



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIDEPRESIVO DE
CORTEZA DE TALLO DE *Erythrina americana* Mill.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
BIÓLOGO**

PRESENTA

ALEJANDRINA ANTONIO VÁZQUEZ

DIRECTORA DE TESIS

DRA. MARÍA EUGENIA GARÍN AGUILAR

Los Reyes Iztacala. Tlalnepantla, Estado de México 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE Dr. Gustavo Valencia del Toro

VOCAL Dra. Beatriz Vázquez Cruz

SECRETARIO Dra. María Eugenia Garín Aguilar

SUPLENTE Biol. José Luis Muñoz López

SUPLENTE Mtra. Leonor Ana María Abundiz Bonilla

Este trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Farmacobiología (L-514) de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, bajo la dirección de la Dra. María Eugenia Garín Aguilar. Proyectos 2015-2017 de la Unidad de Morfología y Función.

El trabajo contó con el apoyo del Laboratorio de Cultivos Celulares de la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología (UPIBI), del Instituto Politécnico Nacional, cuyo responsable es el Dr. Gustavo Valencia del Toro. Proyecto IPN-SIP: 20160240; IPN-SIP: 20170419.

Los espectros de HPLC se realizaron con el apoyo del Dr. Ramón Marcos Soto Hernández y del M. en C. Rubén San Miguel Chávez del Laboratorio de Fitoquímica del Postgrado en Botánica, Colegio de Postgraduados Campus Montecillo.

AGRADECIMIENTOS

A la **UNAM** por permitirme pertenecer a esta gran casa de estudios y a la **Facultad de Estudios Superiores Iztacala** por cada una de las increíbles experiencias vividas.

A los **sujetos experimentales** ya que sin ellos este estudio no hubiese sido posible.

A la **Dra. María Eugenia Garín Aguilar** por todo el conocimiento compartido, por contagiarme su pasión por la ciencia, por los consejos, por su amistad, y en general por todo el apoyo que me brindó para realizar este trabajo, gracias por confiar en mí y gracias porque además de ser una buena asesora es un excelente ser humano.

Al **Dr. Gustavo Valencia del Toro** por el apoyo para llevar a cabo experimentos que complementaron este trabajo, por los consejos y por las observaciones.

A la **Dra. Beatriz Vázquez**, al **Biol. José Luis Muñoz** y a la **M. en C. Leonor Abundiz** por las aportaciones y observaciones que permitieron complementar este proyecto.

A los chicos del laboratorio de farmacobiología por el apoyo brindado.

DEDICATORIA

A mis padres **Elvia** y **Rodrigo** con amor, por siempre ponerme el ejemplo de la superación y que con esfuerzo todo se logra, por su apoyo y amor incondicional, todos mis logros son en gran parte gracias a ustedes.

A mis hermanos **Anselmo** y **Rodrigo** por las ocurrencias, por su amistad, por tantos momentos de felicidad, por ser cómplices y compañeros de aventuras, con mucho cariño y amor.

A la familia Antonio Marín, a **Jaz**, a las princesas **Vale** e **Itzu** que siempre inyectan felicidad en mi vida.

A toda la familia **Vázquez**, y principalmente a mis primos **Antonio** quienes conmigo celebraron el inicio de esta experiencia universitaria.

A mi abuelo **Anselmo**, quien desde algún lugar seguramente festeja este logro conmigo.

A **Sam**, por los bonitos momentos vividos y por echarme porras siempre.

A todas las personas con quienes coincidí y que recorrieron conmigo este camino biologuesco, a mis amigos **José Luis “Médico”** y **Hugo**, con quienes compartí gratas experiencias.

Í N D I C E

I. RESUMEN	9
II. INTRODUCCIÓN.....	10
III. DEPRESIÓN	13
III.1. Episodios afectivos.....	13
III.2. Trastornos depresivos.....	14
IV. MECANISMOS FISIOLÓGICOS QUE SUBYACEN A LA DEPRESIÓN.....	14
IV.1. Hipótesis de las aminas biógenas.....	14
IV.2. Alteraciones neuroendocrinas	15
V. TRATAMIENTOS PARA LA DEPRESIÓN	16
V.1. Fármacos antidepresivos	16
V.1.1. Antidepresivos tricíclicos (Atc).....	16
V.1.2. Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs).....	17
V.1.3. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).....	18
V.1.4. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina (ISRSN)	19
V.1.5. Noradrenérgicos y antidepresivos serotoninérgicos específicos (NaASEs)	19
V.2. Terapia electroconvulsiva	20
VI. GÉNERO <i>Erythrina</i>.....	24
VI.1. Clasificación taxonómica <i>Eythrina americana</i>	25
VI.2. Descripción y distribución de <i>Erythrina americana</i>	25
VII. ANTECEDENTES.....	27
VII.1. Antecedentes empíricos	27
VII.2. Antecedentes experimentales.....	28
VIII. OBJETIVOS	34
VIII.1. Objetivo general	34
VIII. 2. Objetivos particulares	34
IX. MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
IX. 1. Material vegetal.....	35
IX.2. Extracción	35
IX.3. Análisis preliminar fitoquímico (APFQ).....	35
IX.4. Fenoles totales	36
IX.5. Flavonoides totales.....	37

