

## El prometedor efecto ansiolítico de *Passiflora tripartita* var. *mollissima* evaluado en modelos animales: una revisión sistemática.

### *The promising anxiolytic effect of Passiflora tripartita var. mollissima assessed in animal models: A systematic review.*

María Noemí Llanos-Román<sup>1,a</sup>.

#### Filiación:

1 Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Ciencias Biológicas. La Libertad, Perú.

a M.Sc. Computational Biology and Bioinformatics.

#### ORCID:

▪ María Llanos Román: <https://orcid.org/0000-0003-1454-0879>

#### Correspondencia:

María Noemí Llanos Román.

✉ [mllanosr@unitru.edu.pe](mailto:mllanosr@unitru.edu.pe)

#### Conflictos de Interés:

La autora declara no presentar conflictos de interés.

#### Financiamiento:

El estudio ha sido financiado por la autora.

#### Revisión de Pares:

Recibido: 10-01-2025

Aceptado: 28-01-2025

#### Citar como:

Llanos-Roman M. El prometedor efecto ansiolítico de *Passiflora tripartita* var. *mollissima* evaluado en modelos animales: una revisión sistemática. *Rev méd Trujillo*.2025;20(1):25-33.

DOI: <https://doi.org/10.17268/rmt.2024.v20i1.6474>



2025. Publicado por Facultad de Medicina, UNT.

Este es un artículo de libre acceso, bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt>

OJS: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/>

#### RESUMEN

**Objetivo:** Proporcionar una visión panorámica de las publicaciones científicas que determinaron el efecto ansiolítico de la planta *Passiflora tripartita* var. *mollissima* evaluada en modelos animales. Todo esto con la expectativa de determinar cuánto se ha avanzado en esta línea de investigación y qué enfoques podrían considerarse para complementar el conocimiento adquirido para aprovechar las potencialidades de esta planta. Esta revisión se enfocó en recuperar los principales detalles y hallazgos de las publicaciones sobre el efecto ansiolítico de *P. tripartita* var. *mollissima* para analizarlos y contrastarlos. **Métodos:** En este estudio se realizaron búsquedas utilizando 4 bases de datos: Dimensions, Scopus, Google Scholar y Pubmed, desde octubre de 2024 hasta enero de 2025. **Resultados:** Luego de evaluar que las publicaciones sean trabajos de investigación experimental y que evaluaran el efecto ansiolítico de *Passiflora tripartita* var. *mollissima* en modelos animales, se determinó que solo 8 estudios cumplieron con estos criterios de inclusión. **Conclusiones:** Debido a que las investigaciones evaluadas tuvieron diferentes enfoques metodológicos para evaluar el efecto ansiolítico de esta planta, esto podría ser un factor en el hecho de que aún no existan estudios concluyentes sobre su capacidad como ansiolítico. Esta revisión demuestra que aún está pendiente ir más allá del aislamiento, identificación y caracterización de los metabolitos secundarios a los que se les atribuye ser responsables del efecto ansiolítico, por lo que deberían continuarse investigaciones para determinar toxicidad, mecanismos de acción, dosis-respuesta de metabolitos secundarios, estudios farmacocinéticos y en función de esto, finalmente llegar a ensayos clínicos.

**Palabras Clave:** *Passiflora tripartita*, *Passiflora mollissima*, extracto de plantas, ansiolítico, ansiedad. (Fuente: DeCS BIREME).

#### SUMMARY

**Objectives:** To provide an overview of the scientific publications that determined the anxiolytic effect of the *Passiflora tripartita* var. *mollissima* plant evaluated in animal models. All this with the expectation of determining how much progress has been made in this line of research and what approaches could be considered to complement the knowledge acquired to take advantage of the potential of this plant. This review focused on recovering the main details and findings of the publications on the anxiolytic effect of *P. tripartita* var. *mollissima* to analyze and contrast them. **Materials and methods:** In this study, searches were carried out using 4 databases: Dimensions, Scopus, Google Scholar and Pubmed, from October 2024 to January 2025.

**Results:** After evaluating that the publications are experimental research works and that they evaluated the anxiolytic effect of *Passiflora tripartita* var. *mollissima* in animal models, it was determined that only 8 studies met these inclusion criteria.

**Conclusions:** Since the evaluated investigations had different methodological approaches to evaluate the anxiolytic effect of this plant, this could be a factor in the fact that there are still no conclusive studies on its capacity as an anxiolytic. This review shows that it is still necessary to go beyond the isolation, identification and characterization of the secondary metabolites that are attributed to be responsible for the anxiolytic effect, so research should continue to determine toxicity, mechanisms of action, dose-response of secondary metabolites, pharmacokinetic studies and, based on this, finally reach clinical trials.

**Key words:** *Passiflora tripartita*, *Passiflora mollissima*, plant extracts, anxiolytic, anxiety. (Source: MeSH).

## INTRODUCCIÓN

La ansiedad es un trastorno mental que sigue despertando nuestro interés científico porque está siendo cada vez más común en todo el mundo y se hace cada vez más crítico porque incluso está afectando a individuos jóvenes lo que está generando gran preocupación de la sociedad y la comunidad científica. Las causas de ansiedad pueden ser de origen genético y/o ambiental. Los retos para lidiar con la ansiedad es la dificultad de diagnosticarla por cuanto depende de evaluaciones psicológicas y/o puede ser comórbida con depresión.

Si bien existen tratamientos farmacológicos estos aun no son exitosos en todos los pacientes. Las terapias psicológicas tampoco logran resultados en todos los casos. Ni la combinación de ambos da los resultados deseados en todos los pacientes. Además, muchos de los tratamientos farmacológicos, aun con resultados positivos, pueden desencadenar efectos secundarios y sirven para lidiar con casos agudos de ansiedad, pero no la ansiedad crónica.

Es por lo que los investigadores siguen rescatando los conocimientos etnobotánicos para encontrar potenciales principios activos que puedan usarse. La permanente búsqueda de fuentes naturales de metabolitos secundarios, principalmente plantas, para su uso farmacológico en el tratamiento de diversas enfermedades no es algo nuevo y se da porque las plantas son la mayor fuente de estos, lo que ha generado que se realicen investigaciones que evalúen preparados (extractos) de plantas con potenciales propiedades curativas atribuidas por conocimientos etnobotánicos.

Uno de los grupos de plantas más estudiadas son las del género *Passiflora*. Diversas investigaciones han establecido múltiples propiedades curativas de extractos fitoquímico y metabolitos activos, entre ellas efecto ansiolítico [1].

