

Análisis *in silico* de los compuestos de *Aloysia triphylla* con potencial actividad ansiolítica y predicción de sus propiedades farmacocinéticas

***In silico* analysis of *Aloysia triphylla* compounds with potential anxiolytic activity and prediction of their pharmacokinetic properties**

Carlos Alberto Lobato-Tapia^{1*}, Enrique Aguilar-Muñoz²

¹Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de las Américas Puebla. ²Complejo Regional Nororiental, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Teziutlán, Puebla, México.

Recibido: 25 de abril de 2022

Aceptado: 29 de septiembre de 2022

Puedes encontrar este artículo en: <https://doi.org/10.25009/eb.v13i33.2615>

Resumen

Los trastornos de ansiedad, caracterizados por una preocupación persistente, tienen una prevalencia a nivel mundial que oscila entre un 3.8 a un 25 %. Los tratamientos disponibles producen efectos adversos que, en ocasiones, limitan su continuidad en los pacientes. Una opción al uso de este tipo de tratamientos es el empleo de plantas medicinales con la capacidad de inducir estados de relajación y tranquilidad en quienes las usan, tal es el caso de *Aloysia triphylla* (cedrón o verbena de limón). El objetivo del presente trabajo es determinar, *in silico*, la actividad de los diferentes compuestos encontrados en *A. triphylla* y, evaluar el comportamiento farmacocinético de aquellos compuestos que resulten con mejores actividades con ayuda de la plataforma ADMET Lab 2.0. Se realizó la búsqueda de los compuestos reportados en Google Scholar y Pubmed, una vez obtenido el listado, se introdujeron en la plataforma de PASS online para obtener sus actividades más probables. Se eligieron aquellas actividades relacionadas con la ansiedad y a esos compuestos se les evaluó su comportamiento farmacocinético en el servidor ADMET Lab 2.0. Los resultados muestran que, treinta y siete compuestos resultaron con posible actividad ansiolítica, de los cuales, siete resultaron con una probabilidad arriba del 90 % y con unos parámetros farmacocinéticos (estimados) adecuados para futuras administraciones en ensayos preclínicos y clínicos.

Palabras clave: Ansiedad, Productos naturales, Bioactividad, GABA, Farmacocinética.

Abstract

Anxiety disorders, characterized by persistent worry, have a worldwide prevalence ranging from 3.8 to 25 %. The available treatments produce adverse effects that sometimes limit their continuity in patients. An option to the use of this type of treatment is the use of medicinal plants with the ability to induce states of relaxation and tranquility in those who use them, such is the case of *Aloysia triphylla* (lemon verbena). The objective of this work is to determine, *in silico*, the activity of the different compounds found in *A. triphylla* and to evaluate the pharmacokinetic behavior of those compounds that result in better activities with the help of the ADMET lab 2.0 platform. The reported compounds were searched in Google Scholar and Pubmed, once the list was obtained, they were entered in the PASS online platform to obtain their most likely activities. Those activities related to anxiety were chosen and these compounds were evaluated for their pharmacokinetic behavior in the ADMET Lab 2.0 server. The results show that thirty-seven compounds had possible anxiolytic activity, of which seven resulted with a probability above 90% and with (estimated) pharmacokinetic parameters suitable for future administrations in preclinical and clinical trials.

Keywords: Anxiety, Natural products, Bioactivity, GABA, Pharmacokinetics.

*Correspondencia: Carlos Alberto Lobato Tapia. Universidad de las Américas Puebla. Ex Hacienda Sta. Catarina Mártir S/N. San Andrés Cholula, Puebla. C.P. 72810. México
carlos_lob@hotmail.com

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



I. Introducción

La actividad termorreguladora en humanos Los trastornos de ansiedad, que incluyen, ansiedad generalizada, pánico, agorafobia, fobia social y fobias específicas,^{1,2} son los trastornos de salud mental más comunes.³ Se caracterizan por una preocupación persistente, la cual es multifocal, excesiva y difícil de controlar; además, suele ir acompañada de otros síntomas físicos y psicológicos inespecíficos.⁴ Los factores etiológicos de estos trastornos son variados y van desde aspectos culturales como la inhibición conductual, la hiperreactividad autónoma, afectividad negativa, el entorno familiar, exposiciones estresantes o traumáticas, así como, un apego inseguro,⁵ pero también influyen factores neuronales, disfunción del eje Hipotalámico-Pituitaria-Adrenal y carga genética, principalmente.⁶ Su prevalencia oscila entre un 3.8 a un 25 %, según las estimaciones globales, incrementándose en personas con enfermedades crónicas.⁷

El tratamiento farmacológico de la ansiedad se basa principalmente en fármacos serotoninérgicos y GABAérgicos.⁸ La finalidad de los fármacos GABAérgicos es simular la acción del neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA), neurotransmisor más ampliamente distribuido en el Sistema Nervioso Central (SNC) de los vertebrados maduros. Este neurotransmisor se une a varios tipos de receptores membranales, tanto ionotrópicos (GABAA) como metabotrópicos (GABAB).^{9,10} Cuando GABA se une al receptor GABAA, un canal iónico sensible a cloro, éste se abre y permite el flujo de iones cloro al interior de la célula, favoreciendo un estado de hiperpolarización, lo que inhibe la actividad neuronal. Mientras tanto, cuando GABA se une al receptor GABAB, acoplado a una proteína G, favorece la liberación de la proteína G, la cual difunde y activa varias cascadas de señalización intracelulares que conducen a activar canales de potasio postsinápticos o la inhibición de canales presinápticos de calcio.¹⁰