IX.6. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	37
IX.7. Sujetos.....	37
IX.8. Diseño experimental.....	37
IX.9. Modelo de nado forzado (FST)	38
IX.10. Modelo de suspensión por la cola (TST)	38
IX.11. Prueba de campo abierto.....	39
IX. 12. Análisis estadístico	39
X. RESULTADOS	40
X.1. Material vegetal.....	40
X.2. Extracto	40
X.3. Análisis preliminar fitoquímico.....	40
X.4. Fenoles totales	42
X.5. Flavonoides totales.....	43
X.6. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	45
X.7. Nado forzado (FST)	46
X.8. Suspensión por la cola (TST).....	47
X.9. Campo abierto.....	47
XI. DISCUSIÓN	49
XII. CONCLUSIONES	58
XIII. PERSPECTIVAS	59
XIV. LITERATURA CITADA	60

I. RESUMEN

Importancia etnofarmacológica

Erythrina americana Mill. es una planta endémica de México que tiene usos en la medicina tradicional, se usa para curar abscesos, úlceras, picaduras de insectos, como desinflamante, como anticonceptivo, para tratar el insomnio, como anti malaria y como tranquilizante de los nervios. Con base en el uso empírico que a esta planta se le da para atender trastornos del sistema nervioso, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto tipo antidepresivo del extracto metanólico de la corteza de tallo *Erythrina americana*.

Materiales y métodos

El efecto tipo antidepresivo del extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana* Mill. fue evaluado con los modelos animales de nado forzado (FST) y suspensión por la cola (TST) en ratones Swiss-Webster bajo los siguientes tratamientos: extracto metanólico en dosis de 60 y 120 mg/kg (i.g.), Fluoxetina 15 mg/kg (i.p.) y vehículo (solución salina con Tween 80) 10 mL/kg (i.p.). Para descartar el posible deterioro motor ocasionado por los tratamientos, se evaluó la actividad motora de los ratones con el modelo de campo abierto. Se realizó un análisis preliminar fitoquímico (APQF) al extracto para detectar los metabolitos secundarios presentes, además se determinó el contenido de fenoles y flavonoides totales. También se realizó una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para identificar los flavonoides, ácidos fenólicos y terpenos presentes en el mismo.

Resultados

El extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana* Mill. en dosis de 120 mg/kg redujo significativamente el tiempo de inmovilidad de los ratones en la prueba de nado forzado, mientras que, en el modelo de suspensión por la cola, ningún tratamiento indujo efecto antidepresivo, la prueba de campo abierto evidenció que los animales no presentaron deterioro motor en las pruebas de depresión. El APQF detectó la presencia de azúcares reductores, taninos derivados del ácido gálico, antraquinonas, glicósidos cardiacos, sesquiterpenlactonas y flavonoides: flavonas y xantonas. La mayor concentración de ácidos fenólicos y flavonoides la presentó el extracto de corteza de tallo en comparación con los extractos de tallo y hoja. Se detectó mayor concentración de flavonoides y fenoles totales en el extracto metanólico de corteza de *E. americana*. Los espectros de HPLC realizados al extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana* evidenciaron la presencia de los flavonoides: rutina, esperidina, miricetina, luteolina, naringenina, floretina, kaempferol, y galangina; de los ácidos fenólicos: ácido gálico, ácido clorogénico, ácido siríngico, ácido cafeico, ácido ferúlico y ácido p-cumárico; así como de los terpenos: carnosol y ácido ursólico.

Conclusión

El extracto metanólico de corteza de *Erythrina americana* 120 mg/kg tiene un efecto tipo antidepresivo en el modelo de nado forzado, esta actividad puede estar mediada por la sinergia de flavonoides, ácidos fenólicos y terpenos. Esto corrobora la actividad que se atribuye a especies de género *Erythrina*, sobre el sistema nervioso. Este es el primer reporte de actividad antidepresiva con *Erythrina americana*, especie endémica de México.

II. INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración (OMS, 2012). Se ha indicado que la depresión es el factor de riesgo más importante para el suicidio, una causa de muerte líder a nivel mundial, especialmente en adolescentes, adultos jóvenes y personas de edad (Nemeroff *et al.*, 2009). Se calcula que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo (OMS, 2017). En México, el 8.8% de la población ha presentado por lo menos un cuadro de depresión alguna vez en su vida y un 4.8% lo presentó en el año previo a la realización de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en 2005 (Medina-Mora, 2005).

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV (DSM-IV) clasifica a la depresión dentro de los Trastornos del estado de ánimo: episodios afectivos, trastornos del estado de ánimo y el curso de los episodios recidivantes (enfermedad o trastorno que tiende a reaparecer después de un período de curación).

La hipótesis de las aminas biógenas, identifica a la serotonina y la norepinefrina (noradrenalina), como dos moléculas neurotransmisoras altamente relacionadas con la conducta depresiva. Se plantea entonces, que la depresión es producida por una disminución en el nivel de aminas cerebrales, principalmente serotonina y las catecolaminas noradrenalina y dopamina (Schildkraut y Kety, 1967). Por otro lado, las alteraciones neuroendocrinas están mediadas por el eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HHS) y recientemente se han llevado a cabo estudios donde se demuestra que existe una relación entre un eje HHS anormal y la depresión, en estos estudios se ha encontrado que entre uno y dos tercios de los pacientes deprimidos muestran una hiperactividad en este eje (Nemeroff *et al.*, 1998).

El tratamiento farmacológico está indicado en todos los casos de depresión, y la psicoterapia y farmacoterapia combinada son más efectivas (Secretaría de Salud, 2015). Existen casi treinta clases diferentes de antidepresivos que pueden ser principalmente: Tricíclicos, IMAOs (Inhibidores de la monoaminooxidasa), ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ISRSN (Inhibidores selectivos de la recaptura de

serotonina y noradrenalina) y los NaASEs (Noradrenérgicos y antidepresivos serotoninérgicos específicos). Otro tratamiento para la depresión es la Terapia Electroconvulsiva (TEC), una técnica terapéutica basada en la inducción de manera controlada de una convulsión tónica-clónica generalizada, a través de una estimulación eléctrica. Todos los tratamientos antes mencionados ocasionan efectos adversos, debido a ello, existe un crecimiento de remedios farmacológicos de origen vegetal (Pino-Rodríguez *et al.*, 2004). Diferentes especies vegetales son usadas por sus propiedades medicinales en padecimientos relacionados con el estado de ánimo de las personas, como el “susto o espanto”, el “mal de aire” o los “nervios”. *Erythrina* es un género muy amplio que ha sido utilizado por sus propiedades medicinales, principalmente en América Latina (Neill, 1993). Se reporta su uso como hipnótico, purgante, diurético, narcótico, sedante, como remedio para los nervios, hemorragias, disentería, para calmar el dolor de muelas, como anticonceptivo, entre otros (Hastings, 1990). En México, *E. flaveliformis* se usa en Durango para el dolor de muelas y como anticonceptivo; y en Sonora para curar la diarrea. *E. herbacea* es utilizada en San Luis Potosí para envenenar perros y ratas. Los mayas huastecos utilizan *E. standleyana* para atender la hemorragia nasal y calmar el dolor de muelas. *E. berteriana* Urban es usada en Veracruz para tratar los piquetes de animales ponzoñosos. En Oaxaca esta planta se emplea para la tosferina. *E. coralloides* DC. se usa en Oaxaca, Querétaro y Aguascalientes para devolver el sueño (Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009). Mientras que en el noreste de México *Erythrina herbacea* y *Erythrina americana* son utilizadas por los indígenas Teenek como tranquilizante de los nervios (Garín-Aguilar & Ramírez, 1997).

Experimentalmente también se sabe que especies del género *Erythrina* tienen efectos sobre el sistema nervioso central; *Erythrina americana* disminuye el comportamiento agresivo en ratas (Garin-Aguilar *et al.*, 2000) y un alcaloide de la misma deteriora la consolidación de la memoria (Garín-Aguilar *et al.*, 2009), *E. mulungu* ejerce un efecto ansiolítico (Onusic *et al.*, 2002 y Onusic *et al.*, 2003) y tiene un efecto depresor del sistema nervioso central, *E. velutina* aumenta el tiempo de sueño inducido por pentobarbital (Vasconcelos *et al.*, 2007), bloquea la adquisición de memoria (Dantas *et al.*, 2004), y también tiene efectos ansiolíticos (Ribeiro *et al.*, 2006 y Raupp *et al.*, 2008), *E. mysorensis* tiene también un efecto ansiolítico (Nagaraja *et al.*, 2012), y *E. berteriana* posee actividad

ansiolítica (Bonilla, 2013). Sin embargo, hasta el momento de la revisión, no hay reportes de actividad antidepresiva en las especies estudiadas experimentalmente.