Dentro de este género hay cientos de especies de *Passiflora* que a pesar de sus prometedoras propiedades curativas que siguen despertando interés como *Passiflora incarnata*, que es la especie más estudiada del género y la más utilizada en formulaciones de medicamentos ansiolíticos naturales, incluso ya se le empezó a evaluar no sólo a nivel de extractos sino también a nivel de metabolitos secundarios como la crisina [2-4]. Existen estudios en otras especies de *Passiflora* [5,6]. Otra planta bastante estudiada es *P. edulis*, que por su efecto ansiolítico se usa en algunos estudios como control positivo natural [7]. Por otro lado, existen especies que no han sido tan estudiadas como es el caso de *Passiflora tripartita* var. *mollissima* especialmente en su efecto ansiolítico.

Se podría pensar que al compartir las especies del mismo género sus propiedades son lo suficientemente similares para extrapolar los resultados de investigaciones de una planta a otra. Sin embargo, el estudio específico de las especies que comparten el género es fundamental porque hay indicios de que los extractos de estas especies pueden presentar diferentes propiedades. Un ejemplo de esto se observa en una investigación sobre la actividad inhibidora contra la leucemia linfoblástica aguda humana CCRF-CEM de 3 extractos: *P. alata*, *P. incarnata* y *P. caerulea*, reportándose que *P. alata* y *P. incarnata* tuvieron una potente actividad inhibitoria, mientras que *P. caerulea* no mostró actividad (o la actividad fue deficiente); y todo ello a pesar de las similitudes en el perfil fitoquímico de calidad de los extractos de *P. caerulea* y *P. incarnata*, por lo que los autores atribuyen que las diferencias en la cantidad de compuestos químicos pueden determinar su variada potencia farmacológica [8].

El recopilar los estudios científicos que determinaron el efecto ansiolítico específicamente en la planta *P. tripartita* var. *mollissima* usando modelos animales para analizar la parte metodológica y hallazgos obtenidos, se hace con la expectativa de encontrar si el efecto ansiolítico está lo suficientemente validado, cuanto se ha avanzado en esta línea de investigación, en que etapas nos encontramos para poder considerar a esta planta como fuente de un fármaco que pueda combatir la ansiedad en los humanos y qué enfoques podrían considerarse para complementar el conocimiento adquirido para aprovechar las potencialidades de esta planta. Es necesario destacar que *P. tripartita* var. *mollissima* es un recurso vegetal disponible en Perú y otros países latinoamericanos [9].

El objetivo de esta revisión fue proporcionar una visión panorámica de las publicaciones científicas que determinaron el efecto ansiolítico de la planta *Passiflora tripartita* var. *mollissima* evaluada en modelos animales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Estrategia de búsqueda y criterios de elegibilidad.

La revisión se basó en las directrices de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA) [10].

Se realizó una búsqueda manual en 4 bases de datos: Dimensions, Scopus, Pubmed y Google Scholar, entre octubre del 2024 y enero del 2025. Para la búsqueda se usaron los siguientes términos con el operador booleano "and": "passiflora tripartita and anxiety", "passiflora tripartita and anxiolytic", "passiflora mollissima and anxiety", "passiflora mollissima and anxiolytic". Adicionalmente, buscando en Google search se encontró una publicación adicional que cumplía los criterios pero que no fue recuperada por ninguna de las búsquedas anteriores. Posteriormente se ingresaron los resultados de estas bases de datos en Covidence, para eliminar publicaciones duplicadas, hacer el screening, y finalmente obtener las publicaciones que se consideraron en esta investigación.

### Criterios de Inclusión.

- Publicación sea artículo científico o tesis/disertación.
- Publicación haya estudiado a la especie *P. tripartita* var. *mollissima*.
- Publicación haya determinado experimentalmente el efecto ansiolítico.
- Publicación esté escrita en idioma español, inglés o portugués.

### Criterios de Exclusión.

- Publicación sea otro tipo de documento distinto a artículo científico o tesis/disertación.
- Publicación haya estudiado especies del género *Passiflora* pero que no sea *P. tripartita* var. *mollissima*.
- Que no se haya estudiado el efecto ansiolítico experimentalmente u haya tratado de otro tema.
- Publicación haya sido escrita en idiomas distintos al español, inglés o portugués.

### Síntesis de datos.

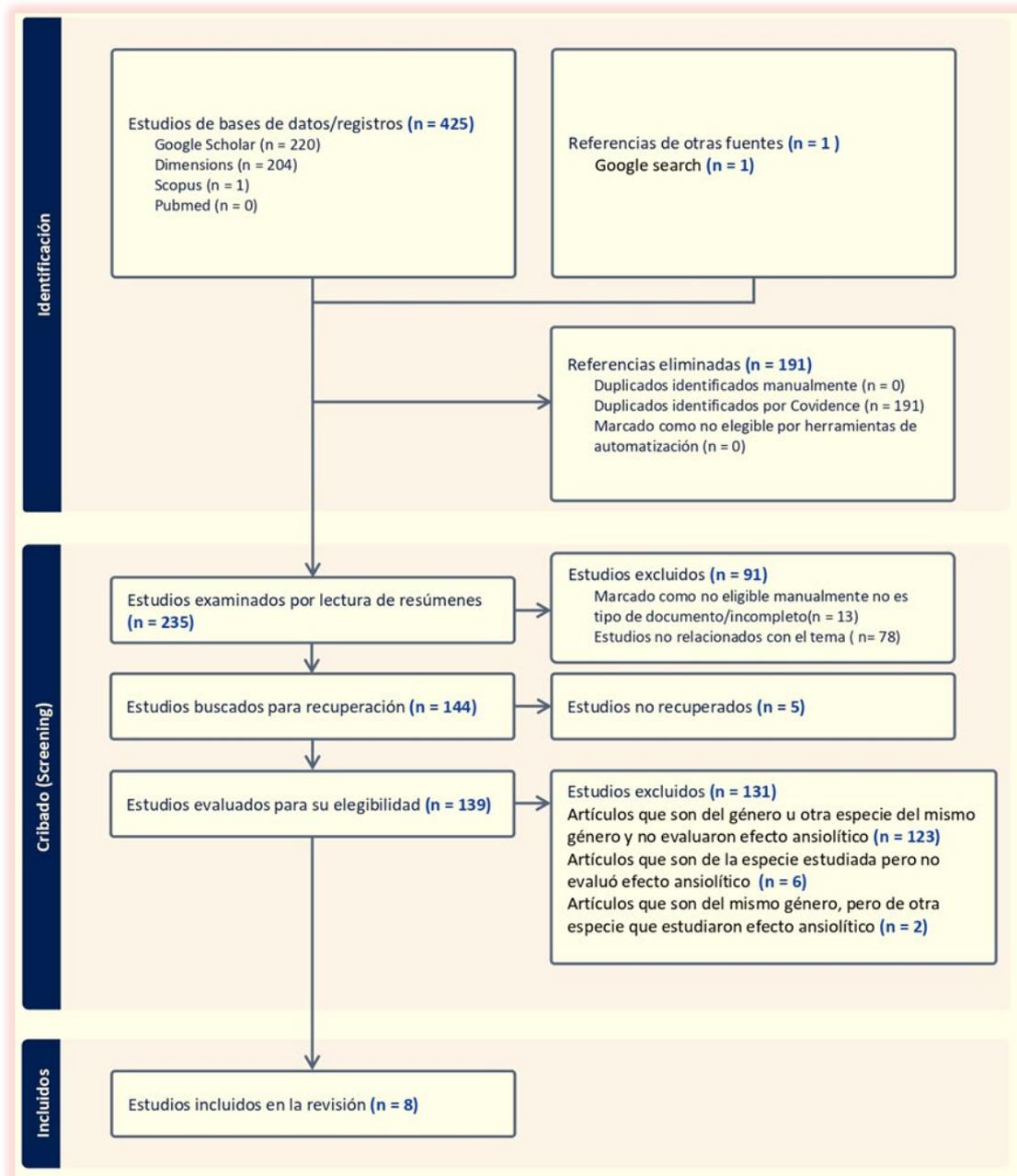
Se recopiló la información de los estudios incluidos para el análisis: el tipo de investigación, tipo de preparado de la planta *P. tripartita* var. *mollissima*, controles utilizados, métodos/pruebas para evaluar el efecto ansiolítico, modelo animal utilizado y sexo, y explicación del mecanismo de acción del efecto ansiolítico, cuando hayan estado disponibles.