Debido a la acción inhibitoria del receptor GABAA, con la hiperpolarización, sus sitios de unión alostéricos son el objetivo principal de muchos fármacos ansiolíticos, tales como las benzodiazepinas,¹¹ barbitúricos, efetoxina y neuroesteroides.¹² Sin embargo, este tipo de

fármacos tienen efectos adversos que pueden limitar la continuidad del tratamiento por parte de los pacientes.^{11,13}

Una opción diferente al uso de este tipo de fármacos, para algunas personas, es el empleo de plantas medicinales con la capacidad de inducir estados de relajación y tranquilidad en quienes las usan. Sin embargo, cabe aclarar que este tipo de prácticas debe realizarse con precaución, ya que también existe la probabilidad de intoxicación por el consumo de algún preparado herbal,¹⁴ por ello, lo mejor es identificar los compuestos responsables de alguna actividad, aislarlos y evaluar dosis seguras. Así, existe una gran cantidad de publicaciones que reportan el uso de plantas medicinales para tratar diversos padecimientos, incluyendo estados de ansiedad, estrés, insomnio y/o alteraciones del sistema nervioso.¹⁵⁻¹⁹ En ese sentido, *Aloysia triphylla* (cedrón o verbena de limón) es utilizada en la medicina tradicional en varios municipios de la república mexicana²⁰⁻²³ por sus propiedades para aliviar el insomnio, como sedante y analgésico, además de otros usos como en indigestión, diarrea, cólicos, etc.²⁴⁻²⁶

A. triphylla ejerce efectos ansiolíticos en diferentes modelos animales, tanto en ratón mus musculus ICR (Institute of Cancer Research)²⁷ en el pez bagre (*Lophiosilurus alexandri*),^{28,29} pez cebra (*Danio rerio*)²⁴ y en el camarón patiblanco (*Litopenaeus vannamei*).³⁰ Además, se ha demostrado la actividad neuroprotectora in vitro, con células CAD (células catecolaminérgicas diferenciadas).³¹ En todos los ensayos se utilizaron los aceites esenciales extraídos de la planta. Sin embargo, aún no se ha podido relacionar a detalle la actividad de los componentes de *A. triphylla* con alguna diana terapéutica relacionada con la disminución de la ansiedad. Por otro lado, las crecientes mejoras en bioinformática han brindado múltiples oportunidades para localizar dianas farmacológicas y determinar los efectos de los fármacos a partir de grandes bases de datos y recursos algorítmicos.³² Un ejemplo de ello es el servidor de predicción de actividades biológicas a partir de compuestos orgánicos, PASS online, el cual contiene 4099 diferentes actividades biológicas.³³ Por ello, el objetivo del presente trabajo es corroborar, in silico, la actividad de los diferentes compuestos encontrados en *A. triphylla* con apoyo de la plataforma PASS online y evaluar el

posible comportamiento farmacocinético de aquellos compuestos que resulten con mejores actividades ansiolíticas en PASS online, con ayuda de la plataforma ADEMT lab 2.0.

2. Materiales y métodos

2.1. Revisión bibliográfica y base de datos

Se realizó la búsqueda bibliográfica de los compuestos reportados para *A. triphylla* a través de los buscadores Google Scholar y Pubmed, introduciendo las palabras clave *Aloysia triphylla*, “compounds” y “chemical composition”, o una combinación de éstas. Una vez obtenidos los diferentes compuestos reportados, se obtuvo el código SMILE de cada uno de ellos con ayuda del servidor web pubchem. Cuando un código SMILE no se encontró, la estructura se dibujó en el servidor Molinspiration para obtener dicho código.

2.2. Evaluación de la actividad con PASS online

Los códigos SMILE de cada compuesto se utilizaron para realizar la predicción de sus actividades a través del servidor web PASS online. Para ello, se introdujeron los códigos SMILE en la plataforma y se le indicó que realizara el docking inverso con los receptores que. Así, PASS online determina el espectro de actividad de los compuestos como actividad probable (Pa) e inactividad probable (Pi) en una escala de resultados de 0 – 1.33 De acuerdo con lo anterior, se tomaron únicamente los compuestos que obtuvieron un valor de Pa mayor a 0.7. Finalmente, de todas las actividades que arrojó la plataforma se realizó la búsqueda de aquellas que tuvieran relación directa con el trastorno de ansiedad y los compuestos a los que se le adjudicaban.

2.3. Predicción de las propiedades farmacocinéticas

A los compuestos que mostraron tener actividades relacionadas con el trastorno de ansiedad se les realizó la predicción de sus propiedades farmacocinéticas con ayuda del servidor web ADMET Lab 2.0.³⁴ Para ello, se

introdujeron en el servidor los códigos SMILE de los compuestos seleccionados del paso anterior.

3. Resultados

De acuerdo con la revisión de la literatura se encontraron 106 compuestos reportados para *A. triphylla*, siendo casi todos aceites esenciales.^{25,26,35} De ellos, 37 resultaron con alguna actividad relacionada en la mejora de trastornos de ansiedad de acuerdo con la información obtenida de la plataforma PASS online (Tabla 1). Las actividades relacionadas son: (1) tratamiento para trastornos de fobia y (2) como inhibidores de la GABA transaminasa.

