



# **ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

## **FACULTAD DE CIENCIAS**

### **ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

#### **“EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA DE LOS EXTRACTOS DE HOJAS Y FLORES DE *Passiflora quadrangularis* y *Passiflora edulis* en ratones *Mus musculus* POR ADMINISTRACION ORAL.”**

Trabajo de titulación presentado para optar al grado académico de:

### **BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

**AUTOR: ANDREA MARICRUZ ROMERO CASTILLO**

**TUTOR: DRA. SUSANA ABDO**

Riobamba-Ecuador

2016

©2016, Andrea Maricruz Romero Castillo

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos por cualquier medio o procedimientos, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

El tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: “EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA DE LOS EXTRACTOS DE HOJAS Y FLORES DE *Passiflora quadrangularis* y *Passiflora edulis* en ratones *Mus musculus* POR ADMINISTRACION ORAL.”, de responsabilidad del señora Andrea Maricruz Romero Castillo, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dra. Susana Abdo

**DIRECTOR DE TESIS**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

BQF. Diego Vinuesa M.Sc.

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Lic. Karen Acosta

**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**NOTA TRABAJO ESCRITO**

.....

.....  
**DOCUMENTALISTA SISBIB ESPOCH**

## **DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD**

Yo, Andrea Maricruz Romero Castillo, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y que los resultados del mismo son auténticos y originales. Los textos constantes en el documento que provienen de otra fuente están debidamente citados y referenciados.

Como autor, asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación

Riobamba 05 de Febrero del 2016

---

**ANDREA MARICRUZ ROMERO CASTILLO**

**180414352-5**

## DEDICATORIA

A Dios por darme la vida y llenarme de sabiduría para cumplir con mis metas, por haberme permitido crecer personal e intelectualmente y porque con su infinito amor nunca dejo que me rindiera a pesar de las adversidades y pruebas que encontré en el transcurso de mi formación profesional.

A mis padres a quien les debo todo lo que soy y porque gracias a su ejemplo y perseverancia lograron que cumpla mis sueños, a mi hermano el pilar fundamental de mi vida quien me ha enseñado que el amor es lo más grande y lo puede todo, a mis sobrinos Mathias, Emilio y María Paz a quienes amo infinitamente.

A mi hijo Nicolás la razón por la cual doy cada paso, porque su llegada cambio mi vida y le dio sentido, es a él a quien dedico todos mis logros.

A mi ángel Papi Lucho, que desde el cielo sé que me sonrío y que se siente orgulloso de su hija por haber culminado su carrera.

A mis amigos quienes forman una parte importante de mi vida, ya que ellos han contribuido de una u otra manera con este logro.

## **AGRADECIMIENTO**

El más sincero agradecimiento a la Dra. Susana Abdo mi tutora por brindarme su confianza y apoyarme en cada momento, por darme aliento en los momentos difíciles y sobre todo por sus enseñanzas y consejos.

A Diego Vinuesa una persona admirable de quien me llevo grandes enseñanzas y de quien estaré infinitamente agradecida por todo el apoyo y tiempo que me brindo en el transcurso de mi tesis.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo la institución que me vio formarme y a la cual perteneceré orgullosamente siempre ya que fue la cuna de mi formación profesional.

Andrea

## TABLA DE CONTENIDO

	Páginas
RESUMEN.....	xvi
SUMARY.....	xvii
INTRODUCCIÓN.....	13
<b>CAPITULO I</b>	
<b>1. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>15</b>
1.1. Marco Filosófico o epistemológico de la investigación.....	15
1.2. Antecedentes de la Investigación.....	15
1.3. Bases teóricas.....	15
1.3.1. <i>Ansiedad</i> .....	17
1.3.1.1. <i>Causas</i> .....	18
1.3.1.2. <i>Síntomas</i> .....	19
1.3.2. <i>Tipos de trastornos de ansiedad</i> .....	<b>20</b>
1.3.2.1. <i>Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)</i> .....	20
1.3.2.1.1. Epidemiología y evolución.....	20
1.3.2.2. <i>Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)</i> .....	2
1.3.2.2.1. Epidemiología y evolución.....	22
1.3.2.3. <i>Trastornos de angustia y crisis de pánico</i> .....	22
1.3.2.4. <i>Trastorno de estrés post-traumático</i> .....	23
1.3.2.5. <i>Fobias</i> .....	25
1.3.2.5.1. <i>Fobia Social</i> .....	25
1.3.2.5.2. <i>Fobia Especifica</i> .....	26
1.3.2.5.3. <i>Agorafobia</i> .....	26
1.3.3. <i>Fisiología de la ansiedad</i> .....	<b>26</b>
1.3.4. <i>Tratamiento de la ansiedad</i> .....	<b>32</b>
1.3.4.1. <i>Medicina Herbolaria</i> .....	32
1.3.4.1.1. Terapia psicológica.....	33
1.3.5. <i>Fitoterapia</i> .....	<b>33</b>
1.3.5.1. <i>La Fitofarmacología</i> .....	33
1.3.6. <i>Maracuyá (Passiflora edulis)</i> .....	<b>34</b>
1.3.6.1. <i>División taxonómica</i> .....	34
1.3.6.2. <i>Origen y Distribución</i> .....	34

1.3.6.3.	<i>Composición Química</i> .....	34
1.3.6.4.	<i>Propiedades Terapéuticas</i> .....	35
1.3.6.5.	<i>Compuestos Terapéuticos</i> .....	35
1.3.7.	<b>Badea (<i>Passiflora quadrangularis</i>)</b> .....	<b>35</b>
1.3.7.1.	<i>División taxonómica</i> .....	35
1.3.7.2.	<i>Origen y Distribución</i> .....	36
1.3.7.3.	<i>Composición Química</i> .....	36
1.3.7.4.	<i>Propiedades Terapéuticas</i> .....	36
1.3.7.5.	<i>Compuestos Terapéuticos</i> .....	37
1.3.8.	<b>Clonazepam</b> .....	<b>37</b>
1.3.8.1.	<i>Mecanismo de Acción</i> .....	38
1.3.8.2.	<i>Farmacocinética</i> .....	39
1.3.8.3.	<i>Contraindicaciones</i> .....	39
1.3.8.4.	<i>Reacciones Adversas</i> .....	39
1.3.8.5.	<i>Tratamiento</i> .....	40
1.3.9.	<b>Modelos animales para el estudio de la ansiedad</b> .....	<b>40</b>
1.3.9.1.	<i>Modelos de respuesta condicionada</i> .....	41
1.3.9.2.	<i>Modelos de respuesta no condicionada</i> .....	42
1.3.9.3.	<i>Pruebas para evaluar la actividad ansiolítica en ratones</i> .....	43
1.3.10.	<b>Mus musculus</b> .....	<b>45</b>
1.3.10.1.	<i>Taxonomía</i> .....	45
1.3.10.2.	<i>Características generales del ratón</i> .....	45
1.3.10.3.	<i>Microambiente y Macroambiente</i> .....	46

## CAPÍTULO II

2.	<b>MARCO METODOLÓGICO</b> .....	<b>47</b>
2.1.	<b>Lugar de investigación</b> .....	<b>47</b>
2.2.	<b>Recolección del material vegetal</b> .....	<b>47</b>
2.3.	<b>Identificación botánica</b> .....	<b>47</b>
2.4.	<b>Secado y molienda</b> .....	<b>48</b>
2.5.	<b>Elaboración del extracto</b> .....	<b>48</b>
2.6.	<b>Evaluación de la actividad ansiolítica</b> .....	<b>48</b>
2.6.1.	<i>Actividad Miorelajante</i> .....	<b>48</b>
2.6.2.	<i>Laberinto en Cruz elevado (EPM)</i> .....	<b>49</b>
2.6.3.	<i>Ensayo de Campo Abierto (OFT)</i> .....	<b>49</b>
2.6.4.	<i>Cuarto claro/oscuro</i> .....	<b>49</b>



2.7.	<i>Evaluación de la toxicidad en Artemia Salina</i> .....	51
2.8.	<b>Análisis Estadístico</b> .....	51

### **CAPÍTULO III**

3.	<b>MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b> .....	53
3.1.	<i>Evaluación del efecto ansiolítico</i> .....	53
3.1.1.	<i>Ensayo de Laberinto en Cruz elevado (EPM)</i> .....	54
3.1.1.1.	<i>Análisis Estadístico</i> .....	55
3.1.1.1.1.	<i>Análisis de varianza del tiempo total de permanencia en los brazos abiertos</i> .55	
3.1.1.1.2.	<i>Análisis de varianza del número total de entradas a los brazos cerrados</i> .....	56
3.1.2.	<i>Ensayo de campo abierto (OFT)</i> .....	58
3.1.2.1.	<i>Análisis Estadístico</i> .....	59
3.1.2.1.1.	<i>Análisis de varianza del tiempo total de permanencia en el centro del modelo</i> .59	
3.1.2.1.2.	<i>Análisis de varianza del tiempo total de permanencia en la periferia del modelo</i> .....	60
3.1.3.	<i>Cuarto claro/oscuro</i> .....	62
3.1.3.1.	<i>Análisis Estadístico</i> .....	63
3.1.3.1.1.	<i>Análisis de varianza del tiempo total de permanencia en el cuarto claro</i> .....	63
3.1.3.1.2.	<i>Análisis de varianza del tiempo total de permanencia en el cuarto oscuro</i> .....	64
3.1.4.	<i>Actividad Miorelajante</i> .....	65
3.1.4.1.1.	<i>Análisis de varianza del tiempo que tarda en salir de retro el ratón de un tubo de 20cm de longitud</i> .....	66
3.1.5.	<i>Toxicidad en Artemia Salina</i> .....	68
	<b>CONCLUSIONES</b> .....	69
	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	70

### **GLOSARIO**

### **BIBLIOGRAFÍA**

### **ANEXOS**

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Síntomas de la ansiedad. ....	19
<b>Tabla 2.</b>	Prevalencia en % de TEPT frente a hechos traumáticos por sexo.....	24
<b>Tabla 3.</b>	Division Taxonomica de la <i>Passiflora edulis</i> .....	34
<b>Tabla 4.</b>	Division Taxonomica de la <i>Passiflora quadrangularis</i> .....	35
<b>Tabla 5.</b>	Composición química de la <i>Passiflora quadrangularis</i> .....	36
<b>Tabla 6.</b>	Modelo de respuesta condicionada.....	41
<b>Tabla 7.</b>	Modelo de respuesta no condicionada.....	44
<b>Tabla 8.</b>	Taxonomía del <i>Mus musculus</i> .....	45
<b>Tabla 9.</b>	Tiempo total transcurrido en los brazos abiertos.....	54
<b>Tabla 10.</b>	Número total de entradas en los brazos cerrados.....	54
<b>Tabla 11.</b>	Tiempo de permanencia en el centro del modelo.....	48
<b>Tabla 12.</b>	Tiempo de permanencia en la periferia del modelo.....	58
<b>Tabla 13.</b>	Tiempo total de permanencia en el cuarto claro.....	62
<b>Tabla 14.</b>	Tiempo total de permanencia en el cuarto oscuro.....	62
<b>Tabla 15.</b>	Tiempo que tarde el ratón en salir de retro de un tubo de 20cm de longitud.....	66
<b>Tabla 16.</b>	Cantidad de artemias que viven después de 24 horas de exposición al extracto.....	68

## INDICE DE ILUSTRACIONES

<b>Figura 1.</b>	Ansiedad.....	17
<b>Figura 2.</b>	Crisis de pánico.....	23
<b>Figura 3.</b>	Síntomas TEPT infantiles.....	24
<b>Figura 4.</b>	Síntomas Fobia Social.....	25
<b>Figura 5.</b>	Modelo conceptual de la Fobia Social.....	26
<b>Figura 6.</b>	Mapa conceptual de las funciones del sistema nervioso central.....	28
<b>Figura 7.</b>	Síntesis de serotonina.....	30
<b>Figura 8.</b>	Síntesis de acetilcolina.....	31
<b>Figura 9.</b>	<i>Passiflora edulis</i> .....	34
<b>Figura 10.</b>	<i>Passiflora quadrangularis</i> .....	35
<b>Figura 11.</b>	Estructura de la vitexina.....	37
<b>Figura 12.</b>	Mecanismo de acción de las benzodiacepinas.....	38
<b>Figura 13.</b>	Macro y Microambiente del ratón.....	46
<b>Figura 14.</b>	Metodología experimental para la investigación del proyecto de titulación.....	48
<b>Figura 15.</b>	Proceso de elaboración de los extractos de acetato de etilo, metanol y agua.....	49
<b>Figura 16.</b>	Efecto de los diferentes extractos reconstituidos en propilenglicol de <i>P.edulis</i> y <i>P. quadrangularis</i> evaluado en el modelo de laberinto en cruz elevado (EPM)..	55
<b>Figura 17.</b>	Efecto de los diferentes extractos reconstituidos en propilenglicol de <i>P.edulis</i> y <i>P. quadrangularis</i> evaluado en el modelo de campo abierto (OFT).....	59
<b>Figura 18.</b>	Efecto de los diferentes extractos reconstituidos en propilenglicol de <i>P.edulis</i> y <i>P. quadrangularis</i> evaluado en el modelo del cuarto claro y oscuro.....	63
<b>Figura 19.</b>	Actividad Miorelajante.....	66

## INDICE DE ANEXOS

- Anexo A.** Equipo Vortex para homogenización.
- Anexo B.** Extracto reconstituido con propilenglicol.
- Anexo C.** Preparación de los extractos.
- Anexo D.** Prueba del laberinto en cruz elevado (EPM)
- Anexo E.** Actividad Miorelajante
- Anexo F.** Prueba de Campo Abierto.
- Anexo G.** Prueba del cuarto claro y oscuro
- Anexo H.** Artemia Salina
- Anexo I.** Aislamiento de Artemia Salina
- Anexo J.** Exposición de las artemias a los extractos
- Anexo K.** Conteo de las artemias

## RESUMEN

La *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis* son especies poco estudiadas en el país y con una gran diversidad, además conocidas por sus propiedades terapéuticas, la más común es la ansiolítica, su contenido en flavonoides del tipo apigenina, luteolina e isovitexina son el motivo de estudio para la evaluación del efecto ansiolítico. El objetivo de la investigación fue comparar la actividad ansiolítica de los extractos de hojas y flores de *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis* en ratones (*Mus musculus*) por administración oral. El estudio se enfoca en la evaluación de la actividad ansiolítica en ratones (*Mus musculus*) en cuatro modelos *in vivo*, laberinto en cruz elevado (EPM), ensayo de campo abierto (OFT), cuarto claro/oscuro y actividad miorelajante. El Clonazepam fue usado como droga estándar (0,5mg/kg) y para evaluar la toxicidad de los extractos se lo hizo mediante la técnica de la Artemia Salina. El grupo que presentó una mayor toxicidad por el método de artemias salinas fue el extracto metanólico de flores de *Passiflora quadrangularis* ya que su Lc50 fue menor a 10ppm mientras que el más seguro fue el extracto metanólico de hojas de *Passiflora quadrangularis* con un Lc50 de 921,22ppm. En el modelo EPM el extracto metanólico de hojas de *Passiflora edulis* aumenta el tiempo de permanencia en los brazos abiertos ( $p < 0,05$ ), y de igual manera en las diferentes pruebas como son (OFT), cuarto claro/oscuro y actividad miorelajante arrojaron resultados positivos ante la actividad ansiolítica en los animales de experimentación. El extracto de hojas de *Passiflora edulis* presenta aparente el mejor efecto. Se recomienda realizar investigaciones posteriores con diferentes niveles de dosis para así definir la que mejor efecto posea al igual que se recomienda realizar la toxicidad de los extractos administrando dosis elevadas a los ratones y posteriormente realizar pruebas clínicas que permitan determinar con mayor certeza el posible daño al organismo

**Palabras Clave:** <MARACUYA> [*PASSIFLORA EDULIS*] <BADEA> [*PASSIFLORA QUADRANGULARIS*] <ANSIOLÍTICO> <LABERINTO EN CRUZ ELEVADO> <ENSAYO DE CAMPO ABIERTO> <CUARTO CLARO/OSCURO> <ACTIVIDAD MIORELAJANTE> <ÁCIDO GAMMA AMINO BUTÍRICO> <SISTEMA NERVIOSO CENTRAL>

## SUMMARY

The *Passiflora edulis* and *Passiflora quadrangularis* are species little studied in the country with a great diversity, also known for its therapeutic properties, the most common is the anxiolytic, its content in flavonoids apigenin type, luteolin and isovitexin are being studied for evaluating the anxiolytic effect. The aim of the research was to buy the anxiolytic activity of extracts and leaves and flowers of *Passiflora edulis* and *Passiflora quadrangularis* in mice (*Mus musculus*) in four models in vivo, elevated plus maze (EPM), open field test (OFT), light/dark room and muscle relaxant activity. The Clonazepam was used as a standard drug (0.05 mg/kg) and to evaluate the toxicity of the extracts was made using the technique of *Artemia salina*.

The group had a higher toxicity by the method of *Artemia salina* was the metanol extract of flowers of *Passiflora quadrangularis* since its LC50 was less than 10ppm while the insurance was the metanol extract of leaves of *Passiflora quadrangularis* a LC50 of 921.22ppm. In the EPM model the metanol extract of leaves of *Passiflora edulis* increases the time spent in the open arms ( $p < 0.05$ ), and similar in the different test such as (OFT), light/dark room and muscle relaxant activity yield positive results before the anxiolytic activity in experimental animals. The extract from *Passiflora edulis* leaves apparent presents the best effect. It is recommended that subsequent recommendations with different dose levels in order to define the best effect holds as it is recommended that the toxicity of the extracts managing high mice dose and then conduct clinical test to determine with greater certainty the potential damage body.

**Keywords:** <MARACUYA> [PASSIFLORA EDULIS] <BADEA> [PASSIFLORA QUADRANGULARIS] <ANXIOLITYC> <MAZE HIGH> <OPEN FIELD TEST> <LIGHT/DARK ROOM > <ACTIVITY MYORELAXANT> <GAMMA AMINO BUTYRIC ACID> <SISTEM CENTRAL NERVOUS >

## INTRODUCCIÓN

### Situación problemática

La ansiedad es un tipo de trastorno mental, que junto con la depresión se han convertido en las enfermedades del milenio, debido a que en la actualidad se maneja un estilo de vida acelerado acompañado de problemas frecuentes como son los económicos, laborales, personales, sociales y políticos, lo que causa una respuesta de enfermedades psicosomáticas como es la ansiedad.

De modo que, la prevalencia año y prevalencia vida internacional ubican en los trastornos de la ansiedad en un 10.6% y un 16.6% respectivamente, cabe recalcar que los trastornos de ansiedad inician en un periodo de vida temprano como la niñez o adolescencia y tienen mayor probabilidad de generar trastornos depresivos en la edad adulta o vejez. (Caicedo y otros, 2011, pp.35-59)

La Organización Mundial de la Salud en el año 2001 mediante estudios realizados estimó que alrededor de 450 millones de personas padecían de este tipo de trastorno ligado fuertemente al estilo de vida. (OMS, 2001)

Consecuentemente, la ansiedad forma parte de uno de los problemas más graves de salud pública en la última década, y se ve aumentada en los países desarrollados con un mayor porcentaje que en los países en vías de desarrollo.

Es ahí donde se desencadena el uso de fármacos antidepresivos de origen químico, en el tratamiento de la ansiedad se emplean habitualmente dos tipos de fármacos: los ansiolíticos, y los antidepresivos.

Los ansiolíticos más utilizados son las benzodiazepinas y el de mayor comercialización es el Alprazolam y los antidepresivos más comunes son los ISRS dentro de estos el más utilizado es la fluoxetina, estos grupos de fármacos generan un sinnúmero de efectos no deseados como son: somnolencia, alteraciones de la memoria, alteraciones de la atención y de la concentración, dependencia (adicción) y tolerancia (pérdida progresiva de efectividad). Y son estas reacciones adversas lo que provoca que la ansiedad sea una patología psicosomática difícil de tratar.

Existen estudios científicos donde se ha demostrado que la *Passiflora edulis* posee una gran cantidad de efectos terapéuticos, en dichas investigaciones se ha utilizado el extracto fluido de la planta lo que ha dado resultados muy alentadores, ya que a diferencia de las benzodiazepinas el extracto a empezando a tener su efecto farmacológico inmediatamente después de la

administración, debido a que el extracto de la planta posee metabolitos secundarios como son los alcaloides y flavonoides (Gonzales a, 2001, pp. 123-145) a los que se les otorga el efecto ansiolítico y se supone que estos pudieran interactuar con receptores para benzodiazepinas, algo que aún está por confirmar con pruebas posteriores. Lo que sí está comprobado es que no presentan tantos efectos adversos como los fármacos de origen químico ni mucho menos dependencia de la sustancia, lo cual es un beneficio incomparable para el paciente que presenta esta patología. (Hernández F, 2002, pp. 56-76)

Con estos fundamentos mi investigación intentara demostrar la efectividad de la *Passiflora quadrangularis* frente a la *Passiflora edulis*, debido a que las dos plantas pertenecen a una misma familia, clase y género, lo que hace suponer que los metabolitos secundarios de estas dos plantas son similares y por ende nos dará los mismos resultados a la hora de estudiar sus componentes y comportamiento del animal frente a los trastornos psicosomáticos y así contribuir a la viabilidad de productos naturales que permitan combatir este tipo de trastornos del sistema nervioso central.