## RESULTADOS

Al realizar la búsqueda con la base de datos Dimensions, usando los términos en la búsqueda “passiflora tripartita and anxiety”, se obtuvieron 36 referencias; “passiflora tripartita and anxiolytic”, lo que generó 48 publicaciones; “passiflora mollissima and anxiety”, generó 48 publicaciones; y con “passiflora mollissima and anxiolytic” se obtuvo 72 artículos. Con la base de datos Google Scholar, se generaron los siguientes resultados, 220 publicaciones, 100 publicaciones al usar usando los términos “passiflora tripartita and anxiety”, mientras que al buscar con los términos “passiflora mollissima and anxiolytic” se obtuvo 122 publicaciones.

Con la base de datos Scopus, al buscar usando los términos “passiflora tripartita and anxiolytics” se encontró sólo 1 publicación. Este mismo resultado se obtuvo al ejecutar la búsqueda con los términos “passiflora tripartita and anxiolytic”, “passiflora mollissima and anxiety” y “passiflora mollissima and anxiolytic”. Cuando se utilizó la base de datos Pubmed para realizar la búsqueda usando los términos antes mencionados se generaron 0 resultados. Una investigación adicional fue agregada porque se le encontró al usar Google search y no en las otras bases de datos utilizadas.

El diagrama de flujo del método PRISMA muestra cómo se ejecutó el proceso de selección de las publicaciones utilizadas y el número de publicaciones seleccionadas para desarrollar la revisión (figura 1).



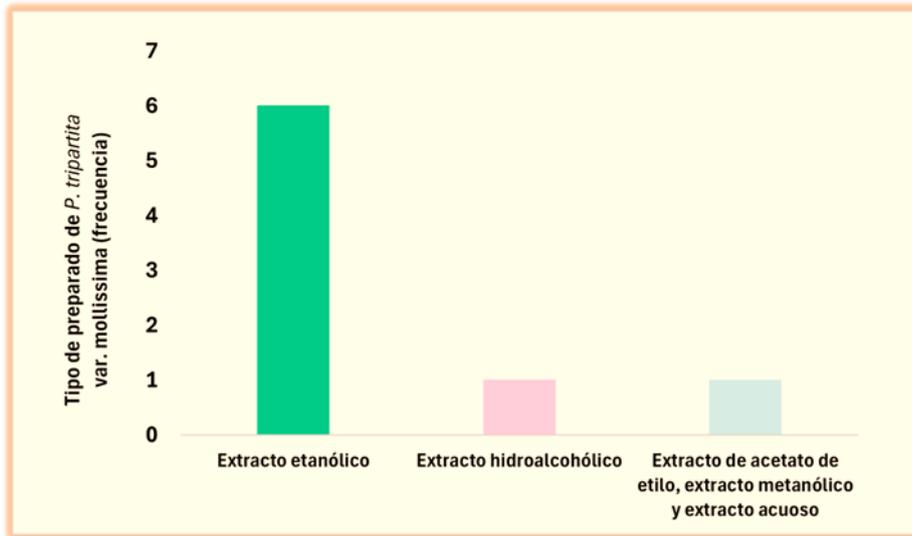
**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA que representa el proceso de evaluación y selección de las publicaciones evaluadas y el número de publicaciones seleccionadas para desarrollar la revisión.

En la **Tabla 1**, se expone la información y hallazgos más relevantes de las publicaciones realizadas para entender lo que los autores ejecutaron y lo que obtuvieron.

**Tabla 1.** Resumen de las investigaciones realizadas experimentalmente para evaluar el efecto ansiolítico de *P. tripartita* var. mollissima en modelos animales.