Llama la atención que aun cuando existe evidencia del efecto ansiolítico de especies de *Erythrina* en diferentes partes del mundo, *Erythrina americana* no haya sido estudiada a pesar de que esta planta, en la medicina tradicional mexicana, se recomienda para atender trastornos del sistema nervioso. Por tal motivo en este estudio se evaluó la actividad antidepresiva del extracto metanólico obtenido de la corteza de tallo de *Erythrina americana* Mill.

El estudio evidenció a través del modelo de nado forzado, el potencial antidepresivo de la corteza de tallo de *Erythrina americana* especie endémica de México. Este es el primer hallazgo de actividad antidepresiva en una especie del género *Erythrina*. El estudio también corroboró la actividad que comunidades atribuyen a este recurso para atender sus trastornos del sistema nervioso.

III. DEPRESIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración (OMS, 2012). La depresión es distinta de las variaciones habituales del estado de ánimo y de las respuestas emocionales breves a los problemas de la vida cotidiana. Puede convertirse en un problema de salud serio, especialmente cuando es de larga duración e intensidad moderada a grave, y puede causar gran sufrimiento y alterar las actividades laborales, escolares y familiares (OMS, 2017). Se ha indicado que la depresión es el factor de riesgo más importante para el suicidio, una causa de muerte líder a nivel mundial, especialmente en adolescentes, adultos jóvenes y personas de edad (Nemeroff *et al.*, 2009).

La depresión es una enfermedad frecuente en todo el mundo, y se calcula que afecta a más de 300 millones de personas (OMS, 2017). En México, los datos de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP) en 2005 indican que el 8.8% de la población mexicana ha presentado por lo menos un cuadro de depresión alguna vez en su vida y un 4.8% lo presentó en el año previo a la realización de esta encuesta. La depresión es 1.5 veces más frecuente en mujeres que en hombres, y el embarazo y el post-parto son periodos particularmente críticos (Medina-Mora, 2005).

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV (DSM-IV) es el referente en salud mental mundial. Éste clasifica a la depresión dentro de los Trastornos del estado de ánimo destacando tres etapas: episodios afectivos, estos episodios sirven como fundamento al diagnóstico de los trastornos. La segunda parte describe los trastornos del estado de ánimo y la tercera parte incluye el curso de los episodios recidivantes (enfermedad o trastorno que tiende a reaparecer después de un período de curación).

III.1. EPISODIOS AFECTIVOS

- *Episodio depresivo mayor.* La característica esencial de este episodio es un periodo de al menos dos semanas durante el que existe un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades.

- *Episodio maniaco*. Se define por un periodo concreto durante el cual el estado de ánimo es anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Este periodo de estado de ánimo anormal debe durar al menos una semana (o menos si se requiere hospitalización).
- *Episodio mixto*. Se caracteriza por un periodo de tiempo de al menos una semana en el que casi cada día se cumplen los criterios tanto para un episodio maniaco como para un episodio depresivo mayor.
- *Episodio hipomaníaco*. Se define como un periodo delimitado durante el cual existe un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable que dura al menos cuatro días.

III.2. TRASTORNOS DEPRESIVOS

- *Trastorno depresivo mayor*. Es un evento clínico caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos.
- *Trastorno distímico*. Estado de ánimo crónicamente depresivo que está presente en la mayor parte del día de la mayoría de los días durante al menos dos años.
- *Trastorno depresivo no especificado*. Incluye trastornos con síntomas depresivos que no cumplen los criterios para trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo o trastorno adaptativo con estado de ánimo.
- *Trastorno bipolar no especificado*. Incluye los trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios para ningún trastorno bipolar específico. (DSM-IV).

IV. MECANISMOS FISIOLÓGICOS QUE SUBYACEN A LA DEPRESIÓN

IV.1. HIPÓTESIS DE LAS AMINAS BIÓGENAS

Esta hipótesis planteada en la década de los 50's, identifica a la serotonina y la norepinefrina (noradrenalina), como dos moléculas neurotransmisoras altamente relacionadas con la conducta depresiva. Estas moléculas son sintetizadas en regiones que controlan la conducta emocional: el hipotálamo, el hipocampo y la amígdala.

En 1950, se descubrió que la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA) desempeñaban un papel importante en la depresión, cuando se utilizó reserpina (fármaco antihipertensivo), se observó que el 15% de los pacientes que estaban bajo este tratamiento, habían presentado un episodio de depresión que anteriormente no mostraban. Posteriormente se hicieron estudios con animales y se corroboró que la reserpina provocaba un síndrome semejante a la depresión con sedación. Lo que el fármaco provocaba en los pacientes, era que se eliminaba del espacio sináptico la serotonina y la noradrenalina.