Es por ello que es trascendente aportar de alguna manera en el tratamiento de la ansiedad en la población ecuatoriana, logrando así mejorar la calidad de vida y cumplir con un de los objetivos del buen vivir. Favorablemente nuestro país posee una gran biodiversidad de especies vegetales lo cual nos deja un campo muy amplio para la investigación de nuevos productos naturales autóctonos que beneficiaran a la población ecuatoriana, ya que existen cerca de 20.000 especies vegetales, de las cuales el 20% son autóctonas. (Cerón, 2003, pp. 167-190)

Dicha investigación tiene como prioridad, otorgar a la población ecuatoriana una herramienta que puede ser utilizada como tratamiento natural de patologías y trastornos psicosomáticos que acechan a todo tipo de personas sin distinguir sexo, edad, raza o estrato social. (Jiménez, 2010, pp.45-67)



# CAPITULO I

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1. Marco Filosófico o epistemológico de la investigación

Los proyectos de titulación de pregrado tienen como parte primordial la investigación científica debido a que este es un pilar fundamental para el desarrollo profesional del estudiante, todos los temas de investigación tienen un propósito, ya sea aportar con la mejora de la calidad de vida de la población o en el caso de un Bioquímico Farmacéutico solucionar problemas de salud o brindar una alternativa terapéutica más eficaz y segura.

El trabajo de titulación posee una metodología experimental, debido a que se estudia una parte de la ciencia de la cual se tienen muy pocos conocimientos y datos certeros como es la cuantificación de los compuestos que poseen la *Passiflora edulis* y la *Passiflora quadrangularis*, así como es su efecto ansiolítico y la toxicidad en general. La metodología seguida principalmente para el estudio ansiolítico es experimental pura, debido al manejo total sobre las variables dependientes.

Los resultados obtenidos de esta investigación tienen como finalidad ayudar a la población a que tenga una alternativa natural y con menos efectos adversos para tratar la ansiedad, contribuyendo así con la explotación de especies vegetales autóctonas del Ecuador.

### 1.2. Antecedentes de la Investigación

El origen del termino ansiedad aparece en el siglo XVIII, por el fisiólogo Escocés William Collen, para poder describir una afección o aflicción del sistema nervioso y discriminarla de la llamada neurosis ansiosa, con el cual era frecuentemente confundido, que tiempo después fuese denominada alteración por ansiedad. (Cordoba, et. al, 2005, pp. 7-10)

Los datos epidemiológicos demuestran la importancia de conocer el problema de la ansiedad. De acuerdo con Myrna Weissman, la frecuencia de éste trastorno es entre 4% y 8% al año. Demostrando así mismo que la probabilidad de sufrir la enfermedad durante la vida es del 15% y que es más común en las mujeres, jóvenes y en personas con poca educación. (Cordoba, et. al, 2005, pp. 7-10)

Existen estudios preclínicos en donde se observó que el extracto etanólico de las flores de la *Passiflora edulis* prolonga el tiempo de sueño inducido por fenobarbital y reduce la actividad

locomotora espontánea.(Bruneton J, 2001) Además, en diferentes modelos de ansiedad se reporta que los monoflavonoides de esta planta inducen efectos ansiolíticos semejantes, e incluso superiores, a los producidos por diazepam.(EMEA, 2007) De manera interesante, ensayos in vitro han demostrado que el extracto hidroalcohólico de *Passiflora edulis* ejerce su acción a través de la activación de los sistemas GABAérgico y opiode.(Barnes J, 2007) En cuanto a las reacciones adversas, se reporta que produce somnolencia en ciertos casos. Aunque no se cuenta con datos clínicos sobre interacciones con fármacos sedantes, por lo que no se recomienda su empleo concomitante.

Todos estas investigaciones surgen desde el aumento de los problemas mentales, ya que han significado una importantísima carga socioeconómica debido a la discapacidad que ocasiona en los pacientes que lo padecen, de hecho la salud mental como parte del buen vivir es reflejado a través de la calidad de vida que conllevan las personas en su entorno y su participación social. (McIntosh A, Cohen A, 2004, pp. 89-102)

Por esta razón, las enfermedades de origen mental son la segunda causa de enfermedad en todas las sociedades de mercado ya sea en países desarrollados o subdesarrollados, y aunque se pronostiquen aumentos considerables de esta enfermedad el control de la misma y sus cifras en el mundo son de origen perspectivo. (Caicedo y otros, 2011, pp. 34-58)

Dentro de los problemas de salud mental podemos mencionar a los trastornos de la ansiedad que se asocian directa e indirectamente con la incapacidad de las personas, y dicha correlación desemboca en una disfuncionalidad en el bienestar social, relaciones personales, trabajo y productividad laboral. (MINSAP, 2012)

Además, los trastornos más frecuentes son los de ansiedad seguido de los depresivos, de hecho los trastornos de la ansiedad conjuntamente con los trastornos del ánimo son los causantes de la morbimortalidad por problemas mentales debido al sufrimiento provocado, estudios revelan que la prevalencia de las enfermedades mentales varía un 10-20% en los países y generalmente es más alta en pacientes del sexo femenino. (Marrs JA. Stress, 2006, pp.67-98)

Esta investigación tiene el objetivo de evaluar, demostrar y comparar que los extractos de *Passiflora cuadrangulares* poseen una actividad ansiolítica mayor frente a la *Passiflora edulis* administrados a ratones *Mus musculus* por vía oral en base a estudios comparativos comprobados científicamente.

Por último, el resultado de ese estudio pretende demostrar científicamente la efectividad ansiolítica de los extractos de *Passiflora quadrangularis* para brindar una herramienta a la investigación y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, que sirvan de tratamiento

alternativo contra los trastornos de ansiedad y de esta manera prevenir trastornos depresivos posteriores que acechan actualmente a la población ecuatoriana y del mundo.

### **1.3. Bases teóricas**

#### **1.3.1. *Ansiedad***

La ansiedad puede definirse como una anticipación de un daño o desgracia futuros, acompañada de un sentimiento de disforia (desagradable) y/o de síntomas somáticos de tensión. El objetivo del daño anticipado puede ser interno o externo. Es una señal de alerta que advierte sobre un peligro inminente y permite a la persona que adopte las medidas necesarias para enfrentarse a una amenaza. Es importante entender la ansiedad como una sensación o un estado emocional normal ante determinadas situaciones y que constituye una respuesta habitual a diferentes situaciones cotidianas estresantes. Así, cierto grado de ansiedad es incluso deseable para el manejo normal de las exigencias del día a día. Tan sólo cuando sobrepasa cierta intensidad o supera la capacidad adaptativa de la persona, es cuando la ansiedad se convierte en patológica, provocando malestar significativo con síntomas que afectan tanto al plano físico, como al psicológico y conductual.



**Figura 1. Ansiedad**

Fuente: (FAO, 2011)

Los trastornos de ansiedad como tal son un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de preocupación, miedo o temor excesivo, tensión o activación que provoca un malestar notable o un deterioro clínicamente significativo de la actividad del individuo. (Masson, 2004, pp.78-94)

Las causas de los trastornos de ansiedad no son totalmente conocidas, pero están implicados tanto factores biológicos como ambientales y psico-sociales. (Marrs JA. Stress, 2006, pp. 156-187)

Entre los factores biológicos se han encontrado alteraciones en los sistemas neurobiológicos gabaérgicos y serotoninérgicos, así como anomalías estructurales en el sistema límbico (córtex paralímbico), una de las regiones más afectadas del cerebro. Además, se han observado ciertas alteraciones físicas y una mayor frecuencia de uso y/o retirada de medicinas, alcohol, drogas y/o sedantes y otras sustancias. Por último, existe cierta predisposición genética en la aparición de estos trastornos. (Lobo A, Campos R, 1997, pp. 59-67)

Entre los factores ambientales se ha encontrado la influencia de determinados estresores ambientales, una mayor hipersensibilidad y una respuesta aprendida. (Tyrrer P, Baldwin D, 2006, pp.90-97)

Como factores psicosociales de riesgo para estos trastornos se encuentran las situaciones de estrés, el ambiente familiar, las experiencias amenazadoras de vida y las preocupaciones excesivas por temas cotidianos. Como factores predisponentes, se ha observado la influencia de las características de la personalidad. (McIntosh A, Cohen A, 2004, pp. 47-89)

Parece ser que es la interacción de múltiples determinantes lo que favorece la aparición de estos trastornos de ansiedad (Nadal M, Martín-Santos, 2001, pp. 51-67); además, es muy común la comorbilidad con otros trastornos mentales como los trastornos del estado de ánimo. (Hettema JM, 2001, pp. 145-178)

#### **1.3.1.1. Causas**

Las causas fundamentales de la ansiedad se encontrarían entre los factores genéticos, existiendo una predisposición al trastorno, aunque se desconoce su contribución exacta y el tipo de educación en la infancia y la personalidad, presentando mayor riesgo aquellas personas con dificultad para afrontar los acontecimientos estresantes. Entre los factores precipitantes de la enfermedad estarían los acontecimientos estresantes, en particular las dificultades en las relaciones interpersonales, las enfermedades físicas y los problemas laborales. Los trastornos de ansiedad pueden hacerse crónicos si persisten los acontecimientos estresantes que los han provocado o se mantienen estilos de pensamiento que ocasionan un temor a la presentación de los síntomas, creándose un círculo vicioso entre la ansiedad y el temor a presentarla. (Escamilla, 2011, pp. 5725-5733)

Entre las causas más frecuentes de los trastornos de ansiedad tenemos:

- Estilo de vida (condiciones de presión laboral, jornadas de trabajo extensas, sedentarismo, etc.)
- Falta de sueño (dormir menos de 7 horas con calidad de sueño)

- Alimentación (nutrición inconsistente, comidas a destiempo)
- Vicios (alcohol, tabaco)
- Factores fisiológicos (enfermedad que afecten el estilo de vida)
- Predisposición conductual (mal manejo ante condiciones de riesgo, malestar autónomo)
- Factores sociales (rechazo, acoso)

### 1.3.1.2. Síntomas

Los síntomas que se presentan en la ansiedad son muy variados, los mismos que se clasifican en cinco grupos: Físicos, psicológicos, de conducta, intelectuales o cognitivos y sociales como se indica en la Tabla 1. Cabe mencionar que estas manifestaciones sintomatológicas no se generalizan para todas las personas, ni se presentan con la misma intensidad en todos los casos. Los síntomas dependen de la susceptibilidad biológica y/o psicológica en la que se encuentre cada persona, así como la gravedad de la ansiedad ya sea ésta normal o patológica. Algunos de estos síntomas llegan a manifestarse con mayor intensidad en alteraciones o trastornos de ansiedad. (Delgado,2009,pp. 450-500)

**Tabla 1.** Síntomas de la Ansiedad

Nivel Cognitivo-Subjetivo	Nivel Fisiológico	Nivel motor u observable
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preocupación</li> <li>• Temor</li> <li>• Inseguridad</li> <li>• Dificultad para decidir</li> <li>• Miedo</li> <li>• Pensamientos negativos sobre uno mismo</li> <li>• Pensamientos negativos sobre nuestra actuación ante los otros</li> <li>• Temor a que se den cuenta de nuestras dificultades</li> <li>• Temor a la pérdida del control</li> <li>• Dificultades para pensar, estudiar o concentrarse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudoración</li> <li>• Tensión muscular</li> <li>• Palpitaciones</li> <li>• Taquicardia</li> <li>• Temblor</li> <li>• Molestias en el estomago</li> <li>• Otras molestias gástricas</li> <li>• Dificultades respiratorias</li> <li>• Sequedad de boca</li> <li>• Dificultades para tragar</li> <li>• Dolores de cabeza</li> <li>• Mareo</li> <li>• Nauseas</li> <li>• Molestias en el estomago</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitación de situaciones temidas</li> <li>• Fumar, comer o beber en exceso</li> <li>• Intranquilidad motora (movimientos repetitivos, rascarse, tocarse)</li> <li>• Ir de un lado para otro sin una finalidad concreta</li> <li>• Tartamudear</li> <li>• Llorar</li> <li>• Quedarse paralizado</li> </ul>

Fuente: (FAO, 2011)

### **1.3.2. Tipos de Trastornos de Ansiedad**

#### **1.3.2.1. Trastornos de ansiedad generalizada TAG**

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es bastante común entre las personas, comúnmente los individuos que padecen de esta condición suelen estar siempre tensos y con preocupaciones excesivas, a pesar de que no exista razones suficientemente importantes que justifiquen esta condición. La intensidad de esta condición determina la afección sobre la toma de decisiones y la interferencia sobre las acciones cotidianas (Ferre & Camarillo, 2013, pp. 2747-2754)

Las afecciones físicas comprenden:

- dificultad para concentrarse
- dificultad para relajarse
- dificultad en la adherencia al sueño nocturno.

Todas estas condiciones tienden a predisponer al individuo a presencia de fatiga, cefaleas, contracturas y tensión muscular elevada, así como múltiples síntomas inespecíficos a nivel digestivo, respiratorio o cardíaco.

Los especialistas consideran que para poder detectar un trastorno de ansiedad generalizada es preciso que el paciente manifieste este tipo de sintomatología durante seis meses o más (Ferre & Camarillo, 2013, págs. 2747-2754)

##### **1.3.2.1.1. Epidemiología y evolución**

La frecuencia de este trastorno estará en dependencia del criterio diagnóstico empleado, pero se estima aproximadamente que a lo largo de la vida la prevalencia es de un 5% y dentro de este porcentaje se encuentra preferentemente antes de los 25 años de edad aunque pueden darse crisis incluso en edades avanzadas; y afecta al doble de las mujeres que a los hombres (Escamilla, 2011, pp. 5725-5733).

##### **1.3.2.2. Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)**

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) estuvo considerado hasta hace algunos años como una enfermedad psiquiátrica rara que no responde al tratamiento. Actualmente es reconocido como un problema común que afecta al dos por ciento de la población. El TOC es un trastorno perteneciente al grupo de los trastornos de ansiedad caracterizado por: (Ferre & Camarillo, 2013, pp. 2747-2754)

**Obsesiones:** Son ideas, pensamientos, imágenes o impulsos recurrentes y persistentes que no son experimentados como producidos voluntariamente, sino más bien como pensamientos que invaden la conciencia y que son vividos como repugnantes o sin sentido.

**Compulsiones:** Son conductas repetitivas y aparentemente finalistas, que se realizan según determinadas reglas de forma estereotipada. El acto se realiza con una sensación de compulsión subjetiva junto con un deseo de resistir a la compulsión, por lo menos inicialmente.

Según esto se puede dar varios tipos de predominancias que deben requerir tratamientos distintos:

**Predominio de pensamientos o rumiaciones obsesivos.** Ideas, imágenes mentales o impulsos a actuar. A pesar de que su contenido es variable, suelen venir acompañados de un malestar subjetivo. La consideración indecisa de alternativas es un elemento importante en las rumiaciones obsesivas.

**Predominio de actos compulsivos (rituales obsesivos).** La mayoría se relacionan con la limpieza (en particular con el lavado de las manos), con comprobaciones repetidas para asegurarse de que se ha evitado una situación potencialmente peligrosa. Estos rituales pueden ocupar muchas horas del día y suelen venir acompañados de una marcada incapacidad de decisión.

**Con mezcla de pensamientos y actos obsesivos.** La mayoría presenta una mixtura de ambos, tanto de pensamientos obsesivos como de comportamientos compulsivos. (Pelissolo, 2012, pp. 1-10)

**SÍNTOMAS:** Las obsesiones y compulsiones más frecuentes en personas con TOC incluyen:

- Temor a contaminarse
- Temor a causar daños a otros o a que le pase algo a los padres, familia
- Ideas agresivas o de contenido sexual
- Escrupulosidad /religiosidad excesiva
- Pensamientos prohibidos
- Necesidad de simetría
- Necesidad de decir o confesar

### **Compulsiones**

- Lavarse
- Repetir una acción hasta hacerla 'bien'
- Asegurarse de haber cerrado la puerta, de haber cerrado el agua
- Contar objetos o hasta un determinado número
- Ordenar

- Acumular (no poder tirar nada)
- Rezar (Ferre & Camarillo, 2013, pp. 2747-2754).

#### **1.3.2.2.1. Epidemiología y evolución**

En el año 2011 Escamilla refiere que “La prevalencia en un año del TP es de un 2,3% en la población general (1,7% en varones frente a un 3% de mujeres) y de un 3,8% a lo largo de la vida”. En Atención Primaria las cifras varían entre un 3 y un 8%. (Escamilla, 2011, pp. 5725-5733).

Pelissolo establece que “El trastorno de pánico, con o sin agorafobia, afecta a alrededor del 2-3% de la población en algún momento de la vida. Afecta de dos a tres veces más a las mujeres que a los varones. El promedio de edad de aparición se sitúa entre los 20 y los 30 años.” (Pelissolo, 2012, pp. 1-10). A lo largo de la vida este trastorno puede sufrir periodos de remisión y agravamiento, pudiendo evolucionar incluso por más de 20 años, las principales complicaciones para este trastorno además de la discapacidad funcional y del sufrimiento cotidiano, constituyen episodios depresivos y abuso de sustancias como el alcohol y medicamentos que en primera instancia pueden utilizarse como ansiolíticos y que pueden desencadenarse en dependencias, tanto físicas como psicológicas. (Pelissolo, 2012, pp. 6-10)

#### **1.3.2.3. Trastorno de Angustia y Crisis de Pánico**

El trastorno de angustia es una enfermedad que afecta al doble de mujeres que de varones, la presenta el 2,7% de la población adulta. Este trastorno presenta crisis de pánico repentinas, caracterizadas por la aparición de un miedo intenso acompañado de síntomas físicos como palpitaciones, falta de aire, temblor, sudoración y en ocasiones pérdida de conocimiento. Las crisis de angustia pueden llegar a producir una sensación de irrealidad del medio externo, y un intenso miedo a perder el control. Aunque suelen durar unos 10 minutos que se hacen eternos, algunos síntomas puede durar bastante más tiempo.

Lo más frecuente, sobre todo al inicio, es que quien padece las crisis esté convencido de que está padeciendo un ataque cardíaco, a punto de morir o de volverse locos. Como no es posible predecir el próximo ataque, que puede suceder incluso durmiendo, es muy frecuente tener preocupaciones intensas y estar a la expectativa de la siguiente crisis. (Lara, 2005, pp. 35-38)





**Figura 2.** Crisis de Pánico  
Fuente: (Lara, 2005)

#### 1.3.2.4. Trastorno por estrés Postraumático

Nace como respuesta pausada o atrasada a un suceso estresante o a un escenario de un ambiente excepcionalmente amenazante o desastroso que produciría malestar generalizado en cualquier persona que haya sufrido algo parecido. Se trata de un trastorno discapacitante que surge como respuestas a hechos traumáticos como violaciones, abusos sexuales, torturas, secuestros, catástrofes naturales, accidentes o muertes traumáticas de seres cercanos. Este trastorno se identifica por eventos replicados de volver a presenciar el trauma en forma de reviviscencias o sueños que terminan constituyendo un desgaste emocional. En ciertos casos, pasan años hasta que este trastorno presente sus primeros síntomas, y en pocas ocasiones logra hacerlo por medio de estadios dramáticos y agudos de miedo, pánico o agresividad, desatados por provocaciones que evocan un inesperado recuerdo, una actualización del trauma o de la reacción original frente a él o ambos a la vez. Si las expresiones se dan con una lentitud enorme, las consecuencias pueden ser muy graves como desembocar en una neurosis traumática.