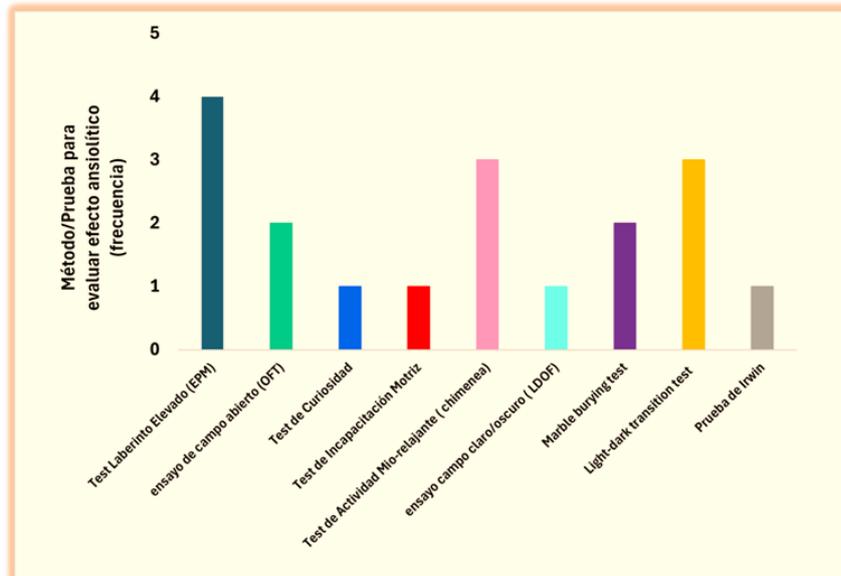
Título de investigación	Tipo de publicación	Año de publicación	Tipo de preparado (extractos) de la planta y dosis	Parte de la planta utilizada	Controles utilizados	Vía de administración	Prueba para evaluar efecto ansiolítico	Frecuencia de ejecución de prueba(s) para evaluar efecto ansiolítico	Modelo animal utilizado, sexo, edad, peso	Dosis con mayor efecto ansiolítico
Evaluación del efecto ansiolítico del extracto hidroalcohólico de flor de taxo ( <i>Passiflora tripartita</i> var. Mollissima) en ratones ( <i>Mus musculus</i> ) [7].	Tesis	2014	Extracto hidroalcohólico (30% alcohol) concentraciones de 40%; 70 %; 100%	Flor	Blanco: propilenglicol 15%. Control positivo natural: Extracto de <i>Passiflora edulis</i> . Control positivo químico: Diazepam.	Vía oral	Test Laberinto Elevado (EPM), Test Laberinto (actividad exploratoria), Test de Curiosidad, Test de Incapacitación Motriz y Test de Actividad Miorrelajante (chimenea)	Las pruebas se realizaron después de 30 min de la administración.  El ensayo se realizó por 3 ocasiones (día 1, día 4 y día 7).	<i>Mus musculus</i> – no específica, aunque en su marco teórico menciona que hembras son más propensas a episodios ansiosos. No específica edad ni peso.	100% del extracto hidroalcohólico de flor
Evaluación ansiolítica comparativa por solventes de los extractos de hojas flores de <i>Passiflora manicata</i> y <i>Passiflora tripartita</i> mediante administración vía oral en ratones <i>Mus musculus</i> . [11].	Tesis	2016	Extracto de acetato de etilo, extracto metanólico y extracto acuoso 50 mg/Kg reconstituido en solución de propilenglicol al 10%.	Flor y hojas	Blanco: propilenglicol al 10%. Control positivo químico: clonazepam 0,5 mg/Kg	Vía oral	EPM, ensayo de campo abierto (OFT), ensayo campo claro/oscuro (LDOF), test de la chimenea	Única. Un individuo para cada prueba.	<i>Mus musculus</i> – hembras, de 6 a 10 semanas de edad, peso de 25- 35 g.	Dosis de 50 mg/Kg del extracto metanólico de hojas de <i>P. tripartita</i>
Efecto del extracto etanólico de <i>Passiflora tripartita</i> (tumbo serrano) en la ansiedad, en <i>Mus musculus</i> var. albinus [12].	Tesis	2016	Extracto etanólico al 45%, dosis 100 y 200 mg/kg	hojas	Blanco: solución salina. Control positivo químico: Diazepam 1 mg/kg.	Vía intraperitoneal (VIP)	Prueba de enterramiento de esfera o Marble burying test.	Única	<i>Mus musculus</i> – machos, 7 a 8 semanas de edad, peso de 17 a 22 g.	Las dosis de 100 y 200 mg/kg del extracto etanólico (no se pudo determinar cuál de ellas tiene más efecto).
Determinación de la dosis efectiva para actividad ansiolítica del extracto etanólico de hojas de <i>Passiflora manicata</i> y <i>Passiflora tripartita</i> en ratones <i>Mus musculus</i> mediante administración oral [13].	Tesis	2017	Extracto etanólico (85% etanol), dosis de 25, 50, 100, 200 y 300 mg/Kg	hojas	Blanco: propilenglicol 15%. Control positivo químico: Clonazepam 0,5mg/kg Control positivo natural: Extracto de <i>P. edulis</i> Control negativo: solamente recibió alimento y agua. Control positivo: inducción de estrés experimental con Técnica de Nado Forzado (Porsolt). Control positivo químico: Alprazolam, previa inducción de estrés experimental con Porsolt.	Vía oral	EPM, OFT, cuarto claro/oscuro y actividad miorrelajante (chimenea)	Única. 4 test se realizaron de manera consecutiva en orden similar	<i>Mus musculus</i> – hembras, adultas, peso de 25 a 35 g.	Las dosis de <i>P. manicata</i> fue de 300 mg/kg y la dosis para <i>P. tripartita</i> fue de 25 mg/kg
Efecto del extracto etanólico de hojas de <i>Passiflora tripartita</i> (Tumbo Serrano) en <i>Rattus Norvegicus</i> var. albinus con ansiedad inducida [15].	Tesis	2020	Extracto etanólico, dosis 200 y 400 mg/Kg después de inducción de estrés experimental con Técnica de Nado Forzado (Porsolt)	hojas	Blanco: solución negativa: solamente recibió alimento y agua. Control positivo: inducción de estrés experimental con Técnica de Nado Forzado (Porsolt). Control positivo químico: Alprazolam, previa inducción de estrés experimental con Porsolt.	Vía orogástrica	EPM	Única	<i>Rattus norvegicus</i> var. albinus – no específica sexo – peso 250 ± 10 g.	La dosis de 200 mg/Kg
Neuropharmacological and anxiolytic effects of extracts of <i>Passiflora tripartita</i> var. mollissima on mice [9].	Artículo científico	2024	Extracto etanólico (al 45%), dosis 100 y 200 mg/kg en solución salina.	hojas	Blanco: 0.1 mL/kg de cloruro de sodio (0.9%) Control positivo químico: Diazepam 1 mg/kg.	VIP	Prueba de enterramiento de esfera o Marble burying test y prueba de Irwin	Única	<i>Mus musculus</i> - Machos, adultos de 7 a 8 semanas, peso promedio de 17.8 g (marbke burying test) y 27.17 g (Prueba de Irwin).	La dosis de 200 mg/Kg.
Metabolite profile of <i>Passiflora mollissima</i> leaf using UHPLC-ESI-MS and its potential anxiolytic activity in mice [16].	Artículo científico	2024	Extracto etanólico (al 45%), dosis 50 y 100 mg/kg en solución salina.	hojas	Blanco: 0.1 mL/kg de cloruro de sodio (0.9%) Control positivo químico: Diazepam 1 mg/kg.	VIP	Prueba de la caja luz- oscuridad o Light-dark transition test	Única	<i>Mus musculus</i> - Machos, 5 meses.	La dosis de 100 mg/Kg, aunque ya con 50 mg/Kg hay efecto ansiolítico.

