

# ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA Y ANALGÉSICA DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *PEPEROMIA DOLABRIFORMIS*

Ms. Paúl Alan Arkin Alvarado-García<sup>1</sup>

Q.F. Bertha Mirella Alfaro-Ttito<sup>2</sup>

Q.F. Yesica Paola García-Rodríguez<sup>2</sup>

Dra. Marilú Roxana Soto-Vásquez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Docente. Escuela de Medicina. Universidad César Vallejo. Trujillo, Perú

<sup>2</sup> Egresada. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

<sup>3</sup> Docente. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

## Correspondencia:

Ms. Paúl Alan Arkin Alvarado García.

Escuela de Medicina. Universidad César Vallejo. Trujillo- Perú

Av. Larco 1770, Trujillo 13001. Teléfono:0051-998435700

Email: [palvaradog@ucvvirtual.edu.pe](mailto:palvaradog@ucvvirtual.edu.pe)

Recibido: 25/5/2021

Aceptado: 19/5/2022

## RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo evaluar la actividad antidepresiva y analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Peperomia dolabriformis* en modelos animales. La actividad antidepresiva fue evaluada mediante el test de nado forzado y la actividad analgésica mediante el test de contorsiones abdominales. En la actividad antidepresiva se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos y el control ( $p < 0.05$ ), siendo el tratamiento con Imipramina y el extracto hidroalcohólico a dosis de 10 mg/k los más significativos. También se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos y el control en la actividad analgésica ( $p < 0.05$ ); siendo el extracto hidroalcohólico a la dosis de 30 mg/k el que presentó mayor porcentaje de inhibición de contorsiones abdominales (88.11%) en comparación con indometacina (78.78%).

**Palabras clave:** extracto hidroalcohólico, *Peperomia dolabriformis*, depresión, dolor.

# ANTIDEPRESSANT AND ANALGESIC ACTIVITY OF THE HYDROALCOHOLIC EXTRACT OF THE LEAVES OF *PEPEROMIA DOLABRIFORMIS*

## ABSTRACT

The present research aimed to evaluate the antidepressant and analgesic activity of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Peperomia dolabriformis* in animal models. The antidepressant activity was evaluated by the forced swim test and the analgesic activity by the abdominal writhing test. In antidepressant activity, significant differences were found between all groups and the control ( $p < 0.05$ ), being the treatment with Imipramine, and the hydroalcoholic extract at doses of 10 mg / Kg., The most significant. Significant differences were also found between all groups and the control in analgesic activity ( $p < 0.05$ ); being the hydroalcoholic extract at a dose of 30 mg/k the one that presented the highest percentage of inhibition of abdominal contortions (88.11%) compared to indomethacin (78.78%).

**Keywords:** hydroalcoholic extract, *Peperomia dolabriformis*, depression, pain.

## INTRODUCCIÓN

Depresión y dolor son dos enfermedades que se encuentran estrechamente unidas, además de ser altamente prevalentes, a tal punto de constituirse como dos de las mayores causas de atención ambulatoria (1). Incluso por situaciones de la pandemia global por COVID-19, estudios afirman que la prevalencia de depresión es siete veces mayor que hace cuatro años (2); mientras que solo la prevalencia del dolor en pacientes con enfermedades crónicas se estima entre 40% y 60% (3).

Situaciones como la pandemia actual pueden generar situaciones muy estresantes y este tipo de situaciones pueden incrementar los niveles de depresión y ansiedad, produciendo cambios fisiológicos que pueden a su vez influenciar sobre el sistema inmunológico (4). En este sentido, existe una relación íntima entre las células inmunológicas y las neuronas nociceptivas como aspectos fundamentales en la inflamación y el dolor agudo y crónico (5). El uso de plantas, extractos de plantas, fitomedicamentos, entre otros que conforman los productos naturales, ha ido ganando aceptación por la medicina moderna, bajo la correspondiente validación científica. Sin embargo, solo entre el 3% y el 5% de las plantas existentes han sido bien investigadas, existiendo un enorme potencial de investigación en la búsqueda de alternativas naturales para los problemas de salud (6).