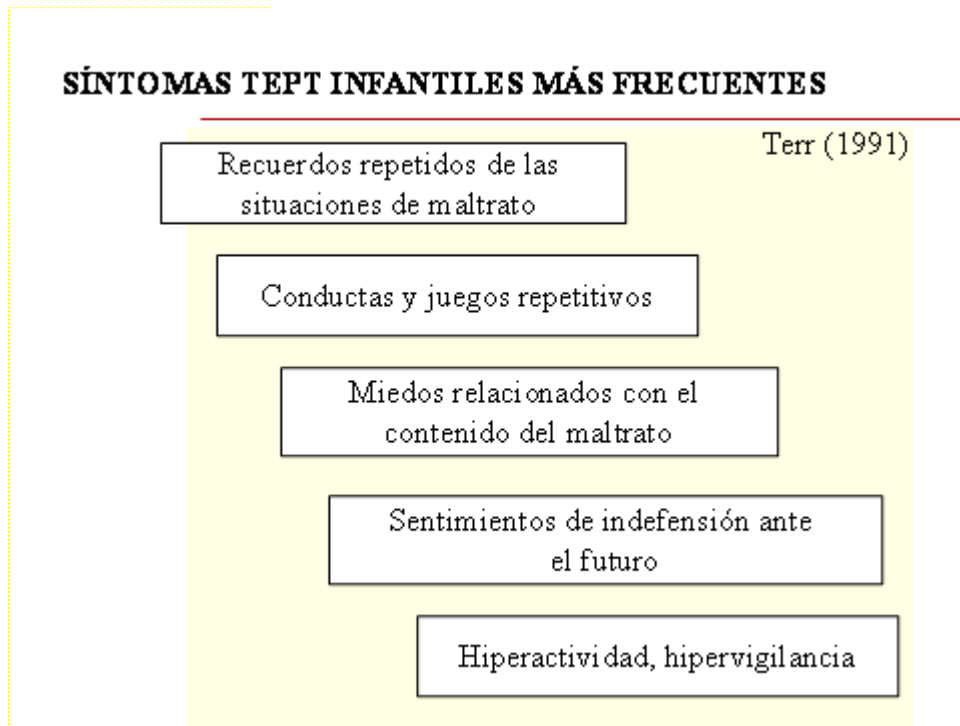
#### SÍNTOMAS

Entre los síntomas de trastorno por estrés postraumático, se pueden indicar:

- Pesadillas o memorias sobre un episodio fuerte que provoca emociones intensas de enojo y miedo, y perturban el diario vivir.
- Evasión de impresiones, personas y recuerdos asociados con el episodio de dolor
- Impresión de irritabilidad e intranquilidad, dificultades para concentrarse y para descansar

- Señales físicas como dolencias de cabeza, estomacales, mareos, dolores de pecho entre otros
- Actuar o sentir como si el trauma reincidiera nuevamente.

Entre los trastornos de estrés postraumático más frecuentes son los que se dan por maltrato infantil como se muestra en la Figura 3. Además del abuso sexual como se observa en la Tabla 2.



**Figura 3.** Síntomas TEPT infantiles  
Fuente: (Terr, 1991)

**Tabla 2.** Prevalencia (%) de TEPT frente a hechos traumáticos por sexo.

<i>Tipo de trauma</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
Violación	65,0	45,9
Abuso sexual	12,2	26,5
Asalto	1,8	21,3
Accidente	6,3	8,8
Desastres naturales	3,7	5,4
Combate	38,8	-
Testigo de muerte o graves lesiones	9,1	2,8
Informarse acerca del hecho traumático	1,4	3,2
Muerte súbita de un ser querido	12,6	16,2

Fuente: (Lara, 2005)

### 1.3.2.5. Fobias

Las fobias frecuentemente fueron deslindadas de un trastorno de ansiedad, es así que durante mucho tiempo fueron ignoradas a pesar de que pueden producir discapacidades significativas. Las fobias pueden ser definidas como una variante de la ansiedad, o el malestar repetitivo, poco lógico y desproporcionado ante estímulos determinados (Schalatter & Gamazo., 2011, pp. 5734-5741). Las fobias pueden clasificarse en tres tipos principales:

#### 1.3.2.5.1. Fobia social

En esta variante de trastorno por Fobia el estímulo consiste de una situación social que el individuo percibe como embarazosa y representan algún tipo de impedimento conductual (fig. 3-1). Los individuos que padecen de fobia social sienten un miedo intenso, crónico y persistente a ser vistas y juzgadas por la sociedad que los frecuenta o a realizar tareas en las cuales no se sienten cómodos o por lo menos no totalmente delante de otras personas (hablar en público, expresarse ante un grupo, opinar, etc.) El *National Comorbidity Study* sitúa a este tipo de fobia como la segunda causa de trastorno mental más frecuente en EE. UU.

Dentro de la fobia social se pueden distinguir dos variantes: fobia social generalizada y fobia social específica. Los estudios epidemiológicos más recientes demuestran que cerca del 7% de la población presentan fobia social (Ferre & Camarillo, 2013, pp. 2747-2754). Otros estudios señalan una prevalencia de vida con un rango entre 7 a 13%, con una prevalencia anual de 2.3%. Datos importantes acerca de la comorbilidad de la fobia social indican una relación de hasta un 80% con los pacientes que padecen esta condición (Schalatter & Gamazo., 2011, pp. 5734-5741).



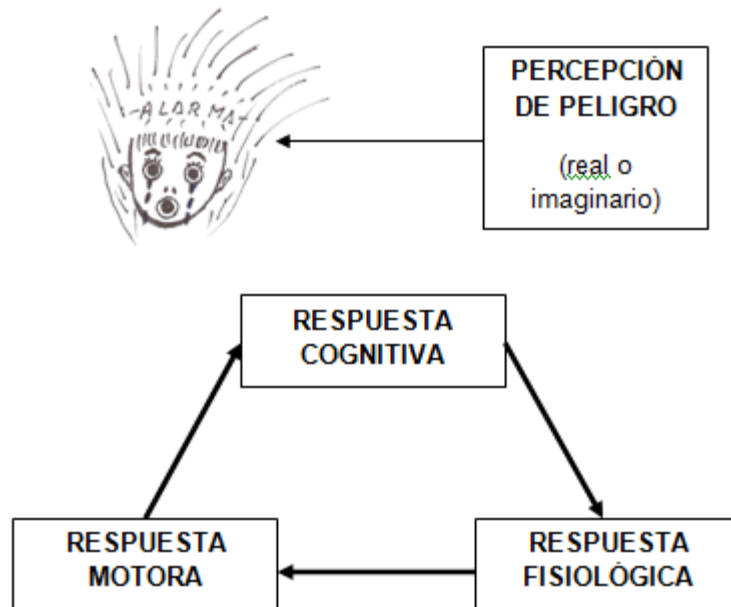
**Figura 4.** Síntomas de la Fobia social.

Fuente: (Schalatter & Gamazo., 2011)

### 1.3.2.5.2. Fobia Específica

El individuo con fobia específica anticipa el daño, como el ser mordido por un perro, o el pánico a perder el control cuando se encuentre en una situación determinada, o temer desmayarse al cerrarse una puerta.

La fobia a los animales habitualmente son miedos monosintomáticos que comienza en la niñez antes de los ocho años de edad. Los pacientes con estas fobias se condicionan en forma diferente a como lo hacen los fóbicos adultos. (Schalatter & Gamazo., 2011, pp. 5734-5741).



**Figura 5.** Modelo conceptual de la Fobia social.  
Fuente: (Schalatter & Gamazo., 2011)

### 1.3.2.5.3. Agorafobia

La agorafobia se define como el miedo irracional y desmedido a condiciones en las que un individuo teme acusar una crisis de pánico, perder el control o morir, a la misma vez que se denota cierta dificultad para escapar de esta situación. Freud años atrás relacionó la agorafobia con las crisis de pánico, suscitando una controversia aún sin resolución; como se mencionó antes la DSM IV-Tr a diferencia de la CIE 10 distingue entre trastorno de pánico (TP) con y sin agorafobia, pero no lo consideran así otros autores. (Schalatter & Gamazo., 2011, pp. 5734-5741).

### 1.3.3. Fisiología de la Ansiedad

El Sistema Nervioso consta de dos elementos principales, el Sistema Nervioso Central que está conformado por cerebro y médula espinal y el Sistema Nervioso Periférico que lo conforman

todas las fibras nerviosas que se envían desde los nervios craneales y de la médula espinal al resto del cuerpo incluyendo los órganos. El Sistema Nervioso Periférico está formado de dos sistemas que son: El Sistema Nervioso Somático que está bajo el control voluntario, ejemplo: pestañar, abrir y cerrar las manos, etc., y el Sistema Nervioso Autónomo que es un sistema involuntario que se encarga de regular funciones importantes como la digestión, respiración, circulación sanguínea y metabolismo. (Flórez, 2014, pp. 543-565)

### **1.3.3.1** *Sistema Nervioso Central*

La psicofarmacología actual se basa en la neurotransmisión química. Para comprender los trastornos del Sistema Nervioso Central (SCN) y el trabajo de los fármacos que buscan mejorar esos trastornos, es necesario hacer un estudio de la fisiología de SNC y los principios de la neurotransmisión. (Flórez, 2014, pp. 543-565)

El cerebro tiene más de 1011 neuronas, pero su tamaño no depende de este número, sino su crecimiento. Por el aumento en el número de axones y dendritas, el cerebro alcanza un tamaño cuatro veces mayor en el adulto en comparación al recién nacido.

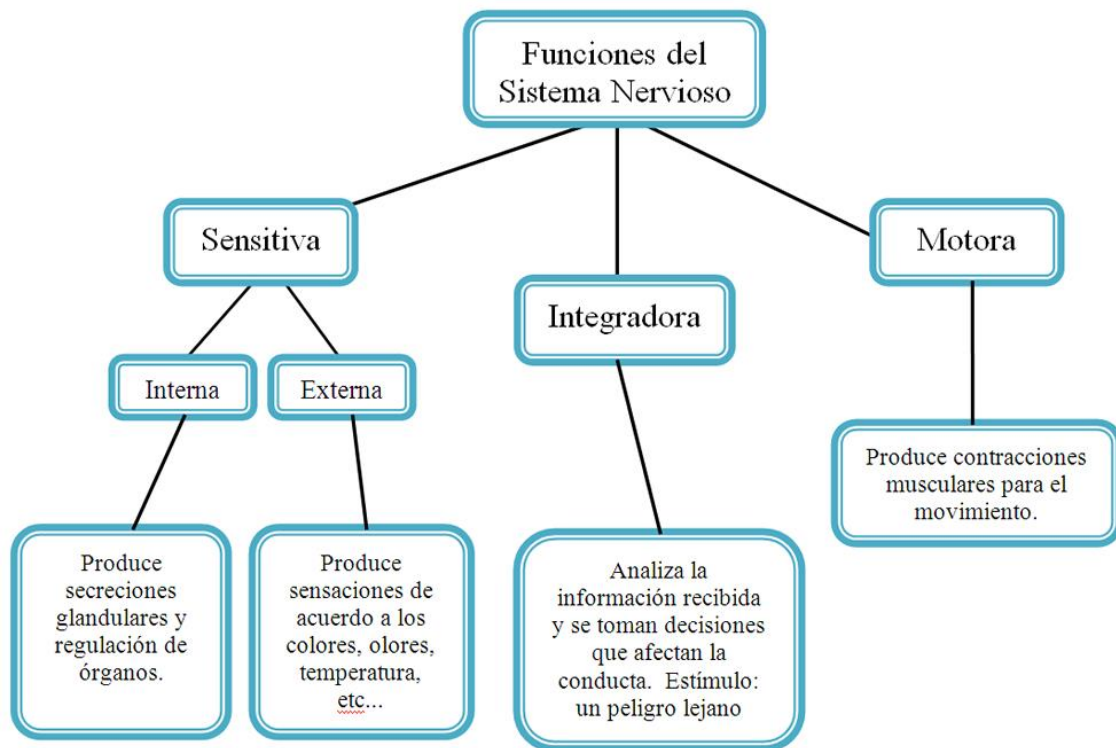
El cerebro termina su capacidad de desarrollo cuando crea asociaciones entre las aéreas cerebrales, según la necesidad de adaptación.

El SNC está formado por una cadena de neuronas, que se unen por axones. Los impulsos nerviosos que se envían y reciben no van directamente de unas neuronas a otras, sino lo hacen atravesando un neurotransmisor que lanza la neurona presináptica y que se une al receptor de la neurona postsináptica. Después el impulso eléctrico se transforma en señal química en la sinapsis, y otra vez se convierte en impulso eléctrico que libera respuestas bioquímicas en la segunda neurona. (Flórez, 2014, pp. 543-565)

Las enzimas y los receptores, son moléculas de proteínas que se forman en el núcleo de la neurona y son trasladadas hasta la parte terminal del axón. Las enzimas poseen diferentes funciones como la producción y destrucción de neurotransmisores. Por otro lado los receptores son encargados de detener y reaccionar con los neurotransmisores de la sinapsis.

Por lo tanto, la neurotransmisión se trata de: el neurotransmisor se almacena en vesículas en la neurona presináptica. Al tener un impulso eléctrico el neurotransmisor se lanza, traspasando la sinapsis, buscando y adhiriéndose en la célula diana del receptor selectivo que se encuentra en la neurona postsináptica. Esto genera un nuevo impulso eléctrico y en sus correspondientes respuestas bioquímicas.

De esta manera el cerebro realiza sus funciones, por intermedio de descargas eléctricas de las neuronas cerebrales y la síntesis de diferentes sustancias por el proceso de neurotransmisión. Los padecimientos mentales afectan las fases de la neurotransmisión, y los fármacos que ejercen su función sobre el SNC, incluidos la cafeína, alcohol, drogas de abuso y nicotina, lo realizan sobre los diferentes componentes del proceso. (Flórez, 2014, pp. 543-565)



**Figura 6.** Mapa Conceptual de las Funciones del Sistema Nervioso Central

Fuente: (Flórez, 2014)

Elaborado por: (Romero, 2015)

Los elementos importantes de la neurotransmisión son los neurotransmisores, los receptores y las enzimas:

1. La función de los neurotransmisores es salir rápidamente hacia el axón de la neurona presináptica, quiere impactar en la zona diana del receptor específico. Actúa como un sistema de llave cerradura, para obtenerla transmisión del impulso eléctrico.
2. En la actualidad es importante la interacción entre el punto de unión del neurotransmisor y los receptores, ya que así la información es codificada y decodificada.

Cuando hay mayor actividad por exceso de neurotransmisor, se disminuye la producción de receptor, de esta forma en los terminales se produce una neurotransmisión mucho menor; a esto se denomina regulación a la baja.

Pero cuando la actividad es insuficiente, por falta de neurotransmisores, aumenta la sensibilidad de la sinapsis aumentando la síntesis de receptor, incrementándose la neurotransmisión. A esto se denomina regulación al azar.

La función de las enzimas es convertir el precursor del neurotransmisor en la molécula de neurotransmisión activa y una vez que ha actuado en el receptor se une a él para destruirlo. (Sánchez & Román, 2004, pp. 223-240)

### **1.3.3.2 *Neurotransmisores en la respuesta de la ansiedad***

Los neurotransmisores son productos de síntesis de la neurona que al ser liberados ejercen su acción específica sobre el receptor específico. Los receptores específicos se encuentran localizados en la membrana neuronal y pueden ubicarse tanto en otra neurona como en la propia neurona que los sintetiza.

Por otra parte, tendríamos que señalar que son varios los circuitos sinápticos implicados, que incluyen los Sistemas de Noradrenalina, Serotonina, Dopamina y Ácido Gamma Amino Butírico (GABA) fundamentalmente, aunque existen otros neurotransmisores implicados directa o indirectamente en la manifestación de ansiedad. (Flórez, 2014, pp. 543-565).

#### **a) Noradrenalina**

Es un neurotransmisor que se secreta fundamentalmente en el locus ceruleus. La Noradrenalina o Norepinefrina es una catecolamina cuyo precursor es la Tirosina que por acción de la enzima Tirosina-Hidroxilasa produce Dopa, la cual, por acción de la enzima Dopa-descarboxilasa, produce otro neurotransmisor que es la Dopamina, esta última origina la Noradrenalina por medio de la dopamina- $\beta$ -hidroxilasa en las vesículas presinápticas. Participa en el control sueño - vigilia, en la disminución de la agresividad, la buena memoria y aprendizaje, además regula el humor y la conciencia, aumentando el estado de alerta. Se dan niveles alterados de noradrenalina en la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, manía, depresión y ansiedad.

#### **b) Serotonina**

Químicamente se trata de la indolalquilaminina 5-hidroxitriptamina (5HT), que en la década de los cuarenta se aisló por primera vez. Es una sustancia que ya se conocía por su efecto tonificador de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos. Al ser aislada del suero (Serum) se unieron ambos conceptos para darle el nombre con la cual la conocemos: (Flórez, 2014, pp. 543-565).

#### **Serotonina.**

Participa en el control del sueño y vigilia, en la exaltación del ánimo, contribuye a la disminución de la sensibilidad al dolor, a la regulación del apetito y del estado afectivo.

Este neurotransmisor se sintetiza a partir del aminoácido esencial triptófano la hidroxilasa capta un radical -OH y se produce el 5-hidroxitriptófano, al descarboxilarse por medio de la enzima dopadescarboxilasa, se convierte en Serotonina. Este neurotransmisor se sintetiza en la neurona, tanto en el núcleo como en las terminaciones.

La biodegradación de la Serotonina se produce tanto intracelularmente como en la hendidura sináptica, por medio de la enzima Mono Amino Oxidasa (MAO), dando origen a su metabolito principal, el ácido 5-hidroxi-indolacético.

Participa en el control del sueño y vigilia, en la exaltación del ánimo, contribuye a la disminución de la sensibilidad al dolor, a la regulación del apetito y del estado afectivo.

Muchas de las áreas inervadas por vía serotoninérgica, forman parte del Sistema Límbico, lo que lleva a la serotonina a verse implicada en la expresión de las emociones.

La Serotonina participa en el control hipotalámico sobre las secreciones de la hipófisis, entre otras, la adenocorticotropina (ACTH) que en situaciones de ansiedad se encuentra incrementada y estimula la corteza adrenal para producir cortisol.

La serotonina tiene un efecto modulador general, inhibe por acción directa o por estimulación del GABA. Se encuentra relacionada con la regulación del ánimo, del sueño, con la actividad sexual, el apetito, los ritmos circadianos, las funciones neuroendocrinas, la temperatura, el dolor, la actividad motora y las funciones cognitivas.

Se ha relacionado la Serotonina con los trastornos de ansiedad por actividad ansiogénica, el insomnio, la hipertermia, las náuseas, hipernoradrenergía y aumento del Cortisol plasmático. (Flórez, 2014, pp. 543-565).



**Figura 7.** Síntesis de la Serotonina

Fuente: (Sánchez y Román, 2004)



### c) **Ácido Gamma Amino Butírico (GABA)**

La mayoría de las neuronas cerebrales utilizan GABA al igual que Glutamato como neurotransmisor, el mismo está distribuido en todo el cerebro, aunque la mayor proporción se encuentra en el Cerebelo.

Pertenece al grupo de Aminoácidos (AA) neurotransmisores junto al ya nombrado Ácido Glutámico y también el Ácido Aspártico y la Histamina. Se sintetiza en diferentes sitios del Encéfalo, sobretodo en interneuronas inhibitorias. Las vías gabaérgicas tienen fundamentalmente un efecto de disminución de las respuestas al miedo y también en la capacidad de aprendizaje, debido principalmente a los receptores GABA presentes en la amígdala y en el hipocampo.

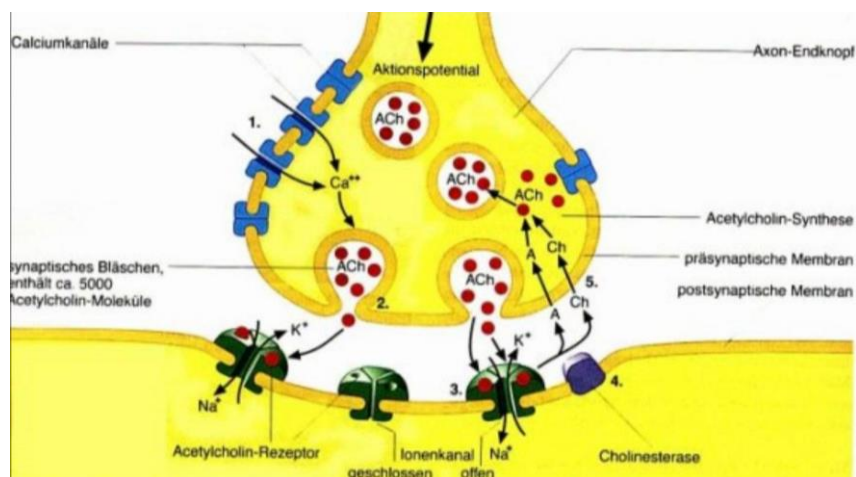
Se han descrito tres (3) tipos fundamentales de receptores GABA: los inotrópicos GABA-A y los metabotrópicos, GABA-B Y GABA-C. Los GABA-A abren los canales de cloro y por ello son inhibidores del impulso nervioso. (Sánchez & Román, 2004, pp. 223-240)

Este es el receptor que situado en la membrana plasmática del terminal post-sináptico está relacionado con los receptores benzodiazepínicos (BZD). Los receptores GABA-B y GABA-C, no tienen relación con los receptores benzodiazepínicos.

### d) **Acetilcolina**

Es otro neurotransmisor extremadamente importante y del que se hace indispensable hacer mención. Se sintetiza a partir de la unión de Colina con Ácido Acético facilitada por la enzima Acetil-Coenzima A (Acetil-Co A).