Con base en este hallazgo se plantea la hipótesis monoaminérgica, donde se establece que la depresión es producida por una disminución en el nivel de aminas cerebrales, principalmente serotonina y las catecolaminas noradrenalina y dopamina (Schildkraut y Kety, 1967).

IV.2. ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS

En los últimos años se ha establecido una estrecha relación de diversos estados estresantes con los episodios de depresión, por ejemplo, la pérdida de un ser querido o abuso sexual. Estas experiencias aversivas pueden alterar el funcionamiento de las neuronas encargadas del control del factor liberador de corticotropina (CRF), lo que, por consecuencia, provoca un desequilibrio en el Eje Hipotalámico Hipofisiario Suprarrenal (HHS), cuya actividad está mediada por algunos neurotransmisores, como la serotonina, teniendo aquí una estrecha relación con la hipótesis de las aminas biógenas.

Las personas con este tipo de eventos aversivos y cambios bioquímicos son más propensas a reaccionar de forma exagerada al estrés en etapas posteriores de su vida, y, por lo tanto, más vulnerables a la depresión. La respuesta neuroendocrina al estrés está mediada por el eje hipotalámico hipofisiario suprarrenal, donde la cascada de señalización es iniciada por el CRF en el sistema nervioso central, específicamente en el hipotálamo para estimular los receptores de la adenohipófisis. La respuesta de la adenohipófisis es estimular la producción de corticotropina (ACTH), que a su vez estimulará la liberación de glucocorticoides (cortisol) en la corteza suprarrenal y la Arginina Vasopresina (AVP) se expresa conjuntamente con el CRF en situaciones estresantes.

Recientemente se han llevado a cabo estudios donde se demuestra que existe una relación entre un eje HHS anormal y la depresión, en estos estudios se ha encontrado que entre uno y dos tercios de los pacientes deprimidos muestran una hiperactividad en este eje (Nemeroff *et al.*, 1998).

V. TRATAMIENTOS PARA LA DEPRESIÓN

V.1. FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

El tratamiento farmacológico está indicado en todos los casos de depresión, de leve a grave y la terapia combinada (psicoterapia y farmacoterapia) es más efectiva (Secretaría de Salud, 2015). El desarrollo de los fármacos antidepresivos empezó en los años 50 y desde entonces han sido usados con regularidad. Hoy en día hay casi treinta antidepresivos diferentes que pueden clasificarse principalmente en cinco tipos (Timms, 2010):

- Tricíclicos
- IMAOs (Inhibidores de la monoaminooxidasa)
- ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)
- ISRSN (Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina)
- NaASEs (Noradrenérgicos y antidepresivos serotoninérgicos específicos)

V.1.1. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Este grupo de antidepresivos recibe su nombre por la estructura química que lo conforma, dos moléculas de benceno (dibenceno) y un anillo central de 7 átomos (epina), además de la estructura tricíclica, poseen una cadena lateral que termina con un grupo amino, terciario o secundario.

Los ATC se clasifican de acuerdo al número de anillos por los que esté formado:

- Tricíclicos: núcleo formado por tres anillos.

Aminas secundarias

Desipramina

Nortriptilina

- Tetracíclicos: Núcleo formado por 4 anillos:

Amoxapina

Los ATC actúan tempranamente bloqueando la recaptación presináptica de aminas (5-HT y NA), por inhibición de su transporte acoplado al sodio. De esta manera, los ATC interfieren con el principal mecanismo de terminación de acción de las aminas, aumentando su biodisponibilidad a nivel de la biofase. Estos fármacos no bloquean la recaptación de la dopamina de forma directa, pero la facilitan mediante el aumento de noradrenalina sináptica.

Como consecuencia del aumento de 5-HT y NA en la hendidura sináptica, se estimulan los autorreceptores α_2 y 5-HT_{1A-1D} inhibitorios, disminuyendo la descarga de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus y serotoninérgicas del núcleo del rafe y la velocidad de síntesis y liberación de aminas. Con la exposición repetida a la droga, se genera la sensibilización secundaria de estos receptores, y la frecuencia de descarga y el recambio neuronal de estas aminas excede los niveles basales.

Los efectos adversos de los ATC ocurren en diferentes partes del cuerpo, en general, producen un efecto sedativo, insomnio, viraje maniaco, episodios psicóticos, efecto paradójal al inicio del tratamiento, confusión, delirio, temblor, efectos extrapiramidales, hipotensión ortostática, taquicardia sinusal, función sexual alterada, retención urinaria, sequedad de boca, gusto ácido o metálico, ardor epigástrico, obstrucción intestinal, visión borrosa, aumento de la presión intraocular, aumento de peso, prurito, aumento de sudoración, etcétera (Rothlin, 2005).