Los compuestos que tienen mayor probabilidad de actividad en el tratamiento para desordenes de fobia (> 0.900) son: butil-2-metil butanoato, 1-heptaconasol, 2-metil-7-octadequino y hexahidrofarnesil acetona. Mientras que, los únicos compuestos que mostraron una probabilidad de actividad mayor a 0.7 como inhibidores de la GABA transaminasa son: ácido (9,12)-metil éster hexadecadienoico, ácido etil éster linoleico y 1-octen-3-ol.

En cuanto a las propiedades ADMET (Absorción, Distribución, Metabolización, Eliminación y Toxicidad) estimadas para esos compuestos, podemos apreciar que todos podrían ser viables para su administración por vía oral, ya que muestran resultados prometedores para absorberse vía intestinal (HIA, Human Intestinal Absorption) y a través de las células Caco-2. En cuanto a su distribución, si bien los siete compuestos muestran un adecuado volumen de distribución (VD), en cuanto a su unión a proteínas plasmáticas (PPB), solamente butil-2-metil butanoato (51.7 %) y 1-octen-3-ol (64.2 %) muestran una unión favorable, así como, una adecuada fracción no unida a proteínas plasmáticas (Fu). Siguiendo con los datos de la distribución, únicamente los compuestos 2-metil-7-octadequino, ácido etil éster linoleico y 1-heptaconasol presentan resultados que indican que podrían atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica (BBB).

Continuando, según los datos arrojados por la plataforma ADMET Lab 2.0, la depuración (CL) para todos estos compuestos es apropiada, con valores mayores o iguales a 5, como puede observarse en la Tabla 1; y que, además, cuentan con una vida media (T1/2) que favorece la permanencia de los compuestos dentro del organismo lo necesario para que hagan su efecto (entre 0 y 0.3).

Por otro lado, en cuanto a su toxicidad, de los siete compuestos, el único que tiene más probabilidad de bloquear los canales hERG es el compuesto 1-heptaconazol, sin embargo, ninguno muestra resultados de cuidado para el resto de los parámetros de toxicidad, es decir, ni como hepatotóxicos (H-HT), ni causantes de daño hepático (DILI), además, no muestran resultados elevados en la toxicidad oral aguda estimada en ratas (ROA), siendo seguros de administrar. De la misma manera, ninguno de estos siete compuestos obtuvo resultados como potenciales carcinogénicos. En cuanto al metabolismo, los resultados nos sirven para poder inferir alguna posible interacción farmacológica si se administra alguno de estos compuestos con otro tipo de fármacos, principalmente si alguno de ellos inhibe la enzima que modifica al otro.

Tabla I. Resultados de Probabilidad de actividad (Pa) y de parámetros farmacocinéticos para 37 compuestos de *A. triphylla*.

Compuesto	Pa	Activ.	HIA	Caco-2	PPB	VD	BBB	CYP	CYP	CYP	CYP	CL	T1/2	hERG	H-HT	ROA	Carc.
					%		%	1A2	1A2	2C19	2C19						
								inh	sus	inh	sus						
Butil-2-metil butanoato	0.932	TTF	0.002	-4.235	51.7	1.02	56.5	0.94	0.76	0.61	0.81	10.60	0.59	0.049	0.025	0.052	0.124
1-heptacosanol	0.925	TTF	0.005	-5.27	98.3	4.37	1.01	0.05	0.13	0.11	0.04	4.901	0.02	0.51	0.006	0.008	0.019
2-Metil-7- octadecano	0.914	TTF	0.002	-4.725	97.5	3.01	0.64	0.20	0.18	0.55	0.16	5.738	0.06	0.158	0.014	0.019	0.049
Hexahidrofarnesil acetona	0.903	TTF	0.003	-4.535	98.2	1.55	2.16	0.31	0.20	0.35	0.66	6.822	0.13	0.032	0.06	0.009	0.039
Metil citronelato	0.899	TTF	0.006	-4.349	90.6	1.52	9.73	0.87	0.30	0.40	0.85	14.21	0.72	0.011	0.818	0.015	0.311
Ácido (9,12)-metil éster	0.863 0.749	TTF ITGABA	0.007	-4.468	96.5	2.65	2.40	0.96	0.18	0.65	0.07	9.199	0.47	0.053	0.012	0.009	0.594
hexadecadienoico																	
Citronelil acetato	0.860	TTF	0.004	-4.37	92.7	1.62	8.45	0.96	0.15	0.44	0.53	8.722	0.37	0.014	0.384	0.008	0.22
2-feniletil propionato	0.859	TTF	0.003	-4.311	86.5	0.88	12.9	0.98	0.27	0.95	0.15	13.08	0.83	0.099	0.051	0.017	0.393
1,8-cineol	0.833	TTF	0.002	-4.414	90.0	2.43	16.8	0.09	0.56	0.23	0.91	8.066	0.35	0.026	0.448	0.045	0.7
α-terpineno	0.830	TTF	0.004	-4.475	93.2	2.85	9.54	0.54	0.87	0.14	0.94	0.877	0.61	0.012	0.172	0.024	0.723
Ácido etil éster linoleico	0.811 0.703	TTF ITGABA	0.003	-4.526	97.2	2.70	2.07	0.93	0.16	0.60	0.05	7.094	0.26	0.104	0.004	0.009	0.208
Nerol	0.807	TTF	0.008	-4.354	91.1	2.29	10.8	0.43	0.46	0.09	0.72	9.944	0.90	0.015	0.736	0.015	0.283