La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor específico a nivel ganglionar en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y en las sinapsis del Sistema Nervioso Somático (SNS). La acción de la ACh se manifiesta de forma generalizada y su alteración puede observarse en síntomas como trastornos de la atención y memoria, confusión y/o desorientación. (Sánchez & Román, 2004, pp. 223-240)



**Figura 8.** Síntesis de la Acetilcolina

Fuente: (Sánchez y Román, 2004)

### **e) Somatostatina**

Ejerce un importante papel sobre el comportamiento, reduce la actividad motora y puede actuar como inhibidor de la frecuencia de descarga neuronal en distintas áreas cerebrales.

Nombraremos dos sustancias también muy importantes por su relación en la aparición y/o regulación de la respuesta de ansiedad como son:

### **f) Neuropeptido Y**

Se ha encontrado el neuropeptido Y en el SNC, tiene intervención en la actividad endocrina al nivel hipotalámico e hipofisiario. Se han descrito varios subtipos de receptores para este péptido Y1, Y2 y Y3, siendo el Y1 el que pareciera estar implicado en actividades de control de la ansiedad. (Sánchez & Román, 2004, pp. 223-240)

### **g) Colesístoquinina (CCK)**

Es también un neuropeptido que puede inducir ataques de pánico en individuos predispuestos. Como su nombre sugiere, pertenece al grupo de las quininas. Se sintetiza a partir de un péptido que en varios pasos produce diferentes tipos de CCK, tales como CCK-SU, CCK-39 y CCK-8 siendo esta última la forma como fundamentalmente se encuentra en el SNC. La CCK parece relacionada en la manifestación de emociones y se involucra en la liberación de prolactina, la hormona del crecimiento (GH) y la adenocorticotropina (ACTH). Se han descrito dos subtipos principales para la CCK, la CCKA y la CCKB. La estimulación de ambas genera estado de ansiedad y su bloqueo tiene efectos ansiolíticos, efecto que parece estar relacionado con la alta presencia de CCK al nivel de la amígdala.

También se ha demostrado que en situaciones de ansiedad o temor los valores de CCK se encuentran elevados en la amígdala. (Sánchez & Román, 2004, pp. 223-240)

## **1.3.4. Tratamiento de la ansiedad**

Los trastornos de ansiedad abarcan tratamientos afectivos en la mayoría de los sucesos, que ayudan a normalizar la calidad de vida del paciente de manera satisfactoria. Lo más usual es la combinación de una terapia farmacológica enfocada en los síntomas principales, en conjunto con un tratamiento psicoterapéutico enfocado hacia los pensamientos y conductas responsables del origen de la ansiedad, así como de su mantenimiento.

### **1.3.4.1. Alternativas terapéuticas**

#### **1.3.4.1.1. Medicina Herbolaria**

Las plantas medicinales son muy importantes para mejorar la salud del ser humano. Durante muchos años atrás, el hombre hizo uso de estas para el tratamiento de las enfermedades. Actualmente la ciencia busca transformar el conocimiento tradicional en científico, las prácticas y hábitos en terapias comprobadas y los remedios en productos farmacéuticos.

Alrededor del 80 % de la población mundial especialmente los países en desarrollo usan la medicina proveniente de plantas para las necesidades primarias de salud. Algunos países como China, Cuba, Tailandia oficialmente tienen en sus programas de salud el uso de la medicina tradicional herbolaria. En los últimos años las drogas secas y los extractos han alcanzado una mayor presencia en la Medicina Occidental, esto se ha dado por que se ha descubierto algunos efectos adversos en fármacos sintéticos, a un mayor conocimiento farmacológico de drogas vegetales, desarrollo de métodos que hacen mucho más fácil el control de calidad y sobre todo el desarrollo de formas de preparación y administración de los medicamentos naturales. (Lock, 2004, pp. 15-27)

#### **1.3.4.1.2. Terapia psicológica**

La psicoterapia o terapia psicológica es una terapia basada en la comunicación entre el terapeuta (psicólogo o médico) y el paciente, representando generalmente la alternativa de preferencia en atención primaria, La forma simple usualmente denominada terapia de «apoyo» la cual no consiste sino en una actitud de escucha por parte del terapeuta, en la cual se manifiesta una empatía hacia las ideas y sentimientos del paciente, permitiéndole expresar sus emociones y criterios, gracias a esto el paciente puede sentirse aliviado y reconfortado fortaleciendo su autonomía para solucionar la problemática de la ansiedad (Ferre & Camarillo, 2013, pp. 2749-2752).

#### **1.3.5. Fitoterapia**

Básicamente consiste en el uso de las plantas con fines curativos, constituyendo una de las terapias más antiguas que existen, aunque muchos intenten desprestigiarla. Pero por ejemplo para poder tener en cuenta la propia eficacia de la fitoterapia, se deben recordar que, a día de hoy, muchos de los fármacos que existen son derivados de plantas medicinales.

Simplemente por este hecho no hay que menospreciar el valor medicinal de las plantas, aunque tampoco podemos pensar que por tratarse de terapias o remedios naturales, carecen de cierta toxicidad, en especial porque contienen principios activos que pueden provocar efectos indeseables si no son usadas de forma correcta.

Muchos de los preparados a base de hierbas o plantas medicinales en sí pueden llegar a resultar una buena solución para pequeños problemas de salud. Si no se tienen unos conocimientos adecuados, es informarse lo mayor posible de las propiedades, beneficios y virtudes de aquella planta que vayamos a utilizar, pero teniendo siempre en cuenta las dosis correctas para que sólo obtengamos de las mismas las propiedades que deseamos. (OMS, 2011)

### 1.3.6. *Passiflora edulis* (Maracuyá)



**Figura 9.** *Passiflora edulis*.

Fuente: (Freckmann, 2012)

#### 1.3.6.1. División Taxonómica

**Tabla 3.** Clasificación taxonómica de la *Passiflora edulis*

TAXONOMIA	
<b>Reino</b>	Plantae
<b>División</b>	Magnoliophyta
<b>Clase</b>	Magnoliopsida
<b>Orden</b>	Violales
<b>Familia</b>	Passifloraceae
<b>Genero</b>	<i>Passiflora</i>
<b>Especie</b>	<i>Passiflora edulis</i>

Fuente: (Freckmann, 2012)

Elaborado por: (Romero, 2015)

#### 1.3.6.2. Origen y Distribución

Es nativa de las regiones cálidas de Centroamérica y Sudamérica como Paraguay. Se cultiva comercialmente en la mayoría de las áreas tropicales y subtropicales del globo, entre otros

países: Colombia, República, México, Bolivia, Brasil, Ecuador, Perú, Venezuela, Honduras, Costa Rica, Nicaragua, Panamá, El Salvador, partes del Caribe. (Freckmann, 2012, pp. 35-37)

### 1.3.6.3. *Propiedades Terapéuticas*

La pulpa, el zumo, las flores y la infusión de las hojas del maracuyá tienen un efecto relajante, mucho más pronunciado en el caso de la infusión, que puede utilizarse como sedante ligero o como calmante para dolores musculares o cefaleas; contiene varios alcaloides, entre ellos el harmol y el harmol.

En dosis normales una taza o dos de infusión al día ayuda a conciliar el sueño y puede tener además efectos antiespasmódicos; está recomendada también en caso de espasmos bronquiales o intestinales de origen nervioso, así como para los dolores menstruales. Posee también un ligero efecto vasodilatador, pero no se recomienda su utilización regular para evitar efectos tóxicos.

La flor de determinadas especies tiene efectos ligeramente alucinógenos. (Freckmann, 2012, pp. 35-37)

### 1.3.7. *Passiflora quadrangularis* (Badea)



**Figura 10.** *Passiflora quadrangularis*.

Fuente: (Freckmann, 2012)

#### 1.3.7.1. *División Taxonómica*

**Tabla 4.** Clasificación taxonómica de la *Passiflora quadrangularis*

TAXONOMIA	
<b>Reino</b>	Plantae
<b>División</b>	Angiospermae
<b>Clase</b>	Magnoliopsida
<b>Orden</b>	Violales
<b>Familia</b>	Passifloraceae

<b>Genero</b>	<i>Passiflora</i>
<b>Especie</b>	<i>Passiflora quadrangularis</i>

Fuente: (Freckmann, 2012)

Elaborado por: (Romero, 2015)

### 1.3.7.2. Origen y Distribución

La badea (*Passiflora quadrangularis*) llamada también como pasionaria púrpura es una especie trepadora de la familia *Passifloraceae*. Su habitat se da en las zonas tropicales y subtropicales. Ciertos expertos han situado su zona oriunda en el norte de América del Sur, específicamente en México, Perú, Brasil y las islas del Caribe, en donde existen especies afines; pero aun así debido a la poca información existente no está muy clara la zona en donde se origina

En el litoral ecuatoriano, esta planta es originaria propiamente de la provincia de El Oro, es cultivada especialmente en terrenos comprendidos entre los 0 y los 1000 metros sobre el nivel del mar siendo su zona de cultivo el bosque seco húmedo tropical. Para su adecuado crecimiento requiere temperaturas entre los 20 y los 24 °C, suelo de textura media, de fácil drenaje y permeabilidad, abundante materia orgánica y un pH que oscile entre 5.5 y 6.5. (Freckmann, 2012, pp. 35-37)

### 1.3.7.3. Composición Química

**Tabla 5.** Composición Química de la *Passiflora quadrangularis* (Badea)

	<b>Pulpa</b>	<b>Semillas</b>
<b>Humedad</b>	94.4g	78.4g
<b>Proteína</b>	0.112g	0.299g
<b>Grasa</b>	0.15g	1.29g
<b>Fibra Cruda</b>	0.7g	3.6g
<b>Ceniza</b>	0.41g	0.80g
<b>Calcio</b>	13.8mg	9.2g
<b>Fosforo</b>	17.1mg	39.3mg
<b>Hierro</b>	0.80mg	2.93mg
<b>Caroteno</b>	0.004mg	0.019mg
<b>Tiamina</b>		0.003mg
<b>Rivoflavina</b>	0.033mg	0.120mg
<b>Niacina</b>	0.378mg	15.3mg
<b>Ácido ascórbico</b>	14.3mg	

Fuente: (Freckmann, 2012)

Elaborado por: (Romero, 2015)

### 1.3.7.4. Propiedades Terapéuticas

La planta de *Passiflora quadrangularis* se ha utilizado para la hipertensión en la medicina tradicional. En la medicina popular brasileña, la pulpa de la fruta se utiliza como sedante para aliviar el dolor de cabeza por nerviosismo, el asma, diarrea, disentería, neurastenia e insomnio.

Las semillas contienen un principio cardiotónico, son sedantes, y en grandes dosis, narcótico.

La decocción de las hojas se usa como vermífugo y con el baño tatar aflicciones de la piel. Y como cataplasmas se aplican en los trastornos hepáticos. Se toma té en hojas para la presión arterial alta y la diabetes.

La raíz se utiliza como emética, diurética, vermífuga y narcótica. Se aplica como una cataplasma con propiedad calmante cuando se encuentra en polvo y mezclada con aceite.

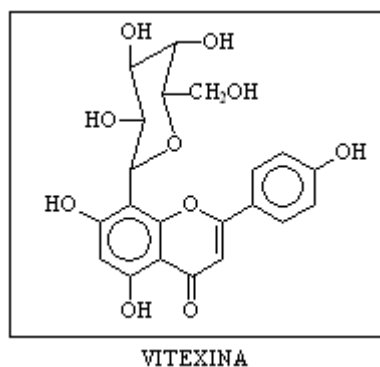
El jugo fermentado se ha utilizado para la limpieza del cuerpo. La planta se utiliza en todo el Caribe como sedante y para los dolores de cabeza. (Freckmann, 2012, pp. 35-37)

#### 1.3.7.5. *Compuestos Terapéuticos*

Varios estudios experimentales realizados en ratones o ratas dan evidencia de las propiedades ansiolíticas, sedante, antioxidantes y antiinflamatorias de los extractos de *Passifloraceae*, propiedades farmacológicas que son característica de la especie *P. quadrangularis*.

Los principales compuestos bioactivos que se describen en la *P. quadrangularis* son los flavonoides C-glicosil (vitexina, isovitexina, orientina, isoorientina y apigenina) y alcaloides b-carbolínicos (harmano, harmina, harmalina, harmol y harmalol). Otro compuesto activo, el monoflavonoide crisina, es posiblemente responsable de los efectos ansiolíticos y anticonvulsivos en ratones. Este flavonoide es un ligando de receptores de benzodiazepina y los receptores de GABA que median procesos bioquímicos en el cuerpo.

Los compuestos posiblemente responsables de la actividad ansiolítica en la familia *Passifloraceae* son los alcaloides b-carbolínicos y el monoflavonoide crisina, según estudios realizados. (Nasirri, 2007, pp. 67-73)



**Figura 11.** Estructura de la Vitexina.

Fuente: (Nasirri, 2007)

#### 1.3.8. Clonazepam

El clonazepam es un fármaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas que actúa sobre el sistema nervioso central, con propiedades ansiolíticas, anticonvulsiones, miorelajantes,

sedantes, hipnóticas y estabilizadoras del estado de ánimo. También tiene un efecto estabilizador del estado de ánimo, pero dado que suele ser adictivo y producir alta tolerancia, al igual que el resto de las benzodiazepinas, generalmente se administra por períodos breves o en casos de urgencia en pacientes que padecen trastorno bipolar. (Agencia Española de Medicamentos, 2011)

### 1.3.8.1. Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas actúan a nivel de las regiones límbicas, talámica e hipotalámica del cerebro produciendo sedación, hipnosis, relajación muscular, actividad anticonvulsivante y coma. Los efectos farmacológicos se deben al efecto del GABA, un neurotransmisor inhibitorio. Al interactuar alostéricamente los receptores benzodiazepínicos con los receptores GABA-érgicos, se potencia el efecto del GABA con la correspondiente inhibición del sistema reticular ascendente. Las benzodiazepinas bloquean además los efectos corticales y límbicos que tienen lugar al estimular las vías reticulares. (Nardi, 2006, pp. 31-42)



**Figura 12.** Mecanismo de acción de las benzodiazepinas.

Fuente: (Nardi, 2006)

### 1.3.8.2. Farmacocinética

Después de una dosis oral, el clonazepam se absorbe rápidamente, distribuyéndose ampliamente por todos los tejidos. Se une a las proteínas del plasma en un 85% aproximadamente. Los efectos farmacológicos del clonazepam se inician a los 20-60 minutos de su administración y duran de 6 a 8 horas en los niños y más de 12 horas en los adultos. La semi-vida de eliminación de este fármaco es de unas 22-33 horas en los niños y entre 19 y 50 horas en los adultos.

El clonazepam se metaboliza extensamente en el hígado, mediante un proceso de reducción del grupo nitro, obteniéndose varios metabolitos inactivos que son eliminados en la orina. (Nardi, 2006, pp. 31-42)



### **1.3.8.3. Contraindicaciones**

El clonazepam no se debe utilizar en pacientes con depresión respiratoria o en casos de shock o coma debido a que este fármaco ocasiona efectos depresores sobre la respiración y sobre el sistema nervioso central. Tampoco se debe utilizar en pacientes con enfermedades obstructivas respiratorias (EPOC) o con apnea del sueño y será administrado con precaución a pacientes que roncan regularmente.

El clonazepam puede producir un aumento de la salivación, lo cual debe ser tenido en cuenta en los pacientes con problemas obstructivos respiratorios o esofágicos

Debido a sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central se debe advertir a los pacientes que el fármaco puede producir somnolencia e incapacidad para llevar a cabo tareas específicas. Sin embargo, estos efectos son menores que los que se observan con otras benzodiazepinas de duración media o larga. (Nardi, 2006, pp. 31-42)

Los pacientes que consuman grandes cantidades de alcohol durante un tratamiento con clonazepam pueden experimentar una depresión respiratoria e incluso coma.

No es aconsejable administrar clonazepam en grandes dosis a pacientes con tendencias suicidas conocidas. En los sujetos con miastenia grave, el clonazepam puede exacerbar su condición, recomendándose precaución si se debe administrar a estos pacientes

### **1.3.8.4. Reacciones Adversas**

La mayor parte de las reacciones adversas asociadas a los tratamientos con clonazepam son debidas a sus efectos sobre el sistema nervioso central, incluyendo jaquecas, somnolencia, ataxia, mareos, confusión, depresión, disartria, síncope, fatiga, temblores y vértigo. Con el tiempo, estos síntomas van atenuándose.

Paradójicamente, puede producirse una estimulación del sistema nervioso central incluyendo hostilidad, pesadillas, excitación, manías, temblores, euforia, alteraciones del sueño, espasticidad muscular, ataques de rabia e hiperreflexia. Estas reacciones son más frecuentes en los enfermos psiquiátricos y en los niños hiperactivos. En estos casos, es recomendable discontinuar el tratamiento con clonazepam. (Karatas,2007,pp.294-301)

Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia, incluyen bradicardia, hipotensión, rash, urticaria, visión borrosa, diplopía, sofocos, constipación, náuseas y vómitos, disminución del lívido, disfunción hepática y dolor abdominal.

Incluso en tratamientos cortos, el clonazepam puede inducir una dependencia fisiológica con el consiguiente síndrome de abstinencia si se retira el fármaco bruscamente. Este síndrome se caracteriza por calambres abdominales, confusión, depresión, alteraciones de la percepción, sudoración, náuseas y vómitos, fotofobia, hipoacusia, taquicardia y temblores. También pueden tener lugar alucinaciones, delirio y comportamiento paranoico. Como en el caso de todas las benzodiazepinas, la retirada del clonazepam debe hacerse gradualmente, disminuyendo lentamente las dosis. (Karatas,2007,pp.294-301)

#### **1.3.8.5. Tratamiento**

##### **Administración oral**

Adultos y adolescentes de > 30 kg: las dosis iniciales son de 1.5 mg/día distribuidos en tres tomas iguales. Esta dosis se pueden aumentar progresivamente con incrementos de 0.5 a 1 mg cada tres días hasta conseguir el control de las convulsiones. Las dosis máximas recomendadas no deben ser superiores a 20 mg/día. En general las dosis medias de mantenimiento oscilan entre 2 y 8 mg/día

Ancianos o pacientes debilitados: estos pacientes requieren unas menores dosis iniciales y un ajuste con incrementos de dosis más pequeños

Niños >10 años (> 30 kg): las dosis iniciales deben ser de 0.01-0.03 mg/kg (sin exceder los 0.05 mg/kg/día) administrados en tres tomas iguales. En el caso de ser necesarias dosis más altas, utilizar incrementos de 0.25 a 0.5 mg/día cada 3 días, hasta llegar a un máximo de 0.1-0.2 mg/kg/día, siempre dividido en tres administraciones. (Karatas,2007,pp.294-301)

#### **1.3.9. Modelos animales para el estudio de la Ansiedad**

Además del aspecto subjetivo o emocional de la ansiedad humana, existen parámetros ya antes mencionados como los efectos conductuales y psicológicos que también se presentan en animales de experimentación. En términos biológicos, el trastorno de ansiedad induce una forma particular de inhibición de la conducta, a causa de nuevos episodios o condiciones ambientales que generan episodios de amenaza y dolor. En los animales en dependencia de la raza y la respuesta a las situaciones de apremio, esta inhibición conductual puede presentarse como inmovilidad, búsqueda de lugares cerrados, o supresión de una respuesta conductual, como presionar una palanca para obtener alimento o soportar una carga eléctrica definida para obtenerlo (Rang & Dale, 2012, pp. 531-539).

La ansiedad ha sido estudiada ampliamente en modelos animales, algunos recurren a respuestas condicionadas, mientras otros modelos se caracterizan por el estudio de respuestas más naturales

de la especie por lo tanto estos modelos son considerados etológicos o de respuestas no condicionadas (tabla 12-1). (Polanco & Vargas-Irwin, 2011, pp. 141-147)

### 1.3.9.1. Modelos de respuesta condicionada

Este tipo de modelos se fundamentan en la capacidad de respuesta ante un estímulo con la respuesta específica a otro estímulo. Comúnmente se presenta un estímulo de tipo aversivo, generalmente una descarga eléctrica sobre el animal quien debe manifestar una respuesta determinada. Estos tipos de modelos permiten al experimentador un control bastante preciso sobre los niveles de conducta basal.