V.1.2. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA (IMAO)

Los IMAO se dividen en dos grupos: Inhibidores no selectivos (tranilcipromina) e inhibidores reversibles y selectivos de la MAO-A (moclobemida). Los IMAO inhiben la enzima MAO, que es la enzima que descompone a las monoaminas, de modo que su inhibición aumenta la disponibilidad de los neurotransmisores a nivel central y periférico, elevando su concentración neuronal y potenciando su efecto farmacológico (Salazar *et al.*, 2009).

Estos inhibidores tienen efectos farmacológicos deseables, pero también ejercen efectos adversos por estimular otros sistemas de neurotransmisión. Por ejemplo, bloquean los canales de sodio en el corazón y cerebro, pueden causar paro cardíaco en el caso de sobredosis; además bloquean los receptores α_1 adrenérgicos causando hipotensión y mareo (Corr, 2008).

Los efectos secundarios más frecuentes producidos por los IMAO clásicos son hipotensión, mareos, cefalea, sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, vómitos, edema y aumento de peso, insomnio e inquietud. Por estos efectos, su uso está limitado por su toxicidad. Pueden producir alteraciones hepáticas, hipotensión ortostática, insomnio e impotencia. Además, durante el tratamiento con los IMAO, no pueden co-administrarse con ATC, alcohol etílico ni con la mayoría de los analgésicos e hipnóticos, ya que reducen la actividad de las enzimas hepáticas responsables del metabolismo de estos fármacos (Castells y Hernández, 2007).

V.1.3. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA (ISRS)

Estos antidepresivos inhiben la recaptura del neurotransmisor 5-HT en el nivel de los receptores serotoninérgicos presinápticos 1A, 2C y 3C, aumentando la neurotransmisión del sistema serotoninérgico, lo que da por resultado el efecto antidepresivo.

En México se encuentran disponibles seis antidepresivos ISRS: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram. La mejoría clínica ocurre aproximadamente de la segunda a la tercera semana de administración del ISRS. Los efectos secundarios más frecuentes de los antidepresivos ISRS son: náusea, diarrea, insomnio, somnolencia, mareo e inquietud. Todos estos síntomas pueden ser transitorios y varían de acuerdo al antidepresivo. Los ISRS pueden influir también en cualquiera de las fases de la respuesta sexual: disminuye el deseo, interfiere con la excitación e impide o retarda el orgasmo (Chávez-León *et al.*, 2008).

En 1990 habían surgido informes de casos de que los antidepresivos ISRS podían inducir pensamientos o comportamientos suicidas. No se conoce con exactitud el mecanismo por el que el tratamiento con antidepresivos ISRS condiciona ocasionalmente la suicidalidad durante las primeras semanas de tratamiento, se ha propuesto que la mejoría

de algunos síntomas depresivos, como el impulso y el retardo psicomotor, podría tener alguna relación (Nutt, 2003).

V.1.4. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (ISRSN)

El primer fármaco del grupo de los ISRSN utilizado para el tratamiento de la depresión fue la venlafaxina. Estos fármacos se caracterizan por presentar una acción mixta o dual sobre la recaptura de los neurotransmisores NA y 5-HT, que tiene gran importancia en la patogenia de la depresión. Estos antidepresivos son semejantes a los ATC, imipramina y amitriptilina que también son inhibidores duales de la recaptura de 5-HT y NA, siendo inhibidores débiles de la recaptura de dopamina. Los ISRSN tienen la misma eficacia que los ISRS, pero con menos efectos adversos.

La farmacodinamia de los ISRSN afecta en forma directa los sistemas de recaptura de noradrenalina, serotonina y dopamina, estimulando una rápida desensibilización de los receptores β adrenérgicos lo que le da la propiedad de disminuir la latencia para la aparición de los efectos terapéuticos clínicamente observados en el paciente.

El efecto colateral que se presenta con mayor frecuencia en el tratamiento con venlafaxina, son las náuseas causadas por la rápida absorción y escasa unión a proteínas, desaparece a las tres semanas aproximadamente de tratamiento, a causa de la desensibilización de los receptores 5-HT del tronco encefálico (Rothlin, 2005).

V.1.5. NORADRENÉRGICOS Y ANTIDEPRESIVOS SEROTONINÉRGICOS ESPECÍFICOS (NaASEs)

Estos medicamentos incrementan la transmisión noradrenérgica y específicamente la serotoninérgica, mediante un complejo sistema de antagonismo de receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos. Estas características le confieren un perfil de antidepresivo y ansiolítico eficaz, con menor riesgo de incidencia de efectos adversos en la esfera sexual, escasos efectos anticolinérgicos y cardiotoxicos y aceptable seguridad en caso de sobredosis (Martínez, 2004).

