. Se han encontrado en la corteza, el	Desconocido, aunque dada su abundancia, se sugiere que tienen un papel fisiológico relevante, por	[5-hidroxi-3-(1-metilpiperidina-4-il)-1H-indol] /-----

	hipocampo y caudado-putamen.	ejemplo, en la liberación de neurotransmisores.	
<b>5HT<sub>1F</sub></b>	En regiones corticales, núcleo accumbens, caudado, putamen, tálamo, hipocampo y amígdala.	Se sospecha que influye en aprendizaje y memoria.	5-N-butiriloxi-N,N-dimethyltriptamina
<b>5HT<sub>2A/2B/2C</sub></b>	Músculo liso, corteza cerebral. Hipotálamo, amígdala.	Son dianas para el tratamiento de desórdenes como la esquizofrenia, ansiedad, depresión y Parkinson; siendo el 5-HT <sub>2C</sub> además una diana para la obesidad. El receptor 5-HT <sub>2A</sub> , clásicamente se ha asociado a funciones cognitivas y fármacos antipsicóticos.	$\alpha$ -CH3-5HT / LY53857

<b>5HT<sub>3A/3B</sub></b>	Ubicado a nivel presináptico y postsináptico, las densidades más altas se han encontrado en el núcleo del tracto solitario, el área postrema y el núcleo motor dorsal del nervio vago.	Estos receptores podrían estar involucrados en la modulación de la liberación de diversos neurotransmisores como la serotonina, dopamina, GABA, acetilcolina y noradrenalina.	$\alpha$ -CH3-5HT / Tropisetron
<b>5HT<sub>4</sub></b>	Hipocampo, tubo digestivo.	Estos receptores pueden regular de forma bidireccional (activar o inhibir) la transmisión sináptica GABAérgica en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal e hipocampo. se ha visto implicado en memoria, cognición, ansiedad, anorexia y más recientemente en depresión.	Renzaprida / GR 113808

<p><b>5HT<sub>5A</sub></b> <b>5HT<sub>5B</sub></b></p>	<p>Hipocampo</p>	<p>Incrementa la neurotransmisión colinérgica en diferentes áreas cerebrales que incluyen la corteza prefrontal. Este bloqueo también favorece la liberación neurotransmisores como la dopamina y la noradrenalina en la corteza frontal.</p>	<p>-- / A-843277</p>
<p><b>5HT<sub>6</sub></b></p>	<p>En estriado, núcleo accumbens, islotes de Calleja, bulbo olfatorio, sustancia negra, tálamo, hipotálamo, corteza cerebral e hipocampo.</p>	<p>Incrementa la neurotransmisión colinérgica en diferentes áreas cerebrales que incluyen la corteza prefrontal y el hipocampo. Este bloqueo también favorece la liberación neurotransmisores como la dopamina y la noradrenalina en la corteza frontal.</p>	<p>---- / SB 271046</p>

<p><b>5HT<sub>7</sub></b></p>	<p>Se encuentran principalmente en el tálamo, hipotálamo, corteza cerebral (tanto en neuronas piramidales como en neuronas Gabaérgicas), hipocampo, y amígdala.</p>	<p>Regulación de la temperatura y de los ritmos circadianos vía modulación de neuronas del núcleo supraquiasmático.</p>	<p>5-CAT/----</p>
-------------------------------	---	---	-------------------