La mayoría de los estudios suelen usar un solo método de elaboración de preparado (extracto) de la planta.



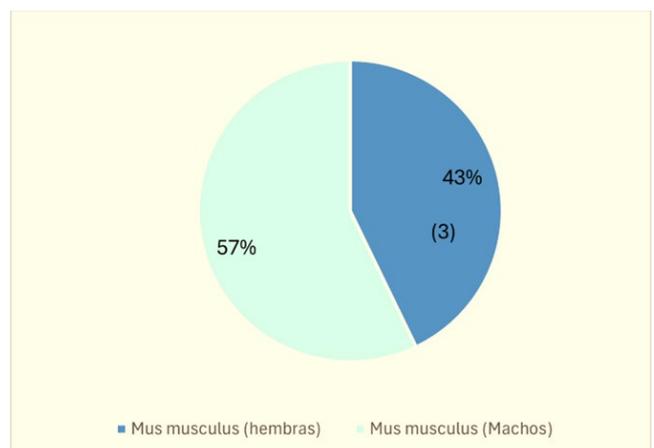
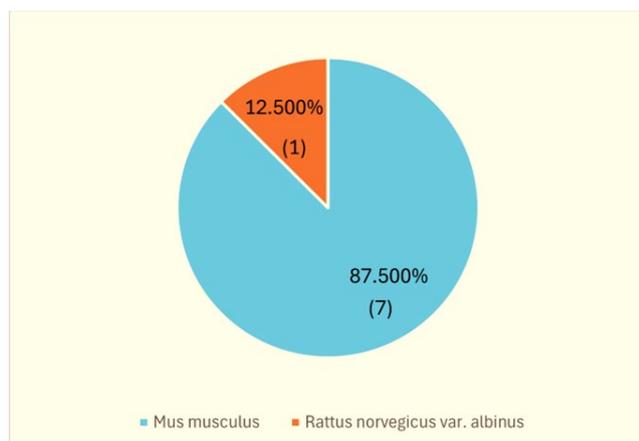
**Figura 2.** Tipos de preparados administrados en las investigaciones realizadas experimentalmente para evaluar el efecto ansiolítico de P. tripartita var. mollissima en modelos animales.

Sólo dos investigaciones usaron una prueba para determinar el efecto ansiolítico de P. tripartita var. mollissima, las otras cinco investigaciones usaron por lo menos dos pruebas. Detalles de esto se encuentran disponibles en la [Tabla 1](#).



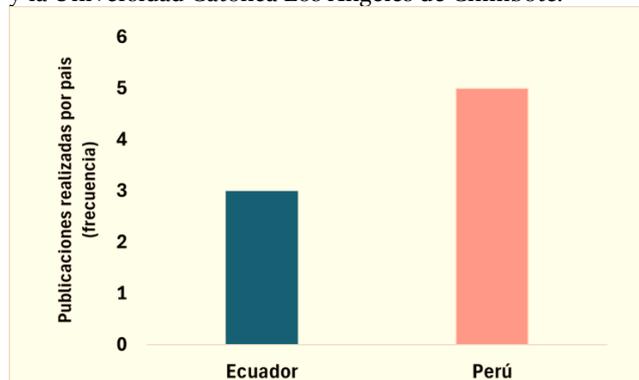
**Figura 3.** Métodos/Pruebas utilizadas en las investigaciones realizadas experimentalmente para evaluar el efecto ansiolítico de P. tripartita var. mollissima en modelos animales.

El sexo de las ratas usadas en una investigación no fue especificado por los autores.



**Figura 4.** Modelos animales utilizados en las investigaciones realizadas experimentalmente para evaluar el efecto ansiolítico de *P. tripartita* var. *mollissima* en modelos animales.

Las investigaciones ejecutadas en Ecuador proceden de la Universidad de Chimborazo y las investigaciones realizadas en Perú se ejecutaron en la Universidad Nacional de Trujillo y la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote.



**Figura 5.** Procedencia de las investigaciones realizadas experimentalmente para evaluar el efecto ansiolítico de *P. tripartita* var. *mollissima* en modelos animales.

## DISCUSIÓN

Como se puede apreciar en la **Tabla 1**, las investigaciones comparten el objetivo común de determinar el efecto ansiolítico de *P. tripartita* var. *mollissima* a fin de que pueda ser usado para tratar la ansiedad [7,9,11,12,13,14,15]. Prueba de ello es que reportaron dosis que generó el mayor efecto ansiolítico según los extractos utilizados.

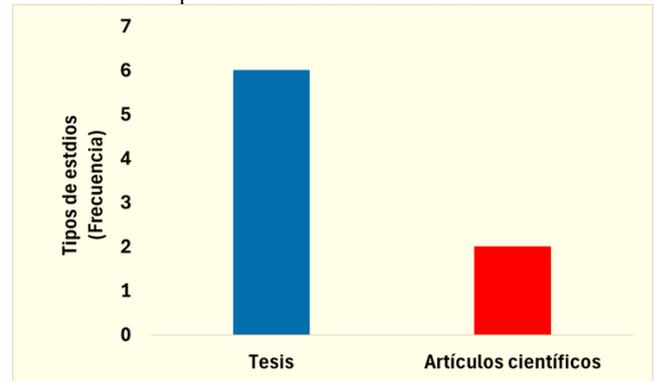
Dos estudios también evaluaron las características fisicoquímicas [7,9]. Riofrío y colaboradores adicionalmente determinaron las características químicas y organolépticas del extracto utilizado [7]. Otra investigación llegó a identificar y aislar 6 metabolitos secundarios de C-glucósidos de flavona [16]. Una de las investigaciones utilizó Cromatografía de capa fina (TLC) para determinar los glicósidos flavónicos, e hizo la cuantificación de flavonoides totales por espectrofotometría [13]. La investigación realizada por Idrobo Bermeo fue la única que evaluó el efecto citotóxico usando *Artemia salina* [11].