Los efectos adversos de los NaASEs incluyen somnolencia, convulsiones, sequedad de boca, hiperhidrosis, visión borrosa y retención urinaria, hipotensión, hipertensión, vértigo, taquicardia, palpitaciones, incremento del apetito y aumento de peso (Chávez-León *et al.*, 2008).

V.2. TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

Entre otros tratamientos para la depresión, se encuentra la terapia electroconvulsiva (TEC). Es una técnica terapéutica basada en la inducción de manera controlada de una convulsión tónica-clónica generalizada, a través de una estimulación eléctrica. El estímulo eléctrico puede ser pulsátil o de pulso breve con una corriente entre 0.5 y 0.7 milisegundos, si esta corriente es menor de 0.5 milisegundos es ultra breve. Las frecuencias utilizadas oscilan entre 90 y 240 Hz pero en la sesión inicial se utiliza alrededor de 40, mientras se verifica la respuesta del paciente. La duración del estímulo es de 1 a 5 milisegundos. En el momento de la aplicación del estímulo eléctrico se deben proteger los dientes a través de la unión de las dos arcadas dentales con la cabeza en hiperextensión. La convulsión se presenta 1 ó 2 segundos después del estímulo. En relación con la descarga eléctrica, hay una dosis umbral y se puede llegar a una dosis supraumbral. La dosis umbral es la cantidad de corriente necesaria para producir la convulsión y la dosis supraumbral es la carga o energía eléctrica superior a la cantidad mínima necesaria para despertar una convulsión. La descarga inicial se multiplica por 1.5 para calcular la descarga posterior.

Hay un aumento de la transmisión dopaminérgica, lo cual ha sido sustentado por diversos estudios, por eso la eficacia en cuadros depresivos con mucha inhibición en que hay un déficit dopaminérgico, aumento de la transmisión serotoninérgica y sus metabolitos con cambios en la densidad de receptores presinápticos y postsinápticos cerebrales y plaquetarios de este neurotransmisor.

Hay además una variación en la actividad neuronal con cambios en la plasticidad neuronal, se aumenta el glutamato y la neurotransmisión, hay una hiperactividad de los receptores de NMDA, aumenta la eficacia sináptica y se producen cambios en los sistemas de segundos mensajeros, se afecta la unión de la proteína G al receptor, la

actividad de la adenilciclasa y fosfolipasa C y la regulación del calcio que entra en la neurona (Vargas, 2011).

El número de sesiones lo determina el médico y dependiendo de las características de cada paciente. Los pacientes con depresión suelen mejorar entre las 5 y 10 sesiones.

La TEC se utilizaba hasta hace poco, dentro de los tratamientos de apoyo o como último recurso, cuando han fallado otras modalidades terapéuticas, sin embargo, hoy por hoy esta técnica es muy segura.

Entre las patologías que se pueden beneficiar de la terapia electroconvulsiva se encuentran: depresión mayor, manía y esquizofrenia. Y es recomendable para aquellas pacientes con trastornos afectivos graves que no responden al tratamiento psicofarmacológico indicado, pacientes con depresión delirante, ancianos que no toleran los efectos cardiovasculares, genitourinarios o neurológicos de los agentes antidepresivos, pacientes cuyos síntomas agudos son tan llamativos y graves que requieren una respuesta rápida e importante, y pacientes con episodios depresivos que han tenido una buena respuesta a tratamientos electroconvulsivos previos (Fortes *et al.*, 2013).

No se ha demostrado un daño cerebral como efecto secundario de la TEC, tampoco un daño estructural o funcionamiento permanente del cerebro, siempre y cuando este tratamiento sea aplicado de forma correcta con miorelajantes, anestesia y oxigenación. No hay trastorno cognitivo permanente, por el contrario, hay mejorías.

Los efectos secundarios de la terapia electroconvulsiva son los siguientes: apnea prolongada, en convulsiones prolongadas mayores a 25 segundos hay arritmias cardíacas, mayor confusión post-ictal y mayor déficit posterior de memoria. Confusión, efectos cardiovasculares, euforia, dolor post-convulsivo, convulsiones tardías, delirio post-ictal (Vargas, 2011).

Debido a los efectos adversos que ocasionan los fármacos sintéticos y la terapia electroconvulsiva, existe un crecimiento notable de remedios farmacológicos elaborados, en su mayor parte con sustancias de origen vegetal (Pino-Rodríguez *et al.*, 2004). Lo

anterior, ha llevado a profundizar en el conocimiento de las especies vegetales, mismas que poseen un metabolismo secundario que les permite producir y acumular compuestos denominados metabolitos secundarios o productos naturales, que se caracterizan por sus diferentes usos y aplicaciones como medicamentos, insecticidas, herbicidas, entre otros (Ávalos y Pérez-Urria, 2009).