El principal inconveniente de este tipo de modelos resulta de la necesidad casi permanente de entrenamiento de los sujetos de experimentación, también se requiere incluir en el diseño experimental varios grupos control, para descartar efectos no específicos del tratamiento sobre aspecto estrechamente relacionados con el estudio como: memoria, aprendizaje, apetito, percepciones motoras y somáticas. Existen dos variantes principales de este tipo d modelos:

**Tabla 6.** Modelo de respuesta condicionada

<b>REPUESTA CONDICIONADA</b>
• Respuesta emocional condicionada
• Supresión condicionada
• Evitación pasiva/activa
• Prueba de cuatro platos
• Test de conflicto de Geller-Seifter y el de Vogel
• Condicionamiento de vocalizaciones ultrasónicas
• Estimulación eléctrica cerebral
• Efecto del reforzamiento parcial sobre la extinción
• Potenciación de la respuesta de sobre salto

**Fuente:** (Polanco & Vargas-Irwin, 2011)

**Elaborado por:** (Romero,2015)

- Modelos basados en el condicionamiento pavloviano o asociativo (comprende la supresión condicionada de presionar palanca y la denominada respuesta emocional condicionada (REC))

- Modelos basados en el condicionamiento instrumental o de operación, el cual implica un conflicto de aproximación-evitación, a este tipo se los denomina modelos de «**conflicto**».

El procedimiento clásico consiste en proporcionar una leve corriente eléctrica al animal a través de una base con rejillas metálicas en una caja de acondicionamiento. Este choque eléctrico o estímulo incondicionado (EI), comúnmente suele estar emparejado con un estímulo condicionado (EC), el cual puede ser el microambiente de la caja en la que se encuentre el animal, también pueden constituir otros (EC), estímulos auditivos o la luz. La presentación conjunta del EC-EI, resultará generalmente en que el EC elicit una respuesta condicionada (RC) en ausencia del estímulo incondicionado. La respuesta condicionada comúnmente estudiada es la inmovilización, que se define como la escasez de movimiento, excepto lo necesario para respirar; es así que la inmovilización es directamente proporcional al número de choques eléctricos que recibe el animal. Otras variables pueden influir en la inmovilización como lo es la cantidad de cambios entre los estímulos EC y EI y la sesión de observación, intervalos entre ensayos, la inhibición latente, número de ensayos condicionados, aumento de la intensidad de choque, tiempo entre intervalo entre ensayos, entre otras variables que puedan influir en el desarrollo del medio condicionado (Polanco & Vargas-Irwin, 2011, pp. 141-147).

### 1.3.9.2. Modelos de respuesta no condicionada

Este tipo de modelos se fundamentan en el estudio de la ansiedad valorando la respuesta fisiológica o conductual ante estímulos estresantes o nuevos para el animal. Con frecuencia se valora el miedo como respuesta ante situaciones novedosas, en donde el sujeto experimental es expuesto a espacios altos, abiertos o con luces brillantes. En este tipo de modelos el acceso a agua y alimento *ad libitum* es fundamental, no hay restricción de la corriente eléctrica en el transcurso del estudio y no se requiere de períodos extensos de entrenamiento. (Polanco & Vargas-Irwin, 2011, pp. 141-147) (Cruz-Morales, et.al, 2003, pp. 93-105)

Los modelos representativos de los estudios de respuesta no condicionada son:

- ✓ Laberinto Elevado en Cruz o Elevated Plus-Maze (EPM siglas en inglés)
- ✓ Campo Abierto u Open Field Test (OF siglas en inglés)
- ✓ Cuarto Claro y Oscuro
- ✓ Actividad Miorelajante

Un ratón que es colocado conscientemente en un lugar de estudio que resulta ser nuevo para él, generalmente su respuesta es permanecer inmóvil pero alerta (supresión conductual) durante un tiempo determinado, el cual es una respuesta a la «ansiedad» mostrada por el animal producida por el entorno ajeno a su habitud habitual; el tiempo de inmovilidad suele disminuir con el tiempo de manera normal, por un proceso de adaptabilidad. El reflejo natural de inmovilidad puede ser reducido con la administración de ansiolíticos. (Rang & Dale, 2012, pp. 531-539) (Polanco & Vargas-Irwin, 2011, pp. 141-147).

El laberinto en cruz-elevado es un modelo clásico ampliamente utilizado; dos brazos de la cruz elevada están abiertos y los otros dos se encuentran cerrados. Normalmente los animales de experimentación pasan más tiempo en las ramas cerradas que en las ramas abiertas (por miedo a caerse, inseguridad, o simplemente por miedo a quienes lo manipulan). La administración de fármacos con efecto ansiolítico incrementa el tiempo de permanencia de los animales de experimentación en los brazos abiertos y también el número de entradas en cualquiera de los brazos abiertos, pero sin incremento de la actividad motora (Rang & Dale, 2012, pp. 531-539).

El número de entradas en los brazos (generalmente se evalúa los brazos abiertos), se encuentra expresado en porcentaje o proporción de entradas en los brazos, el tiempo dedicado a los brazos, esta expresado en porcentaje o relación de tiempo en el brazo total (Polanco & Vargas-Irwin, 2011, pp. 141-147).

La menor frecuencia de entrada en los brazos abiertos es determinante de ansiedad, de manera que se considera que existe un mayor nivel de ansiedad cuando el sujeto experimental permanece más tiempo en los brazos cerrados (brazos más protegidos), con menor exploración en los brazos abiertos (potencialmente amenazadores) (Polanco & Vargas-Irwin, 2011, pp. 141-147).

Con el uso de nuevas tecnologías se han implementado monitorizaciones por videocámara y sistemas técnicos, mediante las cuales se han podido evaluar otras conductas como:

- Estiramiento del cuerpo
- Sumersión de la cabeza
- Estiramiento con soporte a la pared y
- retornar al brazo cerrado

También, se han incluido, las distribuciones espaciales de ciertas posturas o actos (como en sumergir la cabeza en relación a la estancia en el tipo de brazo, “protegido” o “no protegido”)

La modalidad de Campo abierto es una prueba elaborada por Hall (1934) que busca evaluar la respuesta de los sujetos ante un acontecimiento estresante. La emocionalidad en animales de experimentación es valorada mediante la frecuencia de la defecación y la orina al igual que la

actividad conductual en el campo, en un área circular debidamente iluminada de aproximadamente de 1.2m de diámetro, la cual se encuentra cerrada por un muro de 0.45 m de altura. La prueba consiste en la valoración de parámetros conductuales que se producen en respuesta al colocar un sujeto en un espacio abierto y completamente nuevo, en donde escapar no es posible. El animal es observado durante 2 a 20 minutos después de ser colocado en el centro o junto a las paredes del aparato, haciendo de esta modalidad una prueba fácil, sencilla y rápida de medir, igualmente los comportamientos a evaluar son fáciles de identificar y determinar (Polanco & Vargas-Irwin, 2011, pp. 141-147).

El comportamiento de ansiedad mostrado está determinado por dos aspectos fundamentales:

- La prueba individual (el animal es separado de un grupo social-propio) y
- la agorafobia (el campo es muy grande en relación al medio ambiente natural), se genera miedo a espacios abiertos en los que se ven obligados a estar.

Es importante destacar que el comportamiento de los roedores en el campo abierto depende primordialmente de los factores sensoriales táctiles. También hay que destacar que la exploración puede variar ante algunos factores como:

- Privación de alimento o agua
- Estado de la iluminación
- Olores fuertes
- Ruido, entre otros.

El principal inconveniente así como una gran preocupación constituye la falta de estandarización de los modelos no condicionados, en especial para las herramientas EPM y OF, debido a que los diferentes laboratorios, bioterios y demás relacionados usan formas y tamaños variados, de los modelos experimentales, es decir son adaptaciones del original, que presentan variaciones en la iluminación (zonas claras, opacas; con o sin iluminación), también pueden presentar una tapa en la parte superior, mientras en otros es abierto; también se puede dar la presencia de objetos en el campo y pueden variar los materiales con los que se fabrica el instrumento (aún no se sabe cómo puede influir el material en el estudio). (Polanco & Vargas-Irwin, 2011, pp. 141-147).

**Tabla 7.** Modelo de respuesta no condicionada

<b>REPUESTA NO CONDICIONADA</b>
• Campo abierto
• Tabla de Agujeros
• Cuarto claro y oscuro
• Laberinto elevado en cruz
• Interacción social
• Supresión de la ingesta reducida por la novedad

• Contraste negativo
• Conducta defensiva de enterramiento
• Holeboard

**Fuente:** (Polanco & Vargas-Irwin, 2011)

**Elaborado por:** (Romero, 2015)

### 1.3.10. *Mus musculus* (Ratón de experimentación)

Los animales de laboratorio son modelos experimentales que poseen las cualidad es precisa para poder investigar las enfermedades que afectan al ser humano, las ratas y ratones están entre los que cumplen con esos requerimientos, son de fácil manejo y tienen las características apropiadas.

El animal de laboratorio es un ser vivo y debe ser tratado como tal, sabiendo que tiene necesidades, siente dolor, es por esto que es compromiso del investigador, asegurar su bienestar y confort mientras este con vida. (Cruz-Morales, et.al, 2003, pp. 93-105)

#### 1.3.10.1. Taxonomía

**Tabla 8.** Taxonomía *Mus musculus*

TAXONOMIA	
<b>Clase</b>	<i>Mamalia</i>
<b>Orden</b>	<i>Rodentia</i>
<b>Familia</b>	<i>Muridae</i>
<b>Genero</b>	<i>Mus</i>
<b>Especie</b>	<i>musculus</i>

**Fuente:** (Cruz-Morales, 2003)

**Elaborado por:** (Romero, 2015)

#### 1.3.10.2. Características generales del ratón

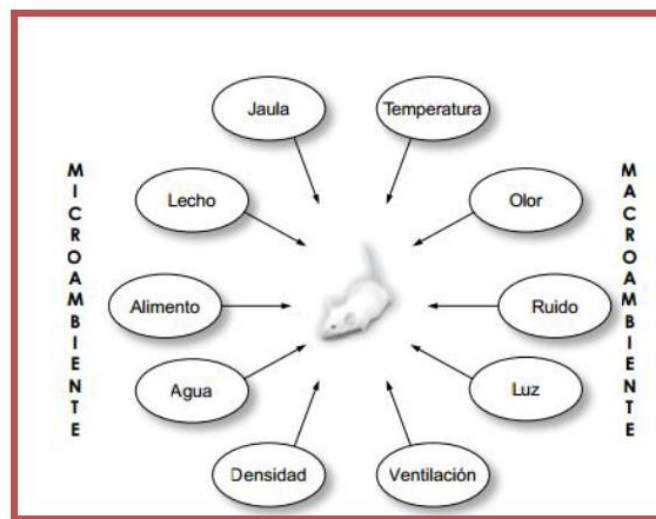
Los ratones adultos pesan entre 12 y 40 g, miden entre 15 y 19 centímetros, incluida la cola. Los ratones de laboratorio y los utilizados como mascotas son de color blanco en su gran mayoría. No presentan pelo en la zona de la cola y las orejas.

Tienen largos bigotes, sensibles al tacto y proveen información sobre el medio. Su vista es muy débil, es por eso que identifica los objetos solo de cerca. El olfato es muy desarrollado, ayuda a que encuentre los alimentos y al resto de ratones. El oído también es bien desarrollado, escuchan incluso los sonidos de 100 kHz (80 kHz más que las personas). (Cruz-Morales, et.al, 2003, pp. 93-105)

### 1.3.10.3. *Microambiente y Macroambiente*

El microambiente, es el ambiente físico que rodea al ratón, se encuentra limitado por el contorno de la jaula, cama, alimento y agua de bebida; ayudan a la salud de los animales, impidiendo cualquier tipo de estrés, Cada animal debe tener su propio espacio que le permitirá moverse libremente y adaptarse fácilmente proporcionándole las mínimas condiciones de higiene y de protección contra insectos, roedores y otras plagas. (Cruz-Morales, et.al, 2003, pp. 93-105)

El macroambiente es la sala de alojamiento del animal en su ámbito general. La alteración de los factores del macroambiente puede producir cambios en el modelo animal y la modificación del tipo de respuesta, y aumento de la variabilidad de los resultados o dentro de los laboratorios de experimentación



**Figura 13.** Macro y microambiente del ratón.

Fuente: (Cruz-Morales, 2003)



## CAPITULO II

### 2. MARCO METODOLÓGICO

El protocolo que se manejó en el estudio investigativo se encuentra ilustrado en la Figura 14, en el cual se explica a grandes rasgos los procesos de la elaboración de los diferentes extractos, la realización de la actividad ansiolítica y la toxicidad de los extractos mediante el uso de *Artémia salina*

#### 2.1. Lugar de investigación

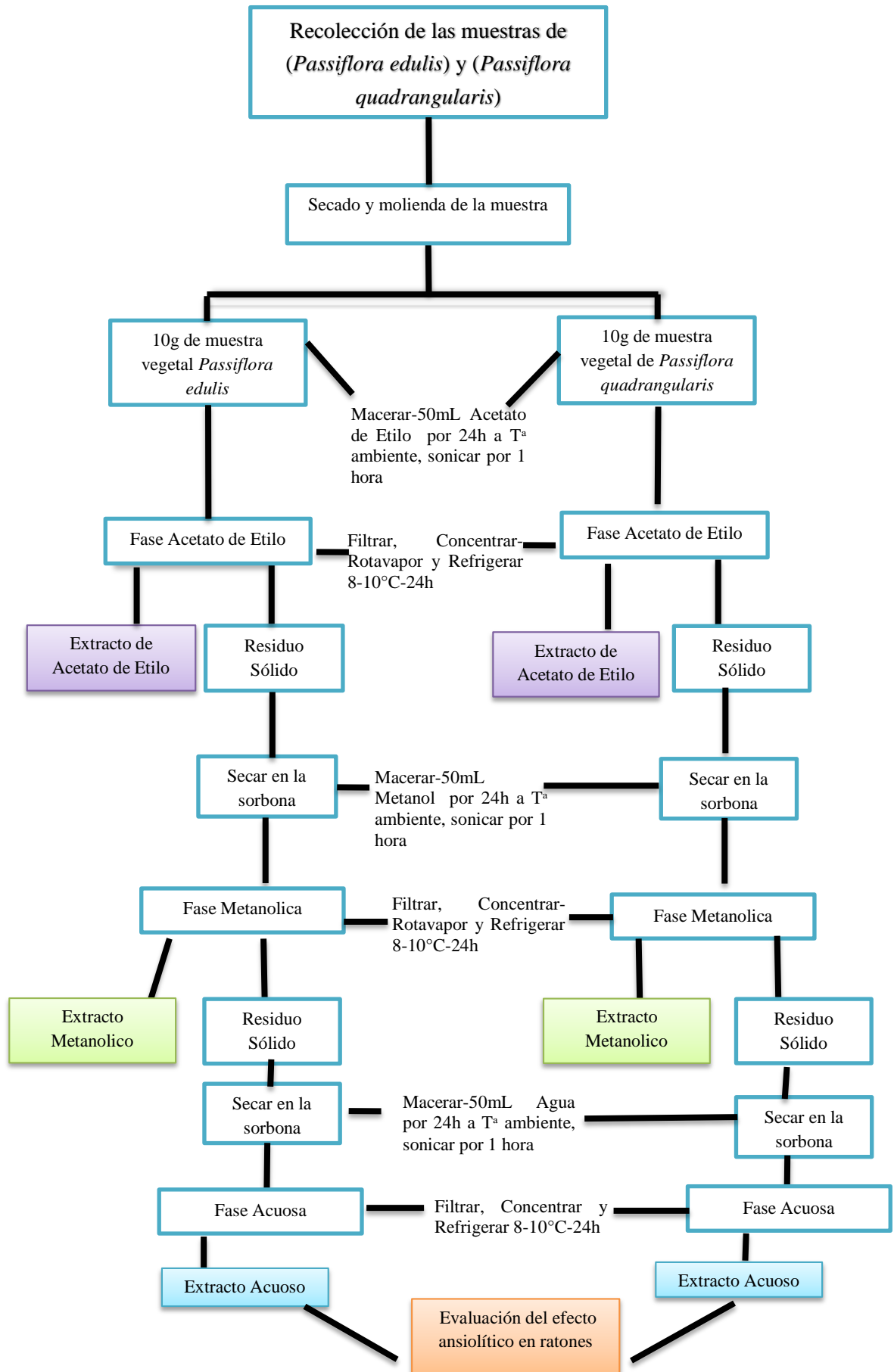
El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en el Bioterio y en el Laboratorio de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.

#### 2.2. Recolección del Material vegetal

El material vegetal fue recogido en la provincia de Chimborazo en el sector de Cumanda en las siguientes coordenadas GPS: Latitud: -2.1961026226442506, Longitud: -79.10575310582082, Altitud: 400 msnm.

#### 2.3. Identificación botánica

Las muestras de la planta tanto de *Passiflora edulis* como de *Passiflora quadrangularis* fueron identificadas como parte del proyecto de investigación de GIPRONAF por lo cual esta parte no se abarco en mi investigación.



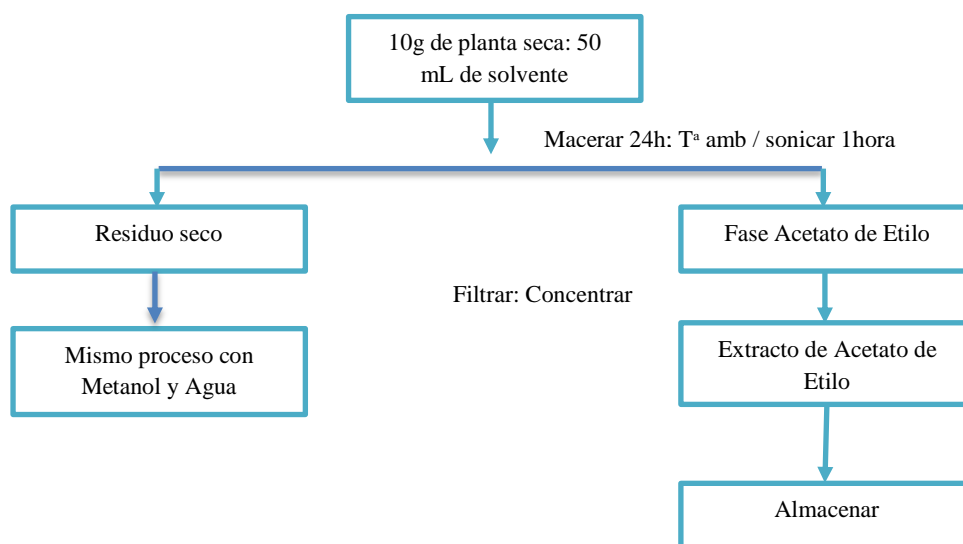
**Figura 14.** Metodología experimental para la investigación del proyecto de titulación.  
 Elaborado por: (Romero, 2016)

## 2.4. Secado y molienda

La planta fresca (hojas y flores) fue secada al ambiente en un lugar oscuro y libre de humedad. Una vez que la muestra vegetal estuvo completamente seca fue molida y enfundada en fundas ziploc que ayudaron a evitar que la muestra adquiriera humedad ya que fue sellada de la manera más hermética posible.

## 2.5. Elaboración del extracto

Para poder elaborar los extractos primero se determinó el rendimiento lo que ayudó a establecer la cantidad de planta seca y la cantidad de solvente que se debía utilizar para la dosis a administrarse en los ratones (*Mus musculus*), con esta información se concluyó que la relación era 1:5 por lo que se utiliza 10g de planta seca y 50mL de solvente, posterior a esto se macero con Acetato de Etilo por 24 horas, seguidamente se sometió el extracto a 1 hora en el sonicador, se filtró y el extracto obtenido se llevó a sequedad en el rotavapor a una temperatura no mayor a 60°C, finalmente el extracto concentrado se lo etiquetó y selló para así almacenarlo en refrigeración (0-8°C), este proceso se lo realizó de la misma manera con el metanol y con el agua, cuya única diferencia era que se ocupaba el mismo residuo de planta seca.



**Figura 15.** Proceso de elaboración de los extractos de Acetato de Etilo, Metanol y Agua de *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis*  
Elaborado por: (Romero, 2016)

## 2.6. Evaluación de la actividad ansiolítica

### 2.6.1. Actividad Miorelajante

Esta prueba evalúa la capacidad de un ratón de subir marcha atrás (a reculones) por un tubo de vidrio, el cual tiene una marca a 20 cm. de uno de los extremos y cuyo diámetro varía según el

peso del ratón (22 mm para un ratón de 15 a 18 g, y 28 mm para un ratón de peso comprendido entre 20 y 30 g). Se introdujo al ratón por el extremo del tubo más próximo a la marca y cuando el ratón alcanzó el otro extremo, el tubo se puso en posición vertical. Inmediatamente, el animal trató de subir a reculones por el tubo, llegando en condiciones normales a la marca en menos de 30 segundos. Si presenta incoordinación motriz o no consigue hacerlo, por esta razón es necesario establecer condiciones iniciales antes de administrar el principio activo a ensayar, lo que nos servirá para descartar a individuos que no superan dicha prueba.

Se usaron lotes de cinco ratones hembras a los que se les administra por vía oral, productos patrones. A los 10 minutos después de la administración, se utiliza la prueba, anotándose el tiempo que tardan en subir marcha atrás por el tubo. Se considera como fracaso cuando el animal no supera la marca antes de los 30 segundos. (Cardoso, Soncini, & Giusti-Paiva, 2009, pp. 325-327).