Geraniol	0.807	TTF	0.01	-4.344	90.8	1.98	12.2	0.49	0.26	0.07	0.41	9.771	0.82	0.011	0.782	0.011	0.061
β-citronelona	0.805	TTF	0.005	-4.495	96.2	2.50	6.27	0.87	0.62	0.38	0.89	5.938	0.29	0.013	0.571	0.015	0.077
Tagetona	0.804	TTF	0.003	-4.338	77.3	1.46	19.3	0.38	0.57	0.34	0.90	9.93	0.84	0.013	0.399	0.537	0.829
γ-terpineno	0.803	TTF	0.003	-4.343	93.7	4.87	5.94	0.92	0.24	0.34	0.76	12.06	0.40	0.003	0.117	0.021	0.961
Terpinoleno	0.790	TTF	0.003	-4.428	95.5	5.90	4.59	0.92	0.26	0.36	0.60	14.74	0.41	0.02	0.213	0.009	0.874
Citronelal	0.780	TTF	0.006	-4.407	68.8	3.40	18.1	0.57	0.40	0.11	0.66	13.04	0.41	0.012	0.508	0.011	0.491
6-metil-5-heptan-2-ona	0.778	TTF	0.007	-4.439	85.1	1.32	19.4	0.62	0.68	0.17	0.87	12.23	0.79	0.015	0.845	0.019	0.359
(Z)-β-Ocimeno	0.777	TTF	0.003	-4.319	95.6	3.63	3.37	0.90	0.24	0.46	0.80	15.12	0.54	0.009	0.951	0.061	0.838
Neril acetato	0.767	TTF	0.009	-4.508	92.3	1.62	12.5	0.90	0.12	0.34	0.73	9.071	0.85	0.017	0.659	0.015	0.277
Geranil acetato	0.767	TTF	0.01	-4.509	92.4	1.69	17.4	0.92	0.10	0.31	0.46	8.037	0.70	0.01	0.67	0.007	0.072
2E, 6E Farnesyl acetate	0.767	TTF	0.034	-4.626	97.0	2.14	4.47	0.95	0.12	0.44	0.21	5.612	0.50	0.007	0.638	0.001	0.033
Geranil acetato	0.767	TTF	0.006	-4.42	87.8	2.70	11.7	0.93	0.10	0.28	0.51	9.707	0.50	0.013	0.917	0.014	0.3
p-Menta-trieno	0.766	TTF	0.002	-4.434	84.7	2.51	23.7	0.78	0.90	0.35	0.89	1.271	0.71	0.031	0.633	0.061	0.694
α-pineno	0.760	TTF	0.004	-4.399	95.8	1.43	4.28	0.71	0.44	0.33	0.83	10.28	0.29	0.007	0.166	0.028	0.032
Biciclogermacreno	0.753	TTF	0.004	-4.43	96.8	6.06	2.88	0.54	0.33	0.46	0.83	8.613	0.03	0.01	0.582	0.059	0.062
β-pineno	0.752	TTF	0.003	-4.444	42.3	1.21	57.6	0.49	0.19	0.15	0.74	10.98	0.17	0.013	0.186	0.354	0.658
1-octen-3-ol	0.747	TTF	0.011	-4.256	64.2	1.04	41.1	0.40	0.88	0.11	0.80	7.65	0.67	0.011	0.024	0.567	0.054
	0.791	ITGABA															
Geranil propionato	0.735	TTF	0.004	-4.422	92.2	3.73	6.01	0.96	0.12	0.58	0.45	16.27	0.58	0.018	0.899	0.022	0.274
α-tujeno	0.729	TTF	0.01	-4.247	56.2	1.14	43.4	0.67	0.77	0.15	0.84	6.085	0.75	0.016	0.387	0.955	0.833
Crisantenona	0.728	TTF	0.005	-4.544	89.9	1.10	10.3	0.66	0.80	0.64	0.87	4.952	0.28	0.01	0.125	0.157	0.243

Z-citral	0,712	TTF	0.012	-4.311	85.9	2.51	16.4	0.67	0.66	0.37	0.88	3.461	0.77	0.016	0.645	0.034	0.76
E-citral	0,712	TTF	0.012	-4.311	85.9	2.51	16.4	0.67	0.66	0.37	0.88	3.461	0.77	0.016	0.645	0.034	0.76
Neral	0,712	TTF	0.006	-4.197	94.4	2.15	6.26	0.85	0.27	0.36	0.83	9.694	0.69	0.011	0.968	0.963	0.783
Geranial	0,712	TTF	0.004	-4.309	92.9	2.82	10.9	0.78	0.63	0.34	0.86	7.513	0.61	0.014	0.535	0.036	0.88
Mirceno	0,711	TTF	0.003	-4.402	89.8	3.23	6.43	0.78	0.24	0.17	0.80	13.10	0.45	0.009	0.61	0.022	0.802