En el Atlas de la Medicina Tradicional Mexicana, se hallan descritos diversos padecimientos relacionados con el estado de ánimo de las personas, entre ellos destacan el susto o espanto, mal de aire y nervios. El “susto o espanto”, se describe como producto de cualquier episodio traumático cuyos síntomas incluyen la falta de apetito, debilidad, depresión, sueño excesivo, rostro amarillento, apatía, sobresaltos durante el sueño, fiebre, adelgazamiento, insomnio, ataques de ira, diarrea y vómito. El “mal aire”, se define como el viento dañino, percibido como un espectro viviente o enfermedad ocasionada por la penetración de un vaho nocivo al interior del cuerpo. Los síntomas más frecuentes que se presentan son: dolor generalizado, dolor de cabeza, parálisis, trastornos mentales, debilidad, mareo, lloriqueo, inapetencia, entre otros. Los “nervios” son un padecimiento que se define como un estado de intranquilidad en el que es usual padecer insomnio, pérdida de apetito o ansiedad de comer, pulso acelerado, desesperación, caída del pelo, dermatitis y debilidad. Para atender estos padecimientos, se describe el uso de diversas plantas; entre la más utilizadas se encuentran el estafiate o ajeno, que sirve como remedio para las limpias que se hacen a personas con mal de ojo, caída de la mollera, malos aires y susto, para este último padecimiento se administra el estafiate como té o supositorio o se prepara la planta con alcohol para ingerirla o frotarla en el cuerpo. La tila se utiliza para tratar los nervios y el insomnio, se prepara un cocimiento con canela, se deja reposar y se bebe por las noches, también se cosen las flores con flores de azahar y se bebe de 8 a 10 días. El toronjil también es una planta que se utiliza principalmente en el Estado de México contra el insomnio, se coloca una rama fresca en la almohada o se bebe un té elaborado con toda la planta.

Las plantas de género *Erythrina* son usadas en varias partes de América Latina, por sus propiedades medicinales. Este género cuenta con 115 especies con una amplia gama de

variaciones morfológicas y diversidad ecológica, que se distribuye en las regiones tropicales, subtropicales y algunas templadas del mundo (Neill 1993).

VI. GÉNERO *Erythrina*

El género *Erythrina* comprende aproximadamente 115 especies con un amplio ~~range~~ intervalo de variación morfológica y diversidad ecológica. Las especies de *Erythrina* se encuentran distribuidas en los trópicos y subtrópicos. 31 especies se encuentran en África, 12 en Asia y Australia y 70 en América, de las cuales 27 se encuentran en México, en varios estados del centro y sur del país (Neill, 1988).

A pesar de esta diversidad, las especies de *Erythrina* tienen una serie de características en común que hacen que el género sea fácil de reconocer. La flor es larga y crece hacia arriba; la base de las dos alas es un poco más larga y ovalada; tiene 10 estambres los cuales están unidos abajo, y son un poco curvados, son desiguales en su longitud, terminan por una flecha puntiaguda en la cima; tiene un con un pedúnculo estrecho, terminado por el estigma. Las semillas son en forma de riñones (Miller, 1768).

Todas las especies de *Erythrina* son polinizadas por aves nectarívoras. Las 42 especies del Viejo Mundo y 15 de las 70 especies del Nuevo Mundo son polinizadas por "aves posadoras" de varias familias en el orden Passeriformes. Las aves paseriformes no pueden posar mucho tiempo y las inflorescencias de *Erythrina* están orientadas de tal manera que las aves pueden posarse mientras se alimentan de néctar floral. El tamaño de la corola generalmente es amplio, y las flores están abiertas, con partes reproductivas expuestas. El polen se deposita en el pecho del ave de alimentación. Dependiendo de la especie de *Erythrina*, la variación en el tamaño, morfología y comportamiento de los polinizadores también varía, existen pájaros que pesan de 8 hasta 35 g. La mayoría de las especies de *Erythrina* son polinizadas por colibríes (Trochilidae). La corola de *Erythrina* polinizada por colibríes es estrecha y con duplicado para formar un "pseudotubo", ocultando los pétalos del ala y de la quilla, así como las partes reproductivas. La flor se asemeja a las corolas tubulares de muchas plantas gamopétalas, pero en *Erythrina* el pseudotubo no está sellado en el lado ventral donde se juntan los márgenes de la corola. El eje de inflorescencia de la especie polinizada por colibríes está erecto, y las flores están orientadas hacia afuera, lo que no proporciona percha para los colibríes que se ciernen (Neill, 1988).

VI.1. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA *Eythrina americana*