Las plantas del género *Peperomia* perteneciente a la familia Piperaceae, han sido usadas de manera tradicional como sedantes y antiinflamatorios tópicos, habiéndose demostrado científicamente sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias (7). Perteneciente a este género se encuentra *Peperomia dolabriformis*, conocida comúnmente como congona de zorro, probablemente la más conocida y más ampliamente cultivada (8). Se han realizado estudios de esta especie, comprobado el efecto cicatrizante de un gel a base de sus extractos (9). Además del aceite esencial de esta se han estudiado sus propiedades antimicrobianas (10) y antioxidantes (11), comprobándose además su efecto ansiolítico (12).

Bajo lo anteriormente expuesto, el presente trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto antidepresivo y analgésico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Peperomia dolabriformis* en un modelo animal.

## MÉTODOS

### Material vegetal

Se recolectó un kilo de hojas de *Peperomia dolabriformis* Kunth de las lomas del Cerro Campana, distrito de Huancahuacho, provincia de Trujillo, región La Libertad- Perú. Un ejemplar completo de la especie vegetal fue identificado y depositado en el Herbarium Truxillense (HUT) de la Universidad Nacional de Trujillo, con voucher de registro 59458.

### Preparación del extracto hidroalcohólico

Las hojas fueron seleccionadas y lavadas. Posteriormente fueron cortadas en trozos de 1 cm x 1cm, colocándose 100 gr en frascos de vidrio de boca ancha color ámbar. A continuación se añadieron 500 mL de etanol-agua (7:3), mezclándose bien. Luego cada recipiente fue cerrado herméticamente, dejándose macerar por 7 días, agitándose 15 minutos dos veces al día. Después se procedió a filtrar con ayuda de bomba al vacío y papel filtro Whatman N°2. El líquido filtrado se denominó extracto hidroalcohólico de *Peperomia dolabriformis* (EHAPd), el cual se concentró en rotavapor hasta obtener un extracto blando, que fue secado a estufa a 40 °C. Una vez secado se guardó en frascos viales en refrigeración (4-8 °C) para posteriores ensayos.

### Tamizaje fitoquímico preliminar

Con la finalidad de determinar la presencia de metabolitos secundarios, se realizaron ensayos mediante reacciones químicas de identificación, utilizando el método de Miranda y Cuellar (13).

### Animales de experimentación

Se utilizaron ratones Balb C de 2-3 meses de edad, con un peso de 25-38 gr procedentes del Instituto Nacional de Salud (Lima), los cuales fueron asignados al azar en los diversos grupos de experimentación, distribuidos en 5 grupos de 7 animales cada uno para cada una de las actividades. Los animales fueron alimentados con dieta para ratones y agua *ad libitum*, en un ambiente climatizado de 22±1 °C, manteniéndolos en un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad.

### Actividad antidepresiva

La actividad antidepresiva fue evaluada mediante el test de nado forzado según el procedimiento de Porsolt et al. (14), donde el día del experimento los animales fueron analizados según los grupos formados: un grupo control que recibió carboximetilcelulosa (CMC) al 0.1% p.o una hora antes del experimento; mientras que los animales del grupo patrón recibieron Imipramina (10 mg/k i.p) 30 minutos antes del experimento, mientras los tres grupos problema recibieron extracto EHAPd disuelto en agua destilada a las dosis de 10 mg/k, 20 mg/k, y 30 mg/k i.p., respectivamente, una hora antes del ensayo. Los ratones fueron forzados a nadar individualmente en contenedores de vidrio (25 × 12 × 25 cm<sup>3</sup>), conteniendo agua fresca hasta 15 cm de altura a una temperatura de 25 °C. Se evaluó la duración total de la inmovilidad durante 5 minutos en los diferentes grupos.