En cuanto a los preparados de plantas evaluados, al observar la **Figura 1** queda claro que los extractos etanólicos han sido los más utilizados para evaluar el efecto ansiolítico de *P. tripartita* var. *mollissima*, en un equivalente de 75%

La elección de un cierto tipo de extracto específico para los tratamientos dependerá de la hipótesis que maneje el investigador sobre los tipos de metabolitos secundarios que podrían ser responsables de la acción ansiolítica. Normalmente los extractos etanólicos usan como solvente etanol puro por lo que solamente aislarían compuestos polares y algunos semipolares lo cual acarrearía el riesgo de no extraer compuestos apolares. Por otro lado, los extractos hidroalcohólicos se preparan mezclando agua y etanol; el agua permite extraer arrastrando compuestos hidrosolubles y no polares, y también algunos compuestos intermedios entre la polaridad del agua y el etanol. Sin embargo, al observar la parte metodológica, los extractos etanólicos no han usado etanol al 100% sino al 45% (ver **Tabla 1**), por lo que los compuestos apolares también deberían haber sido extraídos.

La decisión de usar ciertas partes de la planta estará en función de los conocimientos previos de los compuestos que contienen y ello influirá en el tipo de extracto a utilizar. Al visualizar la **Tabla 1** queda evidenciado que la gran mayoría

de las publicaciones tipo tesis fueron recuperadas con la base de datos Google Scholar. Por otro lado, el artículo científico si fue obtenido por todas las bases de datos.



**Figura 6.** Tipo de publicaciones incluidas en la revisión el efecto ansiolítico de *P. tripartita* var. *mollissima* en modelos animales

de estudios utilizaron hojas. Esto se explicaría porque en un trabajo realizado en hojas de 3 especies del género *Passiflora* diferentes a nuestra especie, se encontraron una serie de compuestos con potencial farmacológico [8]. Cuando se evaluaron las hojas de *P. tripartita* var. *mollissima* usando ultrahigh-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry with electrospray ionization (UHPLC-ESI-MS/MS) se identificaron los siguientes metabolitos secundarios: vicenina 2, lucenina 2, shaftoside, orientina, vitexina y glucopiranosil metil luteolina, a los que los autores atribuyen actividades biológicas, efectos neuroprotectores, antioxidantes, antiinflamatorios, antibacterianos y anticancerígenos [16], con lo cual se puede notar coincidencias en la presencia de ciertos compuestos como por ejemplo vitexina y luteolina.

Cabe mencionar que ya se están usando diferente tipo de preparados y vía de administración para evaluar efecto ansiolítico de *Passiflora*. El estudio fue ejecutado en perros a los cuales se les administró galletas elaboradas con extracto de *Passiflora* sp. [17], pero esta investigación no fue considerada en esta revisión porque trabajo con el género.

En la figura 2, se muestran que los estudios para evaluar el efecto ansiolítico se usaron varias pruebas para evaluar el estado emocional, específicamente el grado de ansiedad expresado de modo conductual, siendo la más usada el laberinto elevado en cruz (EPM), seguido por la prueba de actividad mio-relajante (chimenea).

Lo que también es evidente al revisar la **Figura 2** y la **Tabla 1** son las diferentes metodologías usadas para evaluar el potencial efecto ansiolítico, lo cual dificulta la comparación de los resultados obtenidos para su validación porque hay variaciones en, por ejemplo en el tipo y cantidad de pruebas utilizadas (y cuantas veces se realizó), en el tipo de extracto, los controles utilizados, el modelo animal (sexo, edad, peso), entre otras y estos elementos son elementos que pueden influir en los resultados, por ejemplo en un estudio se llegó a usar 5 pruebas [7] y dichas pruebas se repitieron 3 veces. Otro ejemplo interesante fue que en otra investigación se hizo una inducción previa de estrés antes de evaluar el efecto del ansiolítico [15]. ¿Alteró esto el resultado con respecto a otros estudios?

La variación en la cantidad de veces en las que se evaluó el efecto ansiolítico con cierta prueba y cuantas veces se

hicieron dichas pruebas podría afectar los resultados por cuando los individuos sometidos a las pruebas pues podrían tener un acostumbamiento a la prueba o como podría haber sucedido en el caso del estudio de Río frio, al posible acostumbamiento al fármaco, algo que se pudo apreciar al ver la disminución gradual del efecto ansiolítico entre la primera, segunda y tercera evaluación en el EPM. Y similar situación sucedió con las otras pruebas [7].

La iniciativa del estudio que usó múltiples pruebas quizá sería establecer si todas las pruebas utilizadas para determinar efecto ansiolítico brindan el mismo resultado, aunque es necesario considerar que cada prueba evalúa el grado de ansiedad considerando diferentes elementos. Entonces el saber que prueba se usó, que comportamiento evalúa y sus limitaciones es necesario para interpretar la capacidad de realmente detectar la ansiedad [18].

Un elemento adicional al aplicar las pruebas es ver los elementos que pueden afectar sus resultados, por ejemplo, en un estudio en el que se compara el EPM y OFT se ve que en este último las características ambientales si afecta los resultados, y consideraron que no existe unanimidad en la literatura acerca del impacto del enriquecimiento ambiental sobre la conducta ansiosa en estudios con ambas pruebas [19].

Otro aspecto relacionado con las pruebas usadas para evaluar ansiedad es que ciertos estudios no hicieron procedimientos para inducir ansiedad per se, sino que 5 minutos después de administrado el tratamiento [11,13] o 30 minutos después, los individuos pasaron las pruebas [13]. Por otro lado, Tarrillo si hizo una inducción a estrés experimental, la cual realizó sometiendo a los animales de experimentación a la Técnica de Nado Forzado (Porsolt) antes de la evaluación ansiolítica [15]. Esta ansiedad sería de carácter agudo porque se hizo en un momento específico, quedando en el aire el determinar el efecto ansiolítico en ansiedad crónica, por lo que deberían considerarse en la parte metodológica métodos de inducción de este tipo de ansiedad.

Con respecto a la Figura 3, se puede apreciar que sólo se usaron 2 modelos animales siendo el más utilizado *Mus musculus*. Complementando esto podemos considerar los detalles brindados en la Tabla 1 en la cual se ve el sexo y edad de los individuos participantes. Aunque se podría creer que por ser ambas especies roedores es indistinto usar un modelo animal o el otro, esto sería inexacto, por ejemplo, las ratas tienen una serie de claras ventajas, como el tamaño relativamente grande de sus cerebros, lo que hace que la cirugía cerebral sea mucho más sencilla, son mucho más fáciles de manipular que los ratones y se estresan menos fácilmente con el contacto humano que los ratones. De hecho, hay un artículo que hace una comparación entre el comportamiento de ambos roedores [20]. Por lo tanto, se debería indagar siempre antes de hacer una investigación las características particulares del modelo animal a utilizar porque esto enriquecerá la interpretación de los resultados.