### **2.6.2. *Laberinto en Cruz elevado (EPM)***

El laberinto en cruz elevado o EPM por sus siglas en inglés se compone de dos brazos abiertos perpendiculares (30cm x 5cm) y dos brazos cerrados perpendiculares (30cm x 5cm x 25cm). Los brazos abiertos y cerrados se conectan por una plataforma central (5cm x 5cm). El laberinto se encuentra a 50 cm por encima del suelo. Después de 30 minutos de haber administrado los extractos por vía oral, el animal se colocó en el centro del laberinto con su nariz en la dirección de uno de los brazos cerrados. El ratón se observó durante 5 min, y los siguientes parámetros fueron controlados: (1) el número de entradas en los brazos abiertos y cerrados y (2) el tiempo dedicado por el animal en los brazos abiertos y cerrados. Los compuestos ansiolíticos reducen la aversión natural del animal para huir hacia los brazos cerrados y promueven la exploración de los brazos abiertos. (Cardoso, Soncini, & Giusti-Paiva, 2009, p. 326).

### **2.6.3. *Ensayo de Campo Abierto (OFT)***

Prueba inicialmente descrita por Hall en 1934, evalúa la emocionalidad (ansiedad), exploración y los niveles de actividad en ratones al analizar las reacciones de ansiedad o miedo que estos experimentan al ser expuestos a un espacio nuevo y desconocido y con un cierto grado de iluminación. El aumento de deambulación, se relaciona con la actividad exploratoria y locomotora, un aumento de estadía en la zona del centro indica actividad ansiolítica o sedativa, y un incremento en los compartimientos de aseo, incorporaciones y defecación indica un índice de emocionalidad.

Para esta prueba se utilizó un aparato de campo abierto constituido de un cuadrado de 72x72cm, con 36 cm de altura, hecha de madera contrachapada pintada de blanco, el piso se dividió en 16

cuadrados iguales de 18×18 cm de color negro con un cuadrado central de contorno rojo . Una de las paredes estaba hecha de policarbonato transparente para que los ratones puedan ser visibles.

El número de entradas a los cuadros de la periferie y al centro se contó considerando la entrada con las 4 patas, anotadas durante 5 min. El comportamiento del ratón fue gravado de forma continua por una cámara de video que se coloca sobre la estructura. El efecto timotático fue considerado como una relación entre el número de entradas en la parte central como proporción de las entradas totales. (Cardoso, Soncini, & Giusti-Paiva, 2009, p. 326).

#### **2.6.4. Cuarto Claro y Oscuro**

Fue descrito por Crawley y Goodwin tiene como propósito medir la ansiedad y los niveles de actividad de los ratones mediante el aprovechamiento de la tendencia innata que poseen para evitar las zonas iluminadas, debido a que son animales nocturnos. Además la motivación por explorar un ambiente desconocido al cual son expuestos, incide para que el animal cruce de un compartimiento a otro. Menor tiempo de permanencia en la zona clara indica un mayor nivel de ansiedad en esta prueba. La actividad locomotora también se evaluó analizando el número de líneas cruzadas. (Cardoso, Soncini, & Giusti-Paiva, 2009, p. 326).

Esta prueba se la realizó en una caja (45×27×27cm), hecha de madera contrachapada que consistía de dos compartimientos de diferentes tamaños y colores. El compartimiento pequeño (18×27cm) estaba pintado de negro y el más grande (27×27cm) fue pintado de blanco. Un túnel (7.5×7.5cm) se ubicó en la parad que dividía los dos compartimientos. Se dibujaron líneas en el suelo de la caja dividiendo la parte clara en nueve cuadrados de (9×9cm) y la oscura en seis cuadrados de la misma medida. Policarbonato transparente fue colocado sobre el suelo y como tapa para cubrir ambos compartimientos.

Al compartimiento de color blanco se le proporcionó brillante iluminación con una lámpara de mesa ubicado a 20 cm por encima del centro, y una cámara de video se utilizó para registrar los ensayos y poder realizar su análisis posterior.

El ensayo se realizó 10 minutos después de la administración oral de cada uno de los tratamientos. Para iniciar esta prueba al sujeto se ubicó en el compartimiento blanco e iluminado con dirección a la parte oscura. Se evaluó por un periodo de 5 minutos.

Los factores que fueron analizados son los siguientes:

- **Número de Transiciones (NT):** Número de transiciones a través del túnel. Se consideró una transición cuando el sujeto pasó con las 4 patas a la casilla de destino.
- **Tiempo en el espacio claro (TEC):** Duración total en que el sujeto se encuentra en el compartimiento claro. (Cardoso, Soncini, & Giusti-Paiva, 2009, p. 326).

## **2.7. Evaluación de la toxicidad en *Artemia salina***

Para realizar la toxicidad por artemia salina primero a estas se las activo o incubo en una sal marina a una temperatura de 25-30 °C aproximadamente, la composición de la sal marina es la siguiente: 23g de NaCl, 11g de MgCl<sub>2</sub>, 4g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1.3g de CaCl<sub>2</sub>, 0.7g de KCl y 300g de *artemia* salina, todo esto disuelto en 1L de agua destilada. Una vez que la solución esta lista se las dejo por 24 horas en las condiciones adecuadas de calor, luz y oxigenación.

Pasada las 24 horas con ayuda de una pipeta automática se contaron 10 *artemias* y se las coloco en los tubos con los extractos a diferentes concentraciones (10ppm, 100ppm, 500ppm y 1000ppm), posteriormente se las dejo en las condiciones antes mencionadas y a las siguientes 24 horas se realizó el conteo de las *artemias* vivas y así obtuvimos la toxicidad de los extractos, guiándonos en el número de *artemias* que sobrevivieron después de 24 horas de exposición al extracto.

## **2.8. Análisis estadístico**

Para realizar un análisis preciso de la diferencia estadísticamente significativa de resultado obtenidos realizamos un Test Estadístico de ANOVA y un post estadístico de Tukey HSD 95% de comparaciones múltiples.

El test de Anova, un análisis de varianzas con datos agrupados plantea dos hipótesis, la nula que dice que los grupos de estudio no presentan diferencias estadísticamente significativas, lo cual se interpreta como que todas las sustancias de estudio tienen el mismo efecto y no difieren entre sí, y por otra parte está la hipótesis alternativa que menciona que al menos uno de los grupos de estudio presenta resultados distintos a los demás de interés.

Para determinar si existe o no diferencia estadísticamente significativa analizamos en p-value si es  $< 0.05$  se rechaza la hipótesis nula y se acepta la alternativa, lo cual idealizaría esta investigación. Posteriormente se empleó el post estadístico de Tukey HSD 95% de comparaciones múltiples, que señalara grupos iguales o diferente con respecto a los tratamientos para permitir conocer si existe o no actividad farmacológica en la planta de estudio.

## CAPÍTULO III

### 3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

#### 3.1. Evaluación del efecto ansiolítico

El estudio del efecto ansiolítico se lo realizo aproximadamente en 30 días, en los cuales los 7 primeros fue un período de adaptación, seguidos de dos semana del estudio del efecto ansiolítico con 14 grupos, 12 de los cuales la concentración a administrar a los ratones fue de 50mg/kg de extracto; un grupo control positivo (Clonazepam) a una concentración de 0,5 mg/kg y un blanco al cual se le administró propilenglicol al 15%.

Los modelos que se realizaron para evaluar la actividad ansiolítica en animales fueron: laberinto en cruz elevado (EPM), el ensayo de campo abierto (OFT), cuarto claro/oscurο y actividad miorelajante, los parámetros que con frecuencia se evalúan son:

- Un mayor tiempo de permanencia en los brazos abiertos refleja menor ansiedad ante un entorno inmediato nuevo y novedoso que además genera vértigo.
- Un mayor tiempo de permanencia en los brazos cerrados refleja mayor miedo y ansiedad ante el entorno nuevo.
- Un mayor tiempo de permanencia en el centro del modelo OFT refleja menor ansiedad ante un entorno que sugiere miedo y estrés al animal.
- Un mayor tiempo de permanencia en la periferie refleja mayor ansiedad identificada por un reflejo de ubicarse hacia las esquinas, evitando la amenaza que supone el centro del modelo.
- Un mayor tiempo de permanencia en el cuarto claro refleja menor ansiedad ya que por la naturaleza del animal este prefiere la oscuridad para pasar desapercibido en situaciones de miedo o peligro al ser un lugar extraño.
- Un mayor tiempo en salir del tubo de aproximadamente 20cm de longitud refleja una mayor actividad miorelajante, debido a que el ratón al encontrarse calmado y relajado no hace mayor esfuerzo para salir del lugar en donde se encuentra atrapado.

### 3.1.1. Ensayo de Laberinto elevado (EPM)

**Tabla 9.** Tiempo total transcurrido en los brazos abiertos.

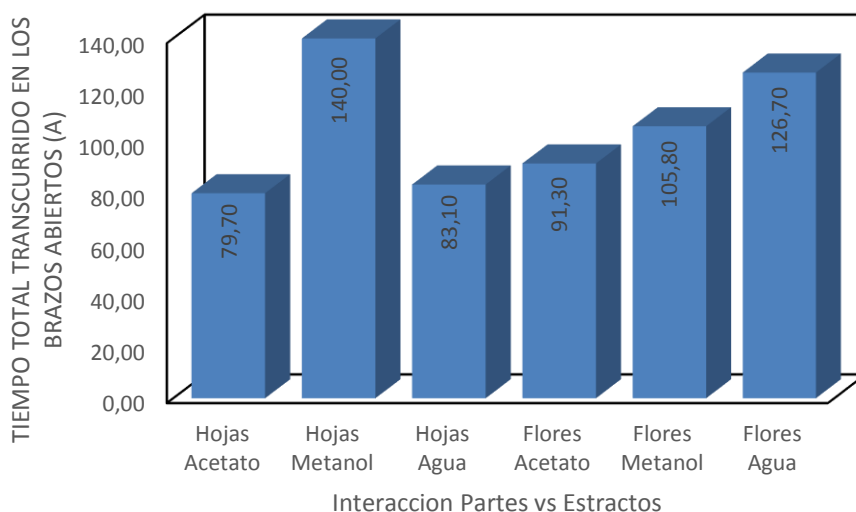
LABERINTO ELEVADO														
TIEMPO TOTAL TRANSCURRIDO EN LOS BRAZOS ABIERTOS (A)														
RATON	BLANCO	CLONAZEPAM	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5	GRUPO 6	GRUPO 7	GRUPO 8	GRUPO 9	GRUPO 10	GRUPO 11	GRUPO 12	GRUPO 13
1	47	126	68	75	99	146	94	83	85	116	84	130	155	122
2	139	230	66	36	108	159	28	140	68	93	127	64	131	80
3	64	117	137	113	110	101	121	115	176	112	86	99	123	113
4	93	190	54	125	126	165	66	7	24	150	128	135	83	129
5	55	216	58	63	80	148	90	176	95	30	110	120	82	107

Elaborado por: (Romero, 2016)

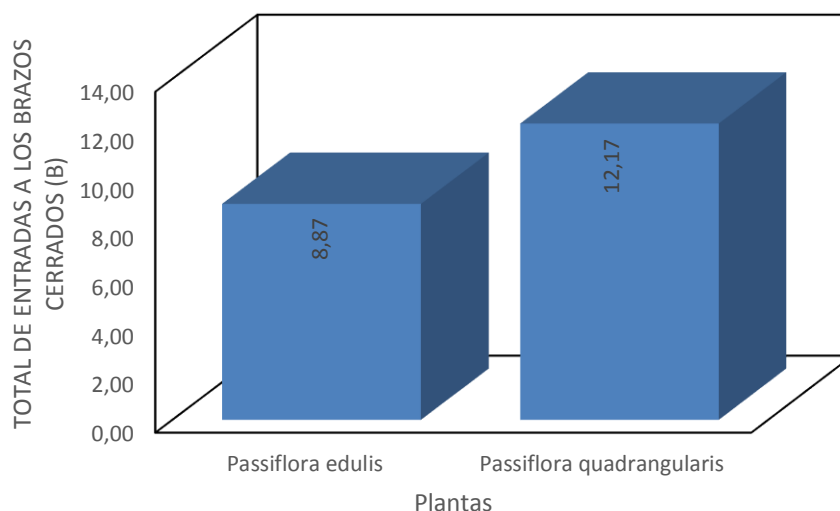
**Tabla 10.** Número total de entradas en los brazos cerrados.

LABERINTO ELEVADO														
TOTAL DE ENTRADAS A LOS BRAZOS CERRADOS (B)														
RATON	BLANCO	CLONAZEPAM	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5	GRUPO 6	GRUPO 7	GRUPO 8	GRUPO 9	GRUPO 10	GRUPO 11	GRUPO 12	GRUPO 13
1	14	6	12	12	0	0	17	12	17	16	20	9	12	9
2	10	5	15	11	24	14	3	16	13	14	6	6	11	9
3	16	6	11	10	0	9	12	0	9	12	14	17	11	15
4	13	1	10	18	14	9	6	15	10	10	13	13	14	7
5	16	2	0	0	8	0	14	17	19	5	16	14	13	10

Elaborado por: (Romero, 2016)







**Figura 16.** Efecto de los diferentes extractos reconstituidos en propilenglicol de *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis*, evaluado en el modelo EPM.

Elaborado por: (Romero, 2016)

Los parámetros considerados para el análisis del efecto ansiolítico en el modelo EPM fueron: el tiempo total de permanencia en los brazos abiertos (A) y número total de entradas a los brazos cerrados (B). Los grupos analizados constituyen Blanco (B), Clonazepam (CZP), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 2), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 3), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. edulis* (Grupo 4), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. edulis* (Grupo 5), Extracto Metanólico Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 6), Extracto Metanólico Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 7), Extracto Metanólico Flores de *P. edulis* (Grupo 8), Extracto Metanólico Hojas de *P. edulis* (Grupo 9), Extracto Acuoso Hojas de *P. edulis* (Grupo 10), Extracto Acuoso Flores de *P. edulis* (Grupo 11), Extracto Acuoso Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 12), Extracto Acuoso Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 13).

### 3.1.1.1. Análisis estadístico

#### 3.1.1.1.1. Análisis de varianza del tiempo total de permanencia en los brazos abiertos

Plantas (A)	Partes (B)	Extractos (C)	Repeticiones				
			I	II	III	IV	V
Passiflora edulis	Hoja	Acetato de Etilo	47	139	64	93	55
		Metanol	126	230	117	190	216
		Agua	68	66	137	54	58
	Flor	Acetato de Etilo	75	36	113	125	63
		Metanol	99	108	110	126	80
		Agua	146	159	101	165	148

Passiflora quadrangularis	Hoja	Acetato de Etilo	94	28	121	66	90
		Metanol	83	140	115	7	176
		Agua	85	68	176	24	95
	Flor	Acetato de Etilo	116	93	112	150	30
		Metanol	84	127	86	128	110
		Agua	130	64	99	135	120
	Blanco		155	131	123	83	82
	Control +		122	80	113	129	107

F. Var	gl	S. Cuad	C. Medio	Fisher	P.F.
Total	69	129706,99			
Repeticiones	4	1184,20	296,05	0,20	0,94
Tratamientos	13	47600,19	3661,55	2,43	0,01
Plantas (A)	1	2184,07	2184,07	1,45	0,23
Partes (B)	1	735,00	735,00	0,49	0,49
Extractos (C)	2	13994,13	6997,07	4,63	0,01
AB	1	821,40	821,40	0,54	0,46
AC	2	4768,53	2384,27	1,58	0,22
BC	2	15290,80	7645,40	5,06	0,01
ABC	2	9195,60	4597,80	3,05	0,06
Trat vs Resto	1	557,75	557,75	0,37	0,55
Blanc vs CNZ	1	52,90	52,90	0,04	0,85
Error	54	81533,25	1509,88		
CV %			36,80		
Media			105,59		

El extracto metanólico de la hojas permitió registrar un tiempo de 140 segundos de permanencia de los ratones en los brazos abiertos, los mismos que difieren significativamente ( $P < 0.05$ ) de los otros grupos.

### 3.1.1.1.2. Análisis de varianza del número total de entradas en los brazos cerrados

Plantas (A)	Partes (B)	Extractos (C)	Repeticiones				
			I	II	III	IV	V
Passiflora edulis	Hoja	Acetato de Etilo	14	10	16	13	16
		Metanol	6	5	6	1	2
		Agua	12	15	11	10	0
	Flor	Acetato de Etilo	12	11	10	18	0
		Metanol	0	24	0	14	8
		Agua	0	14	9	9	0
Passiflora quadrangularis	Hoja	Acetato de Etilo	17	3	12	6	14
		Metanol	12	16	0	15	17
		Agua	17	13	9	10	19
	Flor	Acetato de Etilo	16	14	12	10	5

	Metanol	20	6	14	13	16
	Agua	9	6	17	13	14
Blanco		12	11	11	14	13
Control +		9	9	15	7	10

F. Var	gl	S. Cuad	C. Medio	Fisher	P.F.
Total	69	2110,80			
Repeticiones	4	28,66	7,16	0,24	0,91
Tratamientos	13	504,00	38,77	1,31	0,23
Plantas (A)	1	163,35	163,35	5,54	0,02
Partes (B)	1	0,15	0,15	0,01	0,94
Extractos (C)	2	29,73	14,87	0,50	0,61
AB	1	2,82	2,82	0,10	0,76
AC	2	151,60	75,80	2,57	0,09
BC	2	100,80	50,40	1,71	0,19
ABC	2	40,53	20,27	0,69	0,51
Ts vs Resto	1	2,92	2,92	0,10	0,75
To vs C+	1	12,10	12,10	0,41	0,52
Error	54	1593,16	29,50		
CV %			51,24		
Media			10,60		

La *Passiflora edulis* permitió registrar 8,87 entradas de las ratones a los brazos cerrados, valor que difiere significativamente ( $P < 0,05$ ), de la *Passiflora quadrangularis*.

Una vez que se ha realizado el análisis estadístico se puede determinar que la administración del extracto metanólico de las hojas de *Passiflora edulis* reconstituida en propilenglicol al 15% posee un incremento significativo en el tiempo de permanencia en los brazos abiertos del EPM ( $P < 0,05$ ; Fig. 16). Además se puede determinar que el extracto metanólico de las hojas de *Passiflora edulis* reporta un menor número de entradas en los brazos cerrados del EPM ( $P < 0,05$ ; Fig. 16) lo cual establece una mayor capacidad de movilidad y un mayor efecto ansiolítico como experimentación de los animales al administrarles este extracto. Simultáneamente los ratones expuestos al control positivo (Clonazepam) 0,5mg/kg demostraron un incremento significativo en el número de entradas y en tiempo de permanencia en los brazos abiertos, frente al blanco.

### 3.1.2. Ensayo de campo abierto (OFT)

**Tabla 11.** Tiempo de permanencia en el centro del modelo.

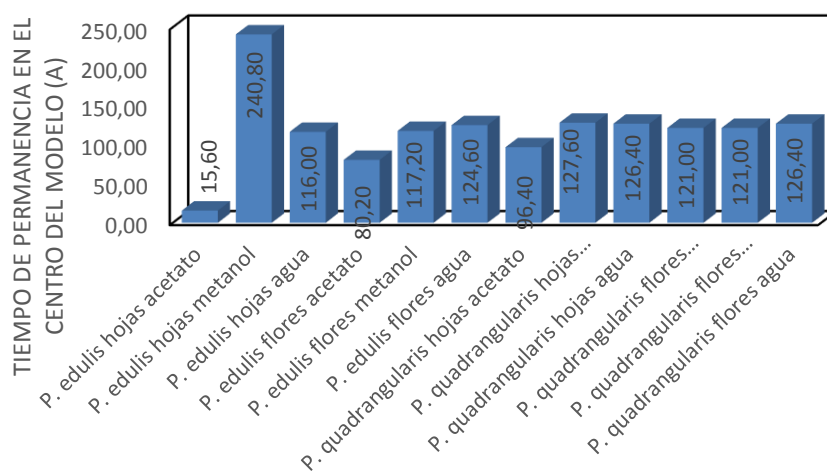
CAMPO ABIERTO														
TIEMPO DE PERMANENCIA EN EL CENTRO DEL MODELO (A)														
RATON	BLANCO	CLONAZEPAM	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5	GRUPO 6	GRUPO 7	GRUPO 8	GRUPO 9	GRUPO 10	GRUPO 11	GRUPO 12	GRUPO 13
1	27	230	110	121	120	120	16	112	158	124	121	111	122	125
2	20	280	116	13	126	129	120	127	129	127	120	112	117	126
3	12	270	118	19	114	126	118	126	122	113	113	122	119	122
4	17	200	116	123	110	123	118	130	112	120	127	129	122	124
5	2	224	120	125	116	125	110	143	111	121	124	158	124	125

Elaborado por: (Romero, 2016)

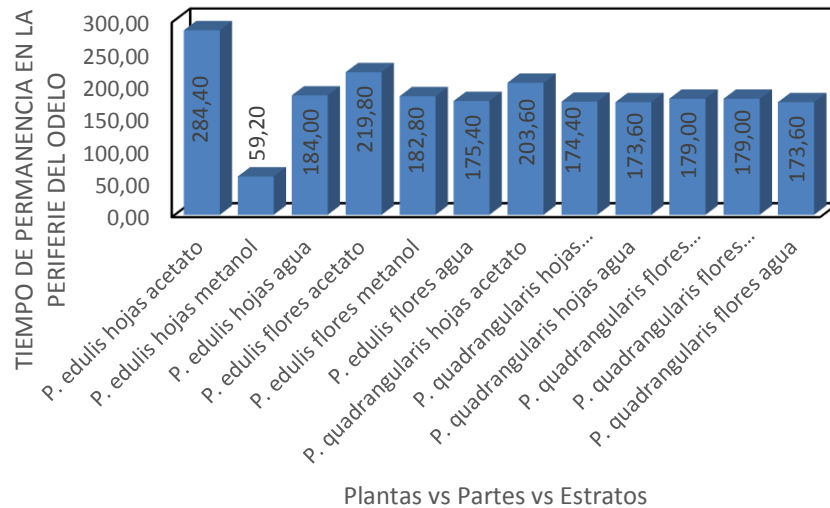
**Tabla 12.** Tiempo de permanencia en la periferia del modelo.