### Actividad analgésica

La actividad analgésica se evaluó mediante el test de contorsiones abdominales según Siegmund, Cadmus y

Lu (15), donde los animales del grupo control recibieron ácido acético al 1% en suero fisiológico a dosis de 0.1 mL/10gr de peso i.p. Los especímenes del grupo patrón recibieron indometacina a dosis de 10 mg/k i.p., disuelta en una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 4%. Los tres grupos problemas recibieron extracto EHAPd disuelto en agua destilada a las dosis de 10 mg/k, 20 mg/k y 30 mg/k i.p., respectivamente. Al grupo patrón y a los tres grupos problema se les administró 20 minutos después del tratamiento ácido a la misma dosis del grupo control. Posteriormente se colocaron los animales por separado en jaulas para cuantificar el número de contorsiones abdominales durante 20 minutos. Se calculó el porcentaje de respuesta analgésica con la siguiente fórmula:

$$\% A = \frac{X_{\text{control}} - Y_{\text{muestra}}}{X_{\text{control}}} \times 100$$

Donde:

A% = porcentaje de inhibición de contorsiones  
 Xcontrol = media aritmética del número de contorsiones con el ácido acético.  
 Ymuestra = media aritmética del número de contorsiones con la muestra.

Todos los ensayos fueron llevados a cabo con los lineamientos de la guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio del Instituto Nacional de Salud del Perú y la AVMA (American Veterinary Medical Association).

### Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como media aritmética ± desviación estándar. Se determinó la relación entre los grupos mediante el test de ANOVA de una vía y prueba post hoc de Tukey. Todos los datos fueron procesados utilizando el programa estadístico SPSS 25.

## RESULTADOS

En la tabla I se observan los resultados sobre la presencia (+) o ausencia (-) de metabolitos secundarios, donde, de todos los ensayos realizados, solo se evidencia la ausencia de alcaloides, quinonas, saponinas y cardenólidos; mientras que se denota la presencia de los demás metabolitos. Así mismo, en la tabla II se pueden observar los resultados de la actividad antidepresiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Peperomia dolabriformis*, donde los mayores tiempos de inmovilidad están indicando menos actividad antidepresiva. En este sentido, en todos los tratamientos se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos y el control (p<0.05), siendo el tratamiento con Imipramina y EHAPd 10 mg/k los más significativos, seguidos de EHAPd 20

mg/k y EHAPd 30 mg/k, según la prueba de Tuckey. Por otro lado, en la tabla III se denotan los resultados de la actividad analgésica, observándose diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos y el control (p<0.05); donde, a medida que se incrementa la dosis de EHAPd, disminuye las contorsiones, llegando la dosis de EHAPd 30 mg/k a presentar un porcentaje de inhibición mayor (88.11%), en comparación con indometacina (78.78%), por lo que indometacina, y EHAPd 30 mg/k son los más significativos, seguidos de los otros extractos según la prueba de Tuckey.

**Tabla I.** Tamizaje fitoquímico preliminar del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Peperomia dolabriformis*

Metabolitos	Ensayos	Resultado
Alcaloides	Drangendorff, Mayer y Wagner	-
Lactonas y cumarinas	Baljet	+
Aceites y grasas	Sudan	+
Triterpenos y esteroides	Liebermann-Burchard	+
Compuestos fenólicos	Tricloruro férrico	+
Flavonoides	Shinoda	+
Quinonas	Borntrager	-
Catequinas	Luz UV	+
Resinas	Resina	+
Saponinas	Espuma	-
Taninos	Gelatina	+
Aminoácidos	Ninhidrina	+
Cardenólidos	Kedde	-
Antocianidinas	Antocianidina	+

**Tabla II.** Actividad antidepresiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Peperomia dolabriformis*

Grupo	Tratamiento	Duración de inmovilidad (s) M±DE
Control	CMC al 0.1%	103.02±1.45
Patrón	Imipramina 10 mg / kg	39.13±2.22*
Problema 1	EHAPd 10 mg/Kg	58.09±3.43*
Problema 2	EHAPd 20 mg/Kg	65.49±1.92*
Problema 3	EHAPd 30 mg/Kg	83.44±1.86*

\*p<0.05 Anova/Tukey

Tabla III. Actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Peperomia dolabriformis*

Grupo	Tratamiento	Nº Contorsiones M±DE	% inhibición de contorsiones
Control	Ácido acético 1% (0.1 m/10g)	74.01±10.3	-
Patrón	Indometacina 10 mg/Kg	15.67±8.1*	78.78
Problema 1	EHAPd 10 mg/Kg	48.04±6.17*	35.00
Problema 2	EHAPd 20 mg/Kg	25.14±9.5*	66.08
Problema 3	EHAPd 30 mg/Kg	8.85±1.5*	88.11