En cuanto al sexo usado en los modelos animales, Idrobo Bermeo justificó el uso de ratones macho adultos argumentando que de esto evita alteraciones producto del crecimiento, que se podría controlar mejor el peso, actividad, alimentación, hidratación y presentarían una mayor resistencia frente a la manipulación. Otro estudio argumentó que las hembras presentan un sistema nervioso más susceptible por sus cambios hormonales, en el Estro y en la maternidad [11].

Hay un estudio que hace un análisis detallado -por prueba- de si el sexo de los animales generaría diferencias en el grado

de ansiedad. En dicho estudio se afirma que, si bien las hembras parecen responder de manera cualitativamente similar en la mayoría de las pruebas de comportamiento desarrolladas para modelar el miedo o la ansiedad en roedores machos, se debe tener presente que los cerebros de los machos y las hembras no necesariamente utilizan los mismos mecanismos neuronales para lograr el mismo resultado conductual. Otro aspecto para considerar es que la capacidad de respuesta conductual y la acción de los fármacos en las hembras pueden verse influidas por el entorno químico cambiante del cerebro durante el ciclo estral. Por lo tanto, sugieren una mayor validación y estandarización de los protocolos experimentales para facilitar la búsqueda y caracterización de nuevos agentes ansiolíticos para ambos sexos. También sugirieron que el desarrollo de fármacos debe adaptarse para incluir la psicofarmacología femenina, considerando cuidadosamente las pruebas de comportamiento adecuadas [21]. Por el contrario, otra investigación afirma que estudios recientes sugieren que no existen diferencias cualitativas entre machos y hembras cuando se trata del análisis ansiogénico. Además, aunque existe una diferencia entre los animales debido a la edad y el ciclo estral, se asume que esta influencia puede estar igualmente distribuida entre las pruebas ya que son los mismos animales. Por lo tanto, cualquier diferencia observada nos lleva a pensar que se debe a la sensibilidad de las pruebas a estas variables [19].

Vale aclarar que hay una investigación que usó como modelo animal a *Rattus Norvegicus* var. albinus. No especificó el sexo de los individuos evaluados ni su edad, por lo que a partir del peso promedio de los individuos se pudo establecer que se trataron de individuos adultos [15].

En la Figura 4, se aprecia la procedencia de las investigaciones consideradas en este trabajo. Lo que resalta es que solamente países sudamericanos (específicamente Ecuador y Perú) han realizado estudios para determinar el efecto ansiolítico de *P. tripartita* var. mollissima. Quizá estas investigaciones han sido motivadas por la capacidad ansiolítica reportada en otras especies del género *Passiflora*, por los conocimientos etnobotánicos y por la idea de usar una especie que al estar disponible permitiría obtener un futuro medicamento más accesible.

Al observar la Figura 5 queda claro que la mayoría de los estudios que buscaron determinar el efecto ansiolítico de la planta evaluada fueron tesis, por lo que la única base de datos que logró recuperarlos fue Google Scholar. Con esto queda claro que el riesgo es que haya menos difusión de los conocimientos obtenidos por ser estos trabajos más difíciles de encontrar en comparación con los artículos científicos. Para que los conocimientos sean validados sería necesario que se siga incentivando que las tesis pudieran ser la base para publicar artículos científicos en revistas científicas indexadas porque permitiría una revisión más exhaustiva de la calidad de la investigación por la evaluación es por pares realizada por expertos procedentes de diferentes instituciones. Todo ello generaría que haya una difusión masiva de nuevos conocimientos, más allá de los repositorios institucionales.

En cuanto a los posibles mecanismos de acción del potencial ansiolítico, todas las investigaciones postulan que ciertos metabolitos secundarios serían los responsables de dicho efecto porque esas propiedades les ha atribuido la literatura en otras plantas incluidas las del género *Passiflora*.

Un estudio afirma que compuestos serían responsables del efecto ansiolítico, para *P. manicata* serían chaftoside y apigenina, mientras que para *P. tripartita* serían la isovitexina

e isoorientina, los que determinaron usando TLC [13]. La determinación de composición fitoquímica de *P. tripartita* var. *mollissima* detectó la presencia de importantes metabolitos secundarios, incluidos alcaloides (detectados por las pruebas de Dragendorf, Hager, Mayer y Wagner), derivados fenólicos (reacción de cloruro férrico), flavonoides (reacción de Shinoda) y azúcares reductores (reacción de Fehling) [9].

Además de estos compuestos, varias investigaciones coinciden en el argumento de que el flavonoide crisina tiene afinidad por el receptor GABA, y por ello regularía la actividad de los canales de cloruro en las neuronas y ejerciendo así un efecto ansiolítico [12,15]. La administración de crisina por vía intraperitoneal a ratones ejerce un efecto ansiolítico al actuar sobre el sitio de reconocimiento de las benzodiazepinas. Comparado con el Alprazolam en sí, tiene una mayor afinidad por los receptores GABAA, pero mantiene su efecto ansiolítico y sin los efectos adversos benzodiazepinas [15].

Otra investigación postuló, basada en la literatura, que la administración sistémica de vitexina mostraría una protección selectiva contra las convulsiones inducidas químicamente, sugiriendo que ésta actúa principalmente en la modulación de la neurotransmisión GABAérgica y/o vías relacionadas, lo que brinda propiedades anticonvulsivas y ansiolíticas [16].

Por todo lo antes expuesto, queda claro que no hay estudios específicos que hayan evaluado el efecto ansiolítico de cada metabolito secundario o combinación de estos que es lo está presente en los extractos, quedando pendiente orientar las investigaciones hacia esta dirección.

Algo que también debería considerarse en futuros estudios es la utilización de modelos de ansiedad crónica para poder establecer como es el efecto ansiolítico, porque hasta la fecha las pruebas utilizadas para evaluar el estado emocional de los modelos animales se han considerado como elementos estresores a nivel agudo y a la vez instrumentos de medición de ansiedad, excepto en un estudio que si hizo una inducción aguda de ansiedad previo a las pruebas [15].