CAMPO ABIERTO														
TIEMPO DE PERMANENCIA EN LA PERIFERIA (B)														
RATON	BLANCO	CLONAZEPAM	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5	GRUPO 6	GRUPO 7	GRUPO 8	GRUPO 9	GRUPO 10	GRUPO 11	GRUPO 12	GRUPO 13
1	273	70	190	179	180	180	284	188	142	176	179	189	178	175
2	280	20	184	287	174	171	180	173	171	173	180	188	183	174
3	288	30	182	281	186	174	182	174	178	187	187	178	181	178
4	283	100	184	177	190	177	182	170	188	180	173	171	178	176
5	298	76	180	175	184	175	190	167	189	179	176	142	176	175

Elaborado por: (Romero, 2016)



Plantas vs Partes vs Extractos



**Figura 17.** Efecto de los diferentes extractos reconstituidos en propilenglicol de *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis*, evaluado en el modelo OFT.  
 Elaborado por: (Romero, 2016)

Los parámetros considerados para el análisis del efecto ansiolítico en el modelo OFT fueron: el tiempo de permanencia en el centro del modelo (A) y el tiempo de permanencia en la periferie del modelo (B). Los grupos analizados constituyen Blanco (B), Clonazepam (CZP), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 2), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 3), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. edulis* (Grupo 4), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. edulis* (Grupo 5), Extracto Metanolico Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 6), Extracto Metanolico Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 7), Extracto Metanolico Flores de *P. edulis* (Grupo 8), Extracto Metanolico Hojas de *P. edulis* (Grupo 9), Extracto Acuoso Hojas de *P. edulis* (Grupo 10), Extracto Acuoso Flores de *P. edulis* (Grupo 11), Extracto Acuoso Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 12), Extracto Acuoso Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 13).

### 3.1.2.1. Análisis estadístico

#### 3.1.2.1.1. Análisis de varianza del tiempo de permanencia en el centro del modelo

Plantas (A)	Partes (B)	Extractos (C)	Repeticiones				
			I	II	III	IV	V
Passiflora edulis	Hoja	Acetato de Etilo	27	20	12	17	2
		Metanol	230	280	270	200	224
		Agua	110	116	118	116	120
	Flor	Acetato de Etilo	121	13	19	123	125
		Metanol	120	126	114	110	116
		Agua	120	129	126	123	125

Passiflora quadrangularis	Hoja	Acetato de Etilo	16	120	118	118	110
		Metanol	112	127	126	130	143
		Agua	158	129	122	112	111
	Flor	Acetato de Etilo	124	127	113	120	121
		Metanol	121	120	113	127	124
		Agua	111	112	122	129	158
	Blanco		122	117	119	122	124
	Control +		125	126	122	124	125

F. Var	gl	S. Cuad	C. Medio	Fisher	P.F.
Total	69	169675,37			
Repeticiones	4	621,51	155,38	0,28	0,89
Tratamientos	13	139031,77	10694,75	19,09	0,00
Plantas (A)	1	248,07	248,07	0,44	0,51
Partes (B)	1	437,40	437,40	0,78	0,38
Extractos (C)	2	54737,43	27368,72	48,85	0,00
AB	1	1949,40	1949,40	3,48	0,07
AC	2	33381,63	16690,82	29,79	0,00
BC	2	30790,90	15395,45	27,48	0,00
ABC	2	17254,30	8627,15	15,40	0,00
Ts vs Resto	1	200,24	200,24	0,36	0,55
To vs C+	1	32,40	32,40	0,06	0,81
Error	54	30254,72	560,27		
CV %			19,98		
Media			118,46		

El extracto metanólico de la hojas permitió registrar un tiempo de 240.80 segundos de permanencia de los ratones en el centro del modelo, los mismos que difieren significativamente ( $P < 0.05$ ) de los otros grupos.

### 3.1.2.1.2. Análisis de varianza del tiempo de permanencia en la periferia del modelo.

Plantas (A)	Partes (B)	Extractos (C)	Repeticiones				
			I	II	III	IV	V
Passiflora edulis	Hoja	Acetato de Etilo	273	280	288	283	298
		Metanol	70	20	30	100	76
		Agua	190	184	182	184	180
	Flor	Acetato de Etilo	179	287	281	177	175
		Metanol	180	174	186	190	184
		Agua	180	171	174	177	175
Passiflora quadrangularis	Hoja	Acetato de Etilo	284	180	182	182	190
		Metanol	188	173	174	170	167
		Agua	142	171	178	188	189

	Flor	Acetato de Etilo	176	173	187	180	179
		Metanol	179	180	187	173	176
		Agua	189	188	178	171	142
Blanco			178	183	181	178	176
Control +			175	174	178	176	175

F. Var	gl	S. Cuad	C. Medio	Fisher	P.F.
Total	69	169283,09			
Repeticiones	4	527,80	131,95	0,24	0,92
Tratamientos	13	138867,49	10682,11	19,14	0,00
Plantas (A)	1	209,07	209,07	0,37	0,54
Partes (B)	1	385,07	385,07	0,69	0,41
Extractos (C)	2	54063,10	27031,55	48,44	0,00
AB	1	2065,07	2065,07	3,70	0,06
AC	2	33972,63	16986,32	30,44	0,00
BC	2	30197,23	15098,62	27,06	0,00
ABC	2	17728,63	8864,32	15,88	0,00
Ts vs Resto	1	214,29	214,29	0,38	0,54
To vs C+	1	32,40	32,40	0,06	0,81
Error	54	30134,49	558,05		
CV %			13,00		
Media			181,69		

El extracto metanólico de la hojas permitió registrar un tiempo de 59.20 segundos de permanencia de los ratones en la periferie del modelo, los mismos que difieren significativamente ( $P < 0.05$ ) de los otros grupos.

Los resultados del ensayo de campo abierto se muestran en la Fig. 17. El análisis ANOVA demuestra una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) entre grupos, concluyendo un efecto del tratamiento sobre el tiempo de permanencia en el centro del modelo para el extracto metanólico de las hojas de *Passiflora edulis* y de la misma manera para Clonazepam (control positivo; 0,5 mg/kg). Además el análisis demuestra que los diferentes extractos y el Clonazepam muestran un incremento significativo frente al blanco al analizar el tiempo total de permanencia en la zona central. ( $p < 0.05$ ; Fig. 17). Los resultados responden el criterio de un efecto ansiolítico, evidenciado mediante el incremento de la permanencia del ratón en el centro del campo abierto.

### 3.1.3. Cuarto claro/oscurο

**Tabla 13.** Tiempo total de permanencia en el cuarto claro

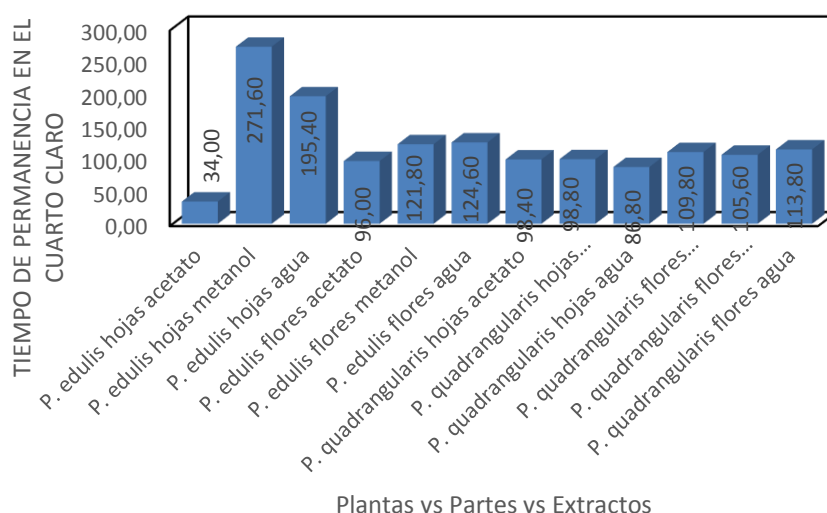
CUARTO CLARO Y OSCURO												
TIEMPO DE PERMANENCIA EN EL CUARTO CLARO (A)												
RATON	BLANCO	CLONAZEPAM	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5	GRUPO 6	GRUPO 7	GRUPO 8	GRUPO 9	GRUPO 10	GRUPO 11
1	30	239	58	94	126	118	89	72	91	123	97	150
2	52	281	164	53	132	133	110	134	74	95	137	75
3	27	300	556	122	104	118	90	86	115	102	96	89
4	13	270	89	112	129	123	105	97	65	149	108	145
5	48	268	110	99	118	131	98	105	89	80	90	110

Elaborado por: (Romero, 2016)

**Tabla 14.** Tiempo total de permanencia en el cuarto oscuro

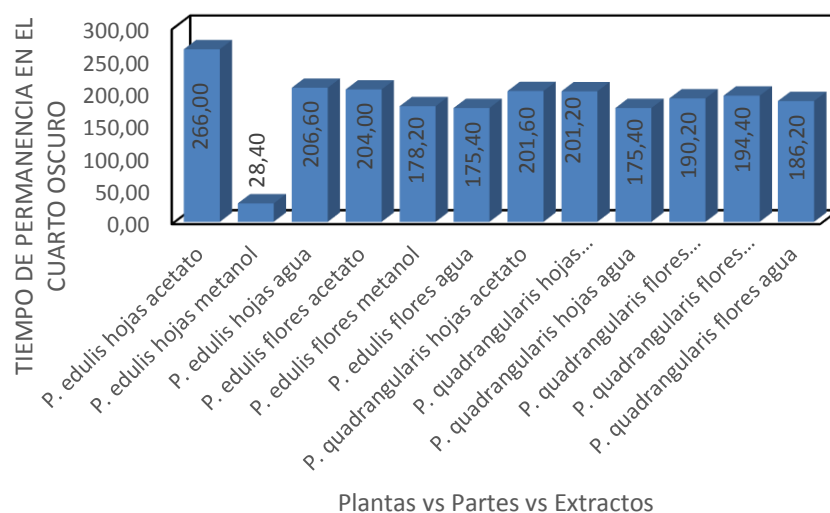
CUARTO CLARO Y OSCURO														
TIEMPO DE PERMANENCIA EN EL CUARTO OSCURO (B)														
RATON	BLANCO	CLONAZEPAM	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5	GRUPO 6	GRUPO 7	GRUPO 8	GRUPO 9	GRUPO 10	GRUPO 11	GRUPO 12	GRUPO 13
1	270	61	242	206	174	182	211	228	209	177	203	150	132	196
2	248	19	136	247	168	167	190	166	226	205	163	225	158	208
3	273	0	254	178	196	182	210	214	185	198	204	211	187	190
4	287	30	211	188	171	177	195	203	235	151	192	155	209	161
5	252	32	190	201	182	169	202	195	22	220	210	190	227	199

Elaborado por: (Romero, 2016)



Plantas vs Partes vs Extractos





**Figura 18.** Efecto de los diferentes extractos reconstituidos en propilenglicol de *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis*, evaluado en el cuarto claro/oscuro.  
Elaborado por: (Romero, 2016)

Los parámetros considerados para el ensayo del cuarto claro/oscuro son: el tiempo total de permanencia en el cuarto claro(A), tiempo total de permanencia en el cuarto oscuro (B). Los grupos analizados constituyen Blanco (B), Clonazepam (CZP), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 2), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 3), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. edulis* (Grupo 4), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. edulis* (Grupo 5), Extracto Metanolico Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 6), Extracto Metanolico Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 7), Extracto Metanolico Flores de *P. edulis* (Grupo 8), Extracto Metanolico Hojas de *P. edulis* (Grupo 9), Extracto Acuoso Hojas de *P. edulis* (Grupo 10), Extracto Acuoso Flores de *P. edulis* (Grupo 11), Extracto Acuoso Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 12), Extracto Acuoso Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 13).

### 3.1.3.1. Análisis estadístico

#### 3.1.3.1.1. Análisis de varianza del tiempo total de permanencia en el cuarto claro.

Plantas (A)	Partes (B)	Extractos (C)	Repeticiones				
			I	II	III	IV	V
Passiflora edulis	Hoja	Acetato de Etilo	30	52	27	13	48
		Metanol	239	281	300	270	268
		Agua	58	164	556	89	110
	Flor	Acetato de Etilo	94	53	122	112	99
		Metanol	126	132	104	129	118
		Agua	118	133	118	123	131
Passiflora quadrangularis	Hoja	Acetato de Etilo	89	110	90	105	98

	Metanol	72	134	86	97	105
	Agua	91	74	115	65	89
Flor	Acetato de Etilo	123	95	102	149	80
	Metanol	97	137	96	108	90
	Agua	150	75	89	145	110
Blanco		168	142	113	91	73
Control +		104	92	110	139	101

F. Var	gl	S. Cuad	C. Medio	Fisher	P.F.
Total	69	390572,34			
Repeticiones	4	11668,20	2917,05	0,86	0,50
Tratamientos	13	195774,34	15059,56	4,42	0,00
Plantas (A)	1	22080,02	22080,02	6,49	0,01
Partes (B)	1	5358,15	5358,15	1,57	0,22
Extractos (C)	2	44425,73	22212,87	6,52	0,00
AB	1	17306,02	17306,02	5,08	0,03
AC	2	48035,73	24017,87	7,05	0,00
BC	2	29335,60	14667,80	4,31	0,02
ABC	2	28504,93	14252,47	4,19	0,02
Ts vs Resto	1	560,06	560,06	0,16	0,69
To vs C+	1	168,10	168,10	0,05	0,82
Error	54	183857,96	3404,78		
CV %			48,53		
Media			120,23		

El extracto metanólico de la hojas permitió registrar un tiempo de 271.60 segundos de permanencia de los ratones en el cuarto claro, los mismos que difieren significativamente ( $P < 0.05$ ) de los otros grupos.

### 3.1.3.1.2. Análisis de varianza del tiempo de permanencia en el cuarto oscuro

Plantas (A)	Partes (B)	Extractos (C)	Repeticiones				
			I	II	III	IV	V
Passiflora edulis	Hoja	Acetato de Etilo	270	248	273	287	252
		Metanol	61	19	0	30	32
		Agua	242	136	254	211	190
	Flor	Acetato de Etilo	206	247	178	188	201
		Metanol	174	168	196	171	182
		Agua	182	167	182	177	169
Passiflora quadrangularis	Hoja	Acetato de Etilo	211	190	210	195	202
		Metanol	228	166	214	203	195
		Agua	209	226	185	235	22
	Flor	Acetato de Etilo	177	205	198	151	220

	Metanol	203	163	204	192	210
	Agua	150	225	211	155	190
Blanco		132	158	187	209	227
Control +		196	208	190	161	199

F. Var	gl	S. Cuad	C. Medio	Fisher	P.F.
Total	69	228630,07			
Repeticiones	4	1798,71	449,68	0,39	0,82
Tratamientos	13	164155,67	12627,36	10,84	0,00
Plantas (A)	1	3405,07	3405,07	2,92	0,09
Partes (B)	1	1008,60	1008,60	0,87	0,36
Extractos (C)	2	42232,23	21116,12	18,13	0,00
AB	1	1706,67	1706,67	1,47	0,23
AC	2	49410,43	24705,22	21,21	0,00
BC	2	31807,30	15903,65	13,65	0,00
ABC	2	34353,23	17176,62	14,74	0,00
Ts vs Resto	1	64,04	64,04	0,05	0,82
To vs C+	1	168,10	168,10	0,14	0,71
Error	54	62907,82	1164,96		
CV %			18,51		
Media			184,36		

El extracto metanólico de la hojas permitió registrar un tiempo de 28.40 segundos de permanencia de los ratones en el cuarto oscuro, los mismos que difieren significativamente ( $P < 0.05$ ) de los otros grupos.

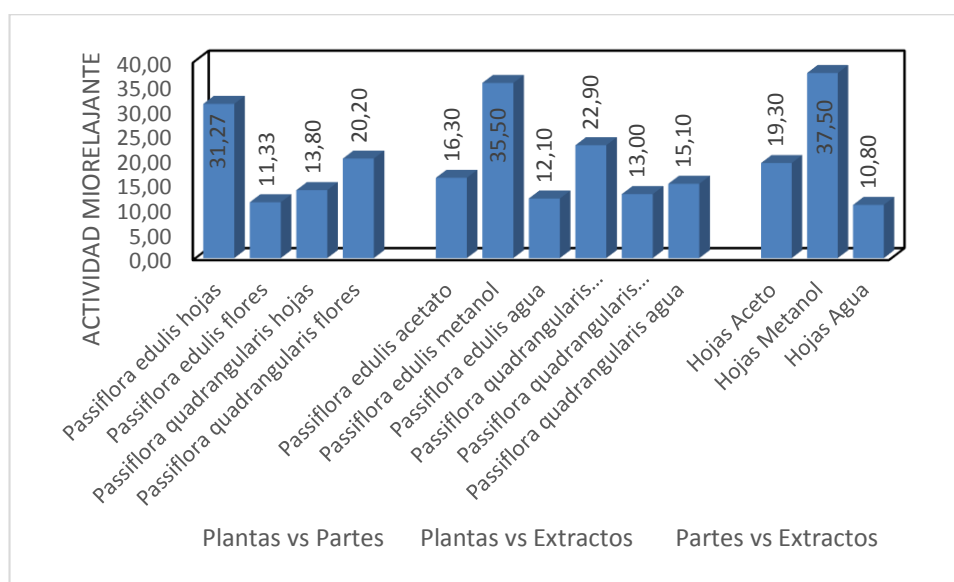
Los resultados del ensayo el cuarto claro/oscuro demuestran que el extracto metanólico de las hojas de *Passiflora edulis* presentan una mayor permanencia de los ratones en el cuarto claro ( $p < 0,05$ ; fig. 18), de igual manera que el extracto metanólico de las hojas de *Passiflora edulis* reconstituido en propilenglicol al 15% presentan un menor tiempo de permanencia en el cuarto oscuro ( $p < 0,05$ ; fig. 18).

### 3.1.4. Actividad Miorelajante

**Tabla 15.** Tiempo que tarda el ratón en salir de retro de un tubo de 20cm de longitud

ACTIVIDAD MIORELAJANTE														
TIEMPO QUE TARDA EL RATON EN SALIR DE RETRO DE UN TUBO DE 20CM DE LONGITUD														
RATON	BLANCO	CLONAZEPAM	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5	GRUPO 6	GRUPO 7	GRUPO 8	GRUPO 9	GRUPO 10	GRUPO 11	GRUPO 12	GRUPO 13
1	50	60	9	13	12	10	5	18	6	37	6	17	9	13
2	4	60	16	12	19	14	7	8	5	22	12	36	39	18
3	16	60	8	15	6	6	37	20	9	26	8	22	7	60
4	11	60	20	10	10	12	29	8	7	42	10	20	18	7
5	18	60	17	14	8	9	16	21	11	8	19	18	17	17

Elaborado por: (Romero, 2016)



**Figura 19.** Efecto de los diferentes extractos reconstituidos en propilenglicol de *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis*, evaluado en la actividad miorelajante.  
Elaborado por: (Romero, 2016)

Los parámetros considerados para el ensayo de la actividad miorelajante fueron: el tiempo que tarde el ratón en salir de retro de un tubo de 20cm de longitud (A). Los grupos analizados constituyen Blanco (B), Clonazepam (CZP), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 2), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 3), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. edulis* (Grupo 4), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. edulis* (Grupo 5), Extracto Metanólico Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 6), Extracto Metanólico Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 7), Extracto Metanólico Flores de *P. edulis* (Grupo 8), Extracto Metanólico Hojas de *P. edulis* (Grupo 9), Extracto Acuoso Hojas de *P. edulis* (Grupo 10), Extracto Acuoso Flores de *P. edulis* (Grupo 11), Extracto Acuoso Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 12), Extracto Acuoso Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 13).