Tabla I. Se muestran los resultados obtenidos para cada uno de los compuestos. Pa: Probabilidad de actividad como tratamiento para el trastorno de fobia (TTF) e inhibidor de la GABA transaminasa (ITGABA). HIA: Absorción intestinal en humano, valores de 0 a 0.3 son excelentes. Caco-2: Permeabilidad a través de la línea celular de adenocarcinoma de colón humano, valores mayores de -5.15 son excelentes. PPB: Unión a proteínas plasmáticas, valores iguales o menores a 90 % es excelente. VD: Volumen de Distribución, valores entre 0.04 y 20 son favorables. BBB: Atravesar la Barrera Hematoencefálica, valores entre 0 y 0.3 son excelentes. CYP: Enzimas del Citocromo P450, los valores indican la probabilidad de que un compuesto sea o no inhibidor (inh) o sustrato (sus) de esa enzima. CL: Depuración de Fármacos, valores mayores o iguales a 5 son excelentes. T1/2: Vida media de un fármaco, valores entre 0 y 0.3 son excelentes. hERG: Bloqueantes de los canales hERG, los valores indican la probabilidad de bloquear hERG. H-HT: Hepatotoxicidad en humanos, los valores indican la probabilidad de ser hepatotóxicos. DILI: Daño hepático causado por fármacos, los valores indican la probabilidad de causar daño hepático. ROA: Toxicidad oral aguda en ratas, los valores indican la probabilidad de ser tóxicos. Carc: Carcinogénico, los valores indican la probabilidad de ser carcinogénico.

4. Discusión

De los 106 compuestos, reportados en la literatura para *A. triphylla*, 37 de ellos presentan una alta probabilidad de actuar como posibles tratamientos para trastornos de fobia y como inhibidores de la GABA transaminasa. Para la obtención de estos datos, PASS online evalúa los compuestos proporcionados y busca las actividades más probables de acuerdo con los espectros de actividad de las bases de datos que contiene, tanto internas como comerciales.³³

De esta manera, el servidor encontró que, de los 106 compuestos introducidos, 37 poseen características semejantes a compuestos que se utilizan para tratar fobias y con aquellos que se ha comprobado que inhiben la GABA transaminasa. Así, con la ayuda de este tipo de plataformas podemos seleccionar los compuestos que tienen mayor probabilidad de ser activos y utilizarlos para otro tipo de ensayos, ya sea con métodos más sofisticados de química computacional o experimentales, que permitan confirmar o refutar dichas actividades, disminuyendo así la cantidad de evaluaciones a realizar a futuro.³⁶

De manera particular, la GABA transaminasa, enzima que se encuentra en altas concentraciones en las neuronas GABAérgicas, es la principal enzima degradativa de este neurotransmisor convirtiéndolo en semialdehído succínico.^{37,38} La importancia de inhibir esta enzima radica en permitir incrementar las concentraciones de GABA en el espacio sináptico,³⁹ lo que favorece que siga ejerciendo su acción en las neuronas postsinápticas y que estas a su vez se hiperpolaricen, disminuyendo así su actividad. Ya que, como se ha comentado, GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio.^{9,10} Así, vemos como los compuestos ácido etil éster linoleico, ácido (9,12)-metil éster hexadecadienoico y 1-octen-3-ol, provenientes de *A. triphylla* pueden causar la inhibición de esta transaminasa, permitiendo un mayor tiempo de actividad por parte de GABA en sus respectivos receptores. Estos resultados, sustentan, al menos parcialmente, los usos que se le da a

esta planta en la medicina tradicional, desde calmante, ansiolítico y para tratar el insomnio, principalmente.⁴⁰

Con todo lo anterior, es posible proponer a estos siete compuestos para futuras evaluaciones preclínicas que permitan evaluar su actividad como posibles tratamientos para el trastorno de ansiedad, sin embargo, previo a ello, es pertinente predecir su comportamiento farmacocinético como una estrategia clave para evaluar su seguridad y posible eficacia, ya que de esta manera se pueden establecer las posibles vías de administración, de excreción y su posología. Así, con ayuda de la plataforma ADMET Lab 2.0 se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de los 37 compuestos que resultaron con mejores probabilidades según el sitio PASS, con un valor de $P_a > 0.7$. Los parámetros farmacocinéticos incluyen la absorción, distribución, metabolización y eliminación de los fármacos a través del organismo.⁴¹ Tener una noción clara de este comportamiento de los fármacos, o compuestos con probabilidades de llegar a ser incluidos en un medicamento, es claves para establecer las vías e intervalos de administración de estos, así como, las posibles interacciones que pudieran tener con otras sustancias.⁴²

De acuerdo con los resultados, los compuestos que muestran parámetros farmacocinéticos favorables son el 2-metil-7-octadecanoico y el ácido etil éster linoleico, ya que tienen una alta probabilidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Este parámetro es bastante determinante en el presente estudio, debido a que, si pretendemos comprobar que algunos de estos compuestos son capaces de ejercer una actividad inhibitoria en el SNC, para disminuir estados de ansiedad o fobia, es necesario que dichas sustancias tengan la capacidad de salir de la circulación y llegar al cerebro. Para ello, deben de tener características estructurales que les permitan salir de las paredes estrechas de los vasos y, además, atravesar las células de la glía que los rodean, características de la barrera hematoencefálica.⁴³ Cualquier sustancia que no cumpla con esta capacidad no podrá actuar

a nivel cerebral. Si bien, como se puede observar en la Tabla I, el compuesto I-heptaconazol también es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, no sería pertinente considerarlo como un tratamiento ya que además de ello, es capaz de inhibir los canales hERG. Estos canales son dependientes de voltaje específicos a potasio y se encuentran implicados en el ritmo cardíaco, por ello, una inhibición de estos puede traer consigo efectos adversos tales como arritmias cardíacas, que en algunos casos pueden ser fatales.⁴⁴ De tal manera que I-heptaconazol no cumple con las condiciones para ser usado como un tratamiento.