## CONCLUSIONES

Esta revisión demuestra que si bien se han determinado dosis de extractos de plantas con efecto ansiolítico, aún está pendiente ir más allá del aislamiento, identificación y caracterización de los metabolitos secundarios a los que se les atribuye ser responsables del efecto ansiolítico, es decir, realizar estudios sobre pruebas de toxicidad, mecanismos de acción, estudios dosis-respuesta de metabolitos secundarios, estudios farmacocinéticos y en función de esto, finalmente llegar a ensayos clínicos. Todo esto considerando que la ansiedad es un desafío terapéutico de gran envergadura por su complejidad porque esta involucra vías interconectadas.

Además, debido a que las investigaciones evaluadas tuvieron diferentes enfoques metodológicos para evaluar el efecto ansiolítico de esta planta, esto podría ser un factor en el hecho de que aún no existan estudios concluyentes sobre este efecto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ramesh S, Mahendran D, Kalimuthu A, Ravi M. The active compounds of *Passiflora* spp and their potential medicinal uses from both in vitro and in vivo evidences. 2021;4:45-55. doi:10.21608/jabps.2020.44321.1105
- [2] Brown E "Walter," Hurd NS, McCall S, Ceremuga TE. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA J.* 2007;75(5):333-337.
- [3] da Fonseca LR, Rodrigues R de A, Ramos A de S, et al. Herbal Medicinal Products from *Passiflora* for Anxiety: An Unexploited Potential. *ScientificWorldJournal.* 2020;2020:6598434. doi:10.1155/2020/6598434
- [4] Grundmann O, Wähling C, Staiger C, Buttenweck V. Anxiolytic effects of a passion flower (*Passiflora incarnata* L.) extract in the elevated plus maze in mice. *Pharmazie.* 2009;64(1):63-64.
- [5] Aziz MdA, Ahsan M, Hasan C, Masud MM. Tocopherols, Polyphenols and Steroids from *Passiflora edulis* and Bioactivities of its Extractives. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2017;16:55. doi:10.3329/dujps.v16i1.33382
- [6] Reginatto FH, De-Paris F, Petry RD, et al. Evaluation of anxiolytic activity of spray dried powders of two South Brazilian *Passiflora* species. *Phytotherapy Research.* 2006;20(5):348-351. doi:10.1002/ptr.1853
- [7] Riofrío Basantes KA. Evaluación del efecto ansiolítico del extracto hidroalcohólico de flor de taxo (*Passiflora tripartita* var. *Mollissima*) en ratones (*Mus musculus*) [Tesis de bachelor]. Chimborazo: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2014. Disponible en: <http://dspace.epoch.edu.ec/handle/123456789/3198>
- [8] Ozarowski M, Piasecka A, Paszel-Jaworska A, et al. Comparison of bioactive compounds content in leaf extracts of *Passiflora incarnata*, *P. caerulea* and *P. alata* and in vitro cytotoxic potential on leukemia cell lines. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2018;28(2):179-191. doi:10.1016/j.bjp.2018.01.006
- [9] Marín-Tello C, Gil-Velásquez J, Díaz-Espinoza D, Gil-Velásquez A, Vásquez-Kool J. Neuropharmacological and anxiolytic effects of extracts of *Passiflora tripartita* var. *mollissima* on mice. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.* 2024;23(1):111-121. doi:10.37360/blacpma.24.23.1.7
- [10] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
- [11] Idrobo Bermeo TP. Evaluación ansiolítica comparativa por solventes de los extractos de hojas flores de *Passiflora manicata* y *Passiflora tripartita* mediante administración vía oral en ratones *Mus musculus*. bachelorThesis. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2016. Accessed October 23, 2024. <http://dspace.epoch.edu.ec/handle/123456789/5720>
- [12] Gil Velásquez JO. Efecto del extracto etanólico de hojas de *passiflora tripartita* (tumbo serrano) en la ansiedad, en *Mus musculus* var. *albinus* [Tesis de titulación]; Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2024. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14414/5848>
- [13] Silva Miñaca FE. Determinación de la dosis efectiva para actividad ansiolítica del extracto etanólico de hojas de *Passiflora manicata* y *Passiflora tripartita* en ratones *Mus musculus* mediante administración oral [Tesis de titulación]. Chimborazo: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2017. Disponible en: <http://dspace.epoch.edu.ec/handle/123456789/6420>
- [14] Caldas Aburto DA, Castillo Olivares EM. Efecto del extracto etanólico de hojas de *Passiflora tripartita* var. *mollissima* en ansiedad de *Mus musculus* var. *albinus*, evaluada por el método Luz – Oscuridad [Tesis I]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2024. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14414/10240>
- [15] Tarrillo Mendoza NL. Efecto del extracto etanólico de hojas de *Passiflora tripartita* (Tumbo Serrano) en *Rattus Norvegicus* var. *albinus* con ansiedad inducida. Extracto Etanólico, Laberinto en Cruz, *Passiflora Tripartita*, *Rattus Norvegicus* Var *Albinus*, Ansiedad Inducida [Tesis de bachiller]; 2024. Disponible en: <https://repositorio.uladech.edu.pe/handle/20.500.13032/29465>
- [16] Marín-Tello CL, Palacios-Briceño E, Universidad Nacional de Trujillo, et al. Metabolite profile of *Passiflora mollissima* leaf using UHPLC-ESI-MS and its potential anxiolytic activity in mice. *Vitae.* 2024;31(3). doi:10.17533/udea.vitae.v31n3a353723
- [17] Margutti BF, Poletini LGRM, Godinho J, Araújo DC de M. Avaliação da redução da ansiedade em cães por meio da administração de biscoitos caninos produzidos com extrato de *Passiflora* sp: um estudo duplo-cego / Assessment of anxiety reduction in dogs through the

- administration of canine biscuits produced with *Passiflora* sp. Extract: double-blind study. *Brazilian Journal of Development*. 2022;8(2):15024-15041. doi:10.34117/bjdv8n2-429
- [18] K.S.V. ABG, Dissanayake D, Gunatilake M, Kuzhandai Velu V, Paranthaman M. A short review on behavioural assessment methods in rodents. *Bioinformation*. 2023;19(8):866-870. doi:10.6026/97320630019866
- [19] Figueiredo Cerqueira MM de, Castro MML, Vieira AA, et al. Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice. *Heliyon*. 2023;9(4):e14522. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e14522
- [20] Ellenbroek B, Youn J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? *Dis Model Mech*. 2016;9(10):1079-1087. doi:10.1242/dmm.026120
- [21] Lovick TA, Zangrossi H. Effect of Estrous Cycle on Behavior of Females in Rodent Tests of Anxiety. *Front Psychiatry*. 2021;12. doi:10.3389/fpsy.2021.711065