Análisis estadístico

3.1.4.1.1. Análisis de varianza del tiempo que tarda en salir de retro el ratón de un tubo de 20cm de longitud

Plantas (A)	Partes (B)	Extractos (C)	Repeticiones				
			I	II	III	IV	V
Passiflora edulis	Hoja	Acetato de Etilo	50	4	16	11	18
		Metanol	60	60	60	60	60
		Agua	9	16	8	20	17
	Flor	Acetato de Etilo	13	12	15	10	14
		Metanol	12	19	6	10	8
		Agua	10	14	6	12	9
Passiflora quadrangularis	Hoja	Acetato de Etilo	5	7	37	29	16
		Metanol	18	8	20	8	21
		Agua	6	5	9	7	11
	Flor	Acetato de Etilo	37	22	26	42	8
		Metanol	6	12	8	10	19
		Agua	17	36	22	20	18
Blanco			9	39	7	18	17
Control +			13	18	60	7	17

F. Var	gl	S. Cuad	C. Medio	Fisher	P.F.
Total	69	16907,77			
Repeticiones	4	89,34	22,34	0,20	0,94
Tratamientos	13	10944,17	841,86	7,64	0,00
Plantas (A)	1	277,35	277,35	2,52	0,12
Partes (B)	1	686,82	686,82	6,23	0,02
Extractos (C)	2	1140,30	570,15	5,17	0,01
AB	1	2600,42	2600,42	23,59	0,00
AC	2	2516,70	1258,35	11,42	0,00
BC	2	2983,03	1491,52	13,53	0,00
ABC	2	661,43	330,72	3,00	0,06
Ts vs Resto	1	15,62	15,62	0,14	0,71
To vs C+	1	62,50	62,50	0,57	0,45
Error	54	5952,38	110,23		
CV %			54,28		
Media			19,34		

El extracto metanólico de la hojas permitió registrar un tiempo de 37.50 segundos que se tarda el raton en salir de retro de un tubo de 20cm de longitud, los mismos que difieren significativamente ( $P < 0.05$ ) de los otros grupos.

Los resultados del ensayo de la actividad miorelajante demuestran que el extracto metanólico de las hojas de *Passiflora edulis* presentan una mayor permanencia de los ratones en el tubo ( $p < 0,05$ ; fig. 19), lo que significa que el ratón se encontraba en un estado de relajación lo que no le permitía salir con prisa del tubo como a diferencia lo hacían los otros extractos.

### 3.1.5. Toxicidad en *Artemia salina*

**Tabla 16.** Cantidad de *artemias* que viven después de 24 horas de exposición al extracto

Variables	Concentración				Lc50
	10 ppm	100 ppm	500 ppm	1000 ppm	
Grupo 2	10,00	7,67	0,33	0,00	231.44 ppm
Grupo 3	10,00	8,67	5,33	3,00	511.29 ppm
Grupo 4	9,67	8,00	4,33	0,00	241.6 ppm
Grupo 5	10,00	8,67	7,33	3,67	799.22 ppm
Grupo 6	4,00	0,33	0,00	0,00	921.22 ppm
Grupo 7	0,00	0,00	0,00	0,00	< a 10 ppm
Grupo 8	7,67	2,33	1,33	0,00	348.52 ppm
Grupo 9	9,00	8,67	6,33	6,00	282.75 ppm
Grupo 10	9,33	8,33	4,67	0,33	456.1 ppm
Grupo 11	8,67	7,33	4,67	1,33	229.66 ppm
Grupo 12	10,00	6,00	1,67	0,00	142.75 ppm
Grupo 13	8,67	7,33	2,33	0,00	124.84 ppm

Elaborado por: (Romero, 2016)

Los parámetros considerados para el ensayo de toxicidad en *artemia salina* es la cantidad de *artemias* que viven después de 24 horas de exposición al extracto. Los grupos analizados constituyen Blanco (B), Clonazepam (CZP), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 2), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 3), Extracto de Acetato de Etilo Hojas de *P. edulis* (Grupo 4), Extracto de Acetato de Etilo Flores de *P. edulis* (Grupo 5), Extracto Metanólico Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 6), Extracto Metanólico Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 7), Extracto Metanólico Flores de *P. edulis* (Grupo 8), Extracto Metanólico Hojas de *P. edulis* (Grupo 9), Extracto Acuoso Hojas de *P. edulis* (Grupo 10), Extracto Acuoso Flores de *P. edulis* (Grupo 11), Extracto Acuoso Hojas de *P. quadrangularis* (Grupo 12), Extracto Acuoso Flores de *P. quadrangularis* (Grupo 13).

Después de calcular el Lc50 se determinó que el grupo con mayor toxicidad fue el del extracto metanólico de las flores de *Passiflora quadrangularis* ya que su toxicidad media está por debajo de los 10ppm, mientras que el grupo más seguro es el del extracto metanólico de las hojas de *Passiflora quarangularis* ya que su toxicidad media es de 921.22 ppm.

## CONCLUSIONES

- Se evaluó la toxicidad de los extractos en artemia salina en el cual se demostró una toxicidad alta en el extracto metanólico de las flores de *Passiflora quadrangularis* con un Lc50 menor a 10ppm, mientras que el extracto más seguro fue el metanólico de hojas de *Passiflora quadrangularis* con un Lc50 de 921.22ppm.
- En el análisis *in vivo* del Laberinto Elevado se demuestra que el extracto con mayor actividad ansiolítica es el extracto metanólico de Hojas de *Passiflora edulis* ya que es el que presenta un mayor “tiempo de permanencia en brazos abiertos”, frente a los otros extractos con un tiempo total de 140 segundos, de la igual manera el mismo extracto es el que registra un menor “número de entradas en los brazos cerrados” con una cantidad de 8,87 a diferencia del resto de extractos que registraron una mayor cantidad.
- En el modelo de campo abierto (OFT) se demuestra la actividad ansiolítica más alta en el extracto metanólico de hojas de *Passiflora edulis*, que se evidencia mediante el incremento del tiempo que permanece en la parte central del campo abierto; registrando 240, 80 segundos con una diferencia significativa frente a los demás grupos.
- En el modelo del cuarto claro/oscurο se evidencia la actividad ansiolítica del extracto que una vez administrado permita que los ratones permanezcan más tiempo en el cuarto claro, en esta prueba se registró el mayor tiempo de 271,60 segundos el cual pertenecía al extracto metanólico de hojas de *Passiflora edulis*.
- En la actividad miorelajante el extracto metanólico de las hojas de *Passiflora edulis* es el que mejores resultados arroja ya que el tiempo que tardo el raton en salir de retro de un tubo de 20cm de longitud fue de 37,50 segundos.

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda a las autoridades pertinentes que para los ensayos *in vivo* se realice la adquisición de las pruebas adecuadas para realizar la actividad ansiolítica ya que lo ideal sería que cuenten con sensores de movimiento y cámaras integradas para captar el comportamiento animal frente a cada prueba.
- Luego de realizar la toxicidad en artemía salina se recomienda buscar un modelo que brinde resultados más óptimos y confiables para ver el daño que los extractos pueden causar a los diferentes órganos del animal de experimentación, entre lo cual se recomendaría hacer perfiles hepáticos antes y después de la exposición a dosis elevadas de los extractos.
- Una vez determinada que parte, que extracto y que *Passiflora* fue la que mejor actividad ansiolítica presentó, se recomienda hacer los estudios en diferentes dosis para establecer en que concentraciones se presenta un mejor efecto ansiolítico.



## GLOSARIO

<b>Ansiolítico</b>	Que actúa sobre el sistema nervioso y reduce los síntomas de la ansiedad
<b>Apigenina</b>	Flavona que se encuentra como glucósido en muchas plantas
<b>Artemia Salina</b>	Crustáceo propio de aguas continentales
<b>Cánula</b>	Equipo que sirve para la administración oral de ratones y ratas
<b>Clonazepam</b>	Fármaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas que actúa sobre el sistema nervioso central
<b>Isovitexina</b>	Flavona que se encuentra como glucósido en muchas plantas
<b>Luteolina</b>	Uno de los flavonoides mas comunes
<b><i>Mus musculus</i></b>	Especie más frecuente de ratón
<b><i>Passiflora edulis</i></b>	Maracuyá
<b><i>Passiflora quadrangularis</i></b>	Badea
<b>Tóxico</b>	Que es venenoso, puede causar lesiones o la muerte

## BIBLIOGRAFÍA

**ACOSTA, A., RODRÍGUEZ, A., & LOTERO, J.** *Epidemiología de los trastornos de ansiedad y depresión de adolescentes en una población rural.* (2008). [Consulta: 18 de Octubre de 2014]. De epidemiología de los trastornos de ansiedad y depresión de adolescentes en una población rural: [http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista184/2\\_184.pdf](http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista184/2_184.pdf)

**CALLADO, L.** Neurofarmacología contemporánea. En Zarranz). Barcelona: ELSEVIER, 2011, pp 71-94

**CARDOSO, F., SONCINI, R., & GIUSTI-PAIVA, A.** Anxiolytic-like effect of *Sonchus oleraceus* L. in mice. *Journal of Ethnopharmacology* [En línea]. ELSEVIER, (2009), 124, 325-327 [Consulta: 15 de Marzo de 2015]. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874109002591>.

**CHEN, et al.** Pharmacokinetic study of luteolin, apigenin, chrysoeriol and diosmetin after oral administration of Flos Chrysanthemi extract in rats. *Fitoterapia*, vol. 83, (2012), pp. 1616-1622.

**CORDOBA, et al.** *Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de ansiedad.* Mexico, 2005, p. 7

**CRUZ-MORALES, S, et. al.** Modelos de Ansiedad. *Revista Mexicana de Análisis de Conducta* [En línea],(2003), (México) 28(1), pp. 93-105. [Consulta: 06 de Marzo de 2015]. Disponible en: <http://rmac-mx.org/wp-content/uploads/2013/05/Vol-29-n-1-93-105.pdf>.

**ESCAMILLA.** "Trastornos de ansiedad (I). Trastorno de ansiedad generalizado. Trastorno de pánico". *Medicine*, vol. 10,nº 87, (2011), pp 5725-5733.

**REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA.** *Métodos de Farmacognosia.* Madrid-España, 2003, p. 95.

**FERRE, F., & CAMARILLO, L.** "Estado actual de tratamiento de ansiedad". *Medicine*, vol. 11, nº 46 (2013), (España) pp. 2747-2754.

**FESTORAZZI, A., RODRÍGUEZ, L., & LOTERO, J.** "Epidemiología de los trastornos de ansiedad y depresión en adolescentes de una población rural". *Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina*, nº 184 (2008), (Argentina) 5-8.

**FLÓREZ, J.** *Farmacología Humana* 6ª. ed. Barcelona-España: Elsevier, pp. 543-565.

**GILMAN, & GOODMAN.** *Tratamiento farmacológico de la depresión y los trastornos de ansiedad.* En J. O'Donnell, S. Richard., L. Brunton, B. Chapner, & B. Knollmann (Editores.), *Goodman & Hidman Las bases farmacológicas de la terapéutica* (A. Higuera, A. Pérez, G. Arias, J. González, & J. Blengio, Trads., 11ª. ed., México-México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. pp 397-415

**GINER, R., et. al.** "A Chemotaxonomic Survey of Sonchus Subgenus Sonchus". *Biochemical Systematics and Ecology*, vol. 21, n° 05 (1993), pp. 617-620.

**GÓMEZ, C., SALDIVAR-GONZÁLEZ, A., & RODRÍGUEZ, R.** "Modelos animales para el estudio de Ansiedad: una aproximación crítica". *Salud Mental*, vol. 25, n° 1 (2002), (España) pp. 1-10.

**HERNÁNDEZ, F., et. al.** *Eficacia del extracto fluido de Passiflora incarnata L. en los trastornos de ansiedad* [En línea]. 2007 [Consulta: 12 de Marzo de 2015, de Medicentro]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/download/584/620>

**JMGORMAN, & OTROS.** *Hipótesis neuroanatómicas del pánico.* 3ª. ed. Madrid-España, 2000, p. 157

**LI, H., et. al.** "Comparative studies on anxiolytic activities and flavonoid compositions of *Passiflora edulis* 'edulis' y *Passiflora edulis* 'flavicarpa'". *Journal of ethnopharmacology* [En línea], 2011, (China) (113), pp. 185-190 [Consulta: 06 de Marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037887411000824X>.

**MARSIGLIA, I.** "Estudio clínico y epidemiológico de la ansiedad y la depresión en una muestra de 1159 pacientes". *Gac Méd Caracas*, vol. 118, n° 1 (2010), (Venezuela) pp. 10-12.

**MAWALAGEDERA, Steven Poul.** *Antioxidant Activities of Sonchus Oleraceus L.* (Tesis) (doctorado). University of Wellington, Estados Unidos. 2014. pp. 1-2.

**Ministerio de Sanidad y Consumo (España).** *Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con trastornos de Ansiedad en atención primaria* [En línea]. España, 2013. [Consulta: 18 de Octubre de 2014], Disponible en:

[http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_430\\_Ansiedad\\_Lain\\_Entr\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_430_Ansiedad_Lain_Entr_compl.pdf)

**OEM.** *Desarrolla IMSS medicamento para tratamiento de ansiedad* [En línea]. 2009. [Consulta: 19 de Octubre de 2014]. Disponible en: <http://phytomedchile.blogspot.com/2006/04/valeriana-officinalis-un.html>

**OMS.** *Trastornos mentales y del comportamiento: Pautas diagnósticas y de actuación en atención primaria.* España. (s.f.)

**PELISSOLO.** "Trastornos de ansiedad y neuróticos". *Tratados de medicina*, vol. 16, n° 4 (2012), (España) pp 1-10.

**POLANCO, L., & VARGAS-IRWIN, C. G.** (Diciembre de 2011). "Modelos animales: Una revisión desde tres pruebas utilizadas en ansiedad". *Suma Psicológica* [En línea], vol 18 (2), pp. 141-147. [Consulta: 06 de Marzo de 2015]. ISSN 0121-4381. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sumps/v18n2/v18n2a11>.

**PUNSET, E.** *La ansiedad, el miedo y la amígdala* [En línea]. 2008. [Consulta: 28 de Diciembre de 2014]. Disponible en: <https://diariodeltoc.wordpress.com/2008/06/10/3907/>

**RANG, & DALE.** *Farmacología* 6ª. ed. Barcelona-España: ELSEVIER, 2008, pp. 535

**RANG, & DALE.** *Farmacología.* 7ª. ed. Barcelona-España: ELSEVIER, 2012, pp. 531-539

**RIOFRÍO, K.** *Evaluación del efecto ansiolítico del extracto hidroalcohólico de flor de taxo (Passifloratripartita var. Mollissima) en ratones (Mus musculus)* (Tesis de pregrado). ESPOCH, Riobamba: Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia, 2014.

**ROJAS, E.** *La ansiedad.* Madrid: Temas de Hoy S.A. (1998)

**SÁNCHEZ, J., & ROMÁN, F.** "Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional". *anales d psicología* [En línea], 2004 (España), 20(2), pp. 223-240. [Consulta: 28 de Diciembre de 2014]. Disponible en: [http://www.um.es/analesps/v20/v20\\_2/05-20\\_2.pdf](http://www.um.es/analesps/v20/v20_2/05-20_2.pdf)

**SCHALATTER, & GAMAZO.** "Trastornos de ansiedad (II). Fobias. Trastorno obsesivo-compulsivo". *Medicine*, vol.10, n° 85 (2011), (España) pp. 5734-5741.

**VILLAR, Á.** *Farmacognosia general.* Síntesis. (1994) pp. 72.

**VIVES, M., et. al.** "Prevalencia de trastornos mentales y factores asociados en pacientes de atención primaria mayores de 75 años". *Actas españolas de psiquiatría*, vol. 4, n°4 (2013), (España) pp. 218-226.

**XU, Y., & LIANG, J.-Y.** "Chemical Constituents of *Sonchus oleraceus* L".[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, vol. 05, (China) pp. 7.

## ANEXOS

**Anexo A.** Equipo Vortex para Homogenización



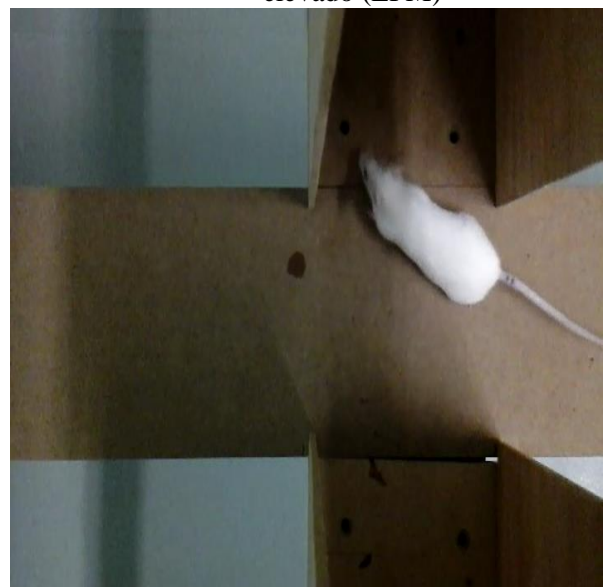
**Anexo B.** Extracto reconstituido con propilenglicol



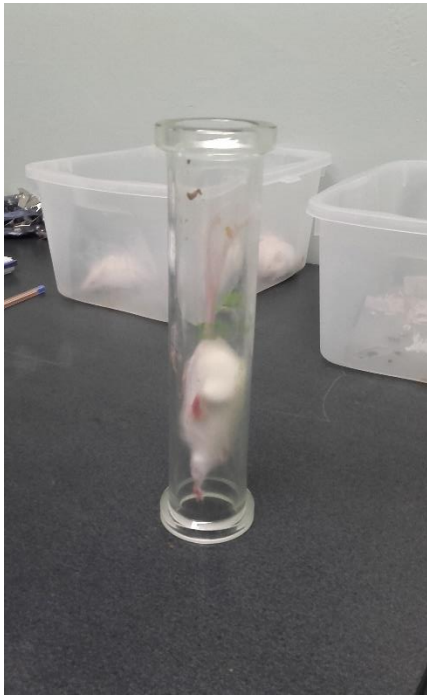
**Anexo C.** Preparación de los Extractos



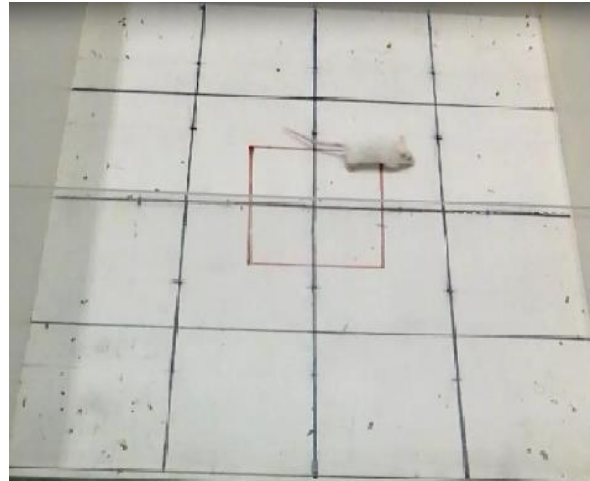
**Anexo D.** Prueba del Laberinto en cruz elevado (EPM)



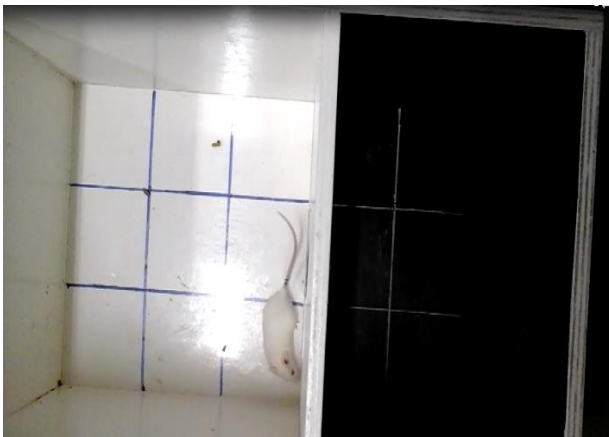
**Anexo E.** Actividad Miorelajante



**Anexo F.** Prueba de Campo Abierto (OFT)



**Anexo G.** Prueba del Cuarto Claro y Oscuro



**Anexo H.** Artemia Salina



**Anexo I.** Aislamiento de Artemias Salinas



**Anexo J.** Exposición de las artemias a los extractos.



**Anexo K.** Conteo de las artemias después de 24 horas de exposición a los extractos.