Para el parámetro de absorción, los siete compuestos con mejores resultados de actividad muestran una adecuada absorción por vía gastrointestinal, lo que facilitaría su administración por vía oral. Estos resultados se estiman para una absorción intestinal en humano y a través de las células Caco-2. Las células Caco-2 son líneas celulares de adenocarcinoma de colon humano y se utilizan frecuentemente para evaluar la permeabilidad de fármacos.⁴⁵

Por otro lado, con respecto a la distribución de los compuestos, vemos los resultados para la unión a proteínas plasmáticas (PPB), las cuales funcionan como proteínas acarreadoras de fármacos y demás sustancias xenobióticas, así, entre mayor unión tengan las sustancias, más tiempo permanecerán estas sustancias en circulación y en el organismo; mientras que la fracción no unida (Fu) indica la proporción de concentración de fármacos no unidos a proteínas plasmáticas y, por lo tanto, será la fracción que pueda moverse de la circulación a otros tejidos.⁴⁶ Siguiendo con la distribución, continuamos con el volumen de distribución, parámetro que representa la propensión de un fármaco a permanecer en el plasma o redistribuirse en otros compartimentos tisulares, por lo que un volumen adecuado permitirá al fármaco llegar a más tejidos y así distribuirse mejor.⁴⁷ En estos puntos, todos muestran un VD adecuado, sin embargo, tanto butil-2-metil butanoato y I-octen-3-ol, fueron los únicos que arrojan valores adecuados para

PPB y Fu. Aspectos que, de ser necesario, a futuro, se podrían corregir ajustando la posología.

Al respecto de los demás parámetros, en el caso del metabolismo, su importancia radica en la administración concomitante de dos o más fármacos, los cuales puedan inhibir a los citocromos P450 que metabolizan este tipo de compuestos. En los resultados obtenidos se muestra si los compuestos son o no sustratos de algunas de las enzimas pertenecientes a la familia de citocromos P450, sin embargo, hay que resaltar que no son las únicas y que no hay análisis para enzimas de la fase 2 de la biotransformación, como las transferasas.⁴⁸

Finalmente, similar al parámetro anterior, todos estos compuestos muestran datos adecuados para su eliminación, tanto en la depuración (CL) como en la vida media (T_{1/2}). La depuración es un determinante crítico que nos indica la exposición del fármaco en la circulación sistémica y, por lo tanto, en el compartimento objetivo del fármaco, siendo un componente clave para determinar la dosis terapéutica.⁴⁹ Mientras que, la vida media de eliminación es el tiempo que se quiere para que la concentración de un fármaco disminuya a la mitad de su dosis inicial, en el cuerpo, lo que también es útil considerar para determinar las dosis adecuadas.⁵⁰

En cuanto a toxicidad, tal como se ha descrito, el único compuesto que resultó con posible toxicidad al inhibir canales de potasio tipo hERG fue el I-heptaconazol. Los demás, al menos en los resultados aquí mostrados, parecen ser seguros.

5. Conclusión

37 de los 106 compuestos identificados para *A. triphylla* muestran resultados in silico favorables para tener efecto como ansiolíticos, con una probabilidad de actividad mayor a 0.7, ya sea como posibles tratamientos para los trastornos de fobia o como inhibidores de la GABA transaminasa. Estos resultados coinciden con los usos medicinales que tiene esta planta, por lo que

podrían ser utilizados para futuras evaluaciones preclínicas que permitan confirmar su actividad. Así mismo, la mayoría de los 37 compuestos muestran un comportamiento farmacocinético favorable y con poca o nula probabilidad de ser tóxicos. Sin embargo, es recomendable realizar evaluaciones más precisas que nos permitan corroborar estos resultados, ya sea con estudios de docking y dinámica molecular, o bien con ensayos in vivo.

6. Limitaciones

Si bien los resultados obtenidos en el presente trabajo están generados a partir de métodos estandarizados y sólidos, que correlacionan los descriptores moleculares de los compuestos a evaluar con los descriptores de compuestos previamente evaluados, los resultados solo nos ayudan a seleccionar, de una gran cantidad de compuestos, los prospectos que tienen un mayor potencial de convertirse en fármaco, para lo cual se necesitan otro tipo de evaluaciones.

7. Conflicto de intereses

Los autores manifestamos no tener ningún conflicto de interés. No se recibió ningún tipo de patrocinio o apoyo para la realización del presente artículo.