\*p<0.05 Anova/Tukey

## DISCUSIÓN

Las plantas son el mayor recurso natural terapéutico utilizado por la medicina tradicional en varios países del orbe, y, debido a que estas cuentan con una amplia gama de compuestos, son consideradas una farmacia natural de importancia para la salud pública (16). En este sentido, dentro de los compuestos encontrados en el EHAPd, son los metabolitos secundarios como catequinas, lactonas y cumarinas, triterpenos y esteroides, compuestos fenólicos, flavonoides, antocianidinas, taninos y aceites esenciales, los que poseen propiedades terapéuticas; resultados que coinciden con otros estudios locales de esta especie (17). Sin embargo, en otras investigaciones se observa en plantas del mismo género la presencia de otros metabolitos secundarios como los alcaloides y saponinas (18,19).

Los resultados indican que, en relación con la actividad antidepresiva, las dosis más pequeñas del EHAPd disminuyen más el tiempo de inmovilidad, sin embargo, el fármaco patrón Imipramina es el que presenta una mejor actividad. En este sentido, un estudio sobre el aceite esencial de especies de *Peperomia* encontró que estos pueden ser buenos inhibidores de la monoaminooxidasa A (MAO-A), la cual inhibe la degradación de las monoaminas, lo que se traduce en mayor cantidad de esta para ser liberada, restaurando el equilibrio perdido en individuos con depresión, quienes presentan niveles bajos de monoaminas (20). Otros estudios sobre plantas de la familia Piperaceae a la que pertenece el género *Peperomia*, atribuyen los efectos antidepresivos de estas plantas a sus alcaloides (21). Sin embargo, en el presente estudio estos no fueron hallados, por lo que el aceite esencial presente en el EHAPd puede explicar la actividad antidepresiva encontrada.

Por otro lado, en relación a la actividad analgésica se encontró también un efecto dosis dependiente, pudiendo incluso una de las dosis tener un mayor efecto que el fármaco patrón. Así mismo, otros estudios también avalan el efecto analgésico de las especies de *Peperomia* (22). El test de las contorsiones abdominales se fundamenta

en el hecho que representa una sensación desencadenada por una respuesta inflamatoria localizada, por lo que los efectos hallados pueden deberse a la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico debido a una acción periférica, que podría reducir la síntesis de prostaglandinas o interferir en el mecanismo de transducción de los nociceptores primarios aferentes involucrados en este modelo, esto debido a que en los dolores inflamatorios las prostaglandinas, citoquinas y aminas simpaticomiméticas mediarían el estímulo nociceptivo, a través de receptores peritoneales locales. Este efecto, como se ha notado en otros estudios, puede deberse a metabolitos secundarios como los compuestos fenólicos, cual son flavonoides, taninos (23) y aceites esenciales. En el caso de este último, también se sugiere poseer un efecto antinociceptivo periférico (24).

## CONCLUSIÓN

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Peperomia dolabriformis* posee actividad antidepresiva y analgésica a las dosis ensayadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fuentes C, Ortiz L, Wolfenson A, Schonfeldt G. Dolor crónico y depresión. Rev Med Clin Condes. 2019;30(6):459-65.
2. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. Int J Clin Health Psychol. 2021; 21(1):100196.
3. Lambourg E, Colvin L, Guthrie G, Murugan K, Lim M, Walker H et al. The prevalence of pain among patients with chronic kidney disease using systematic review and meta-analysis. Kidney Int. [Internet]. En prensa 2021.
4. Bekhbat M, Neigh GN. Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: Focus on depression and anxiety. Brain Behav Immun. 2018; 67:1-12.

5. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor SensoryNeuron-Immune Interactionsin Pain and Inflammation. *Trends Immunol.* 2017; 38(1):5-19.
6. Gilani AH. Role of Medicinal Plants in Modern Medicine. *Malaysian J Sci.* 2005; 24(1):1-5.
7. Arrigoni-Blank M, Dmitrieva EG, Franzotti EM, Antonioli AR, Andrade MR, Marchioro M. Antiinflammatory and analgesic activity of *Peperomia pellucida* (L.) HBK (Piperaceae). *J Ethnopharmacol.* 2004; 91(2-3):215-8.
8. Pino G. Three new succulent peperomias from Perú. *Cact Succ J.* 2008; 80(5):232-9.
9. Zavaleta FM. Efecto del gel de *Peperomia dolabriformis* Kunth y aloe vera sobre la cicatrización de heridas de mucosa palatina en conejos de la raza Nueva Zelanda, Trujillo. 2018. [Tesis]. Trujillo. Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2018.
10. Alfaro BM, García YP. Actividad antimicrobiana del aceite esencial de las hojas de *Peperomia dolabriformis* Kunth frente *Escherichia coli* y *Candida albicans*. [Tesis]. Trujillo. Universidad Nacional de Trujillo; 2018.
11. Bazan SA, Lezama MY. Evaluación de la capacidad antioxidante del aceite esencial de las hojas de *Peperomia dolabriformis* Kunth frente al radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo. [Tesis]. Trujillo. Universidad Nacional de Trujillo; 2017.
12. Soto-Vásquez MR, Alvarado-García PAA. Efecto del aceite esencial de *Peperomia dolabriformis* y meditación mindfulness en niveles de ansiedad y estrés académico de estudiantes universitarios. *Med Nat.* 2018;12(1):9-14.
13. Miranda M, Cuellar A. Manual de prácticas de laboratorio de farmacognosia y productos naturales. Cuba: Editorial Ciencia y Educación; 1992.
14. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in mice: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol.* 1978; 47(4):379-91.
15. Siegmund E, Cadmus R, Lu G. A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957; 95(4):729-31.
16. Balarezo G. Plantas medicinales: una farmacia natural para la salud pública. *Paideia.* 2018;6(7):159-70.
17. Roncal J, Saldaña K. Características farmacognósticas de las hojas y tallos de *Peperomia dolabriformis* Kunth procedente del Cerro Campana del distrito de Huanchaco - La Libertad. [Tesis]. Trujillo. Universidad Nacional de Trujillo; 2014.
18. Al-Madhagi WM, Hashim NM, Othman R. Phytochemical screening, cytotoxic and antimicrobial activities of *Limonium socotranum* and *Peperomia blanda* extracts. *Trop Med.* 2019; 36(1): 11-21.
19. Majunder P. Phytochemical, pharmacognostical and physicochemical standardization of *Peperomia pellucida* (L.) HBK. *STEM. IJCP.* 2011;2(8):1-4.
20. Klein-Júnior LC, Recalde-Gil MA, Dos Santos C, Gobbi F, Salton J, Jacobi L et al. The Monoamine Oxidase Inhibitory Activity of Essential Oils Obtained from *Peperomia Ruiz & Pav.* (Piperaceae) Species and Their Chemical Composition. *J Essent Oil-Bear Plants.* 2016; 19(7):1762-8.
21. Damanhouri ZA, Ahmad A. A Review on Therapeutic Potential of *Piper nigrum* L. (Black Pepper): The King of Spices. *Med Aromat Plants.* 2014;3(3): 1000161.
22. Arrigoni-Blank MF, Dmitrieva EG, Franzotti EM, Antonioli AR, Andrade MR, Marchioro M. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Peperomia pellucida* (L.) HBK (Piperaceae). *J Ethnopharmacol.* 2004; 91(2-3):215-8.
23. Sheikh H, Sikder S, Kumar S, Rashedul AM, Rahaman M, Kundu SP. Hypoglycemic, anti-inflammatory and analgesic activity of *Peperomia pellucida* (L.) HBK (Piperaceae). *IJPSR.* 2013;4(1):458-63.
24. Pinheiro BG, Silva ASB, Souza GEP, Figueiredo JG, Cunha FQ, Lahlou S et al. Chemical composition, antinociceptive and anti-inflammatory effects in rodents of the essential oil of *Peperomia serpens* (Sw.) Loud. *J Ethnopharmacol.* 2011; 138(2):479-86.