8. Referencias

1. Eaton WW, Bienvenu OJ, Miloyan B. Specific phobias. *The Lancet Psychiatry*. 2018; 5: 678–686.
2. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5®. Editorial Médica Panamericana 2014; 362–366.
3. Agatonovic-Kustrin S, Kustrin E, Gegechkori V, Morton DW. Anxiolytic terpenoids and aromatherapy for anxiety and depression. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020 doi:10.1007/978-3-030-42667-5_11.
4. Stein MB, Sareen J. CLINICAL PRACTICE. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med* 2015; 373: 2059–68.
5. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, Keable H, Ramtekkar U, Ripperger-Suhler J, Rockhill C. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020 59: 1107–1124.
6. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, Wittchen HU. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2017 3(1): 17100.
7. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, Stubbs B. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Curr Psychiatr Rep* 2018 20: 1–9.
8. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacology and Therapeutics*. 2019; 204: 107402.
9. Sallard E, Letourneur D, Legendre P. Electrophysiology of ionotropic GABA receptors. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2021 78:13 2021; 78: 5341–5370.
10. Wu C, Sun D. GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metabolic Brain Disease* 2015; 30: 367–379.
11. Savage K, Firth J, Stough C, Sarris J. GABA-modulating phytochemicals for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytotherapy Research* 2018; 32: 3–18.

12. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 11: 165.
13. Saki K, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2014; 7: S34–S42.
14. Subramanian K, Sankaramourthy D, Gunasekaran M. Toxicity Studies Related to Medicinal Plants. En: Mandal SC, Mandal V and Kenoshi T, *Natural Products and Drug Discovery: An Integrated Approach* 2018 491–505.
15. Vargas-Vizuet AL, Lobato-Tapia CA, Tobar-Reyes JR, Solano-De la Cruz MT, Ibáñez Marínez A, Romero Fernández A. Medicinal plants used in the region of Teziutlán, Puebla, Mexico. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 2021; 21: 224–241.
16. Reimers EAL, Fernández CE, Reimers DJL, Chaloupkova P, del Valle JMZ, Milella L, Russo D. An ethnobotanical survey of medicinal plants used in Papantla, Veracruz, Mexico. *Plants* 2019 8(8): 246.
17. Campos-Saldaña RA, Solís-Vázquez OO, Velázquez-Nucamendi A, Cruz-Magdaleno LA, Cruz-Oliva DA, Vázquez-Gómez M, Rodríguez-Larramendi LA. Ethnobotanical knowledge, richness and use value of medicinal plants in the community “Monterrey”, Villa Corzo, Chiapas (México). *B Latinoam Caribe PI* 2018 17(4): 350-362.
18. Velázquez-Vázquez G, Pérez-Armendáriz B, Ortega-Martínez LD, Nelly-Juarez Z. Conocimiento etnobotánico sobre el uso de plantas medicinales en la Sierra Negra de Puebla, México. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 2019.
19. Özdemir E, Alpınar K. An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde - Turkey). *Journal of Ethnopharmacology* 2015. doi:10.1016/j.jep.2015.02.052.
20. Bakhshaei S. Phyto-pharmacological effect of nine medicinal plants as a traditional treatment of depression. 2017 www.iioab.org (accessed 30 May 2021).
21. López-Villafranco ME, Aguilar-Contreras A, Aguilar-Rodríguez S, Xolalpa-Molina S. Las Verbenaceae empleadas como recurso herbolario en México: una revisión etnobotánica-médica The Verbenaceae used as an herbal resource in Mexico: an ethnobotanical- medical review. *Polibotánica* 2017; 0: 195–216.
22. Paniagua-Zambrana NY, Bussmann RW, Echeverría J, Romero C. *Aloysia deserticola* (Phil.) Lu-Irving & O’Leary *Aloysia triphylla* Royle VERBENACEAE. 2020. doi:10.1007/978-3-030-28933-1_18.
23. Sgarbossa J, Schmidt D, Schwerz F, Schwerz L, Prochnow D, Caron BO. Effect of season and irrigation on the chemical composition of *Aloysia triphylla* essential oil. *Revista Ceres* 2019; 66: 85–93.
24. Junior GB, de Abreu MS, do Santos da Rosa JG, Pinheiro CG, Heinzmann BM, Caron BO, Baldisserotto B, Gil Barcellos LJ. *Lippia alba* and *Aloysia triphylla* essential oils are anxiolytic without inducing aversiveness in fish. *Aquaculture* 2018 482: 49–56.
25. Rezig L, Saada M, Trabelsi N, Tammar S, Limam H, Bettaieb Rebey I, Smaoui A, Sghaier G, Del Re G, Ksouri R, Msaada K. Chemical composition, antioxidant and

- antimicrobial activities of *Aloysia triphylla* L. essential oils and methanolic extract. *Ita J Food Sci* 2019 31: 556–572.
26. Parodi TV, Vargas AP de C, Krewer C, Flores ÉM de M, Baldisserotto B, Heinzmann BM, de Oliveira JV, Secco Popiolski A, Minozzo M. Chemical composition and antibacterial activity of *Aloysia triphylla* (L'Hérit) Britton extracts obtained by pressurized CO₂ extraction. *Braz Arch Biol Techn* 2013 56: 283–292.
 27. Jiménez-Ferrer E, Santillán-Urquiza MA, Alegría-Herrera E, Zamilpa A, Noguerón-Merino C, Tortoriello J, Navarro-García V, Avilés-Flores M, Fuentes-Mata M, Herrera-Ruiz M. Anxiolytic effect of fatty acids and terpenes fraction from *Aloysia triphylla*: Serotonergic, GABAergic and glutamatergic implications. *Biomed Pharmacother* 2017 96: 320–327.
 28. Becker AG, Luz RK, Mattioli CC, Nakayama CL, de Souza e Silva W, de Oliveira Paes Leme F, Pinto de Mendoza Mendes HC, Heinzmann BM, Baldisserotto B. Can the essential oil of *Aloysia triphylla* have anesthetic effect and improve the physiological parameters of the carnivorous freshwater catfish *Lophosilurus alexandri* after transport? *Aquaculture* 2017 481: 184–190.
 29. Daniel AP, Veeck APL, Klein B, Ferreira LF, da Cunha MA, Parodi TV, Zeppenfeld CC, Schmidt D, Caron BO, Heinzmann BM, Baldisserotto B, Emanuelli T. Using the Essential Oil of *Aloysia triphylla* (L'Her.) Britton to Sedate Silver Catfish (*Rhamdia quelen*) during Transport Improved the Chemical and Sensory Qualities of the Fish during Storage in Ice. *J Food Sci* 2014 79: S1205–S1211.
 30. Parodi TV, Cunha MA, Heldwein CG, de Souza DM, Martins AC, Garcia LDO, Junior WW, Monserrat JM, Schmidt D, Caron BO, Heinzmann B, Baldisserotto B. The anesthetic efficacy of eugenol and the essential oils of *Lippia alba* and *Aloysia triphylla* in post-larvae and sub-adults of *Litopenaeus vannamei* (Crustacea, Penaeidae). *Comp Bioch Phys* 2012 155(3): 462–468.
 31. Abuhamdah S, Abuhamdah R, Howes MJR, Al-Olimat S, Ennaceur A, Chazot PL. Pharmacological and neuroprotective profile of an essential oil derived from leaves of *Aloysia citrodora* Palau. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2015; 67: 1306–1315.
 32. Zhang A, Fang H, Wang Y, Yan G, Sun H, Zhou X, Wanng Y, Liu L, Wang X. Discovery and verification of the potential targets from bioactive molecules by network pharmacology-based target prediction combined with high-throughput metabolomics. *RSC Adv* 2017 7: 51069–51078.
 33. Filimonov DA, Lagunin AA, Glorizova TA, Rudik AV, Druzhilovskii DS, Pogodin PV, Poroikov VV. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chem Heterocyc Compd* 2014 50: 444–457.
 34. Xiong G, Wu Z, Yi J, Fu L, Yang Z, Hsieh C, Yin M, Zeng X, Wu C, Lu A, Chen X, Hou T, Cao D. ADMETlab 2.0: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res* 2021 49: W5–W14.
 35. Santos-Gomes PC, Fernandes-Ferreira M, Vicente AMS. Composition of the Essential Oils from Flowers and Leaves of Vervain [*Aloysia triphylla* (L'Herit.) Britton] Grown in Portugal. <http://dx.doi.org/10.1080/1041290520059698835> 2011; 17: 73–78.
 36. Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque

- computacional. *Educación Química* 2017; 28: 51–58.
37. Deutch AY, Roth RH. Pharmacology and Biochemistry of Synaptic Transmission: Classic Transmitters. *From Mol Net* 2004 245–278.
 38. Ramachandran VS. *Encyclopedia of the Human Brain*. 2002 pp353–367.
 39. Park JY, Lee Y, Lee HJ, Kwon YS, Chun W. In silico screening of GABA aminotransferase inhibitors from the constituents of *Valeriana officinalis* by molecular docking and molecular dynamics simulation study. *Journal of Molecular Modeling* 2020; 26: 1–13.
 40. Gross AV, Stolz ED, Müller LG, Rates SMK, Ritter MR. Medicinal plants for the “nerves”: a review of ethnobotanical studies carried out in South Brazil. *Acta Botanica Brasílica* 2019; 33: 269–282.
 41. Wagner JG. Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist. *Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist* 2018. doi:10.1201/9780203743652.
 42. Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-Based Pharmacokinetics in Drug Development and Regulatory Science. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100540> 2011; 51: 45–73.
 43. Patel MM, Patel BM. Crossing the Blood–Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain. *CNS Drugs* 2017 31:2 2017; 31: 109–133.
 44. Garrido A, Lepailleur A, Mignani SM, Dallemagne P, Rochais C. hERG toxicity assessment: Useful guidelines for drug design. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2020; 195: 112290.
 45. Takenaka T, Harada N, Kuze J, Chiba M, Iwao T, Matsunaga T. Application of a Human Intestinal Epithelial Cell Monolayer to the Prediction of Oral Drug Absorption in Humans as a Superior Alternative to the Caco-2 Cell Monolayer. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2016; 105: 915–924.
 46. Korzekwa K, Nagar S. Drug Distribution Part 2. Predicting Volume of Distribution from Plasma Protein Binding and Membrane Partitioning. *Pharmaceutical Research* 2017; 34: 544–551.
 47. Holford N, Yim DS. Volume of Distribution. *Translational and Clinical Pharmacology* 2021; 24: 74–77.
 48. Phang-Lyn S, Llerena VA. Biochemistry, Biotransformation. *StatPearls* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544353/> (accessed 20 Apr2022).
 49. Varma M v., Steyn SJ, Allerton C, El-Kattan AF. Predicting Clearance Mechanism in Drug Discovery: Extended Clearance Classification System (ECCS). *Pharmaceutical Research* 2015 32:12 2015; 32: 3785–3802.
 50. J H, V G. Half Life. *Economist* 2020; 381: 81–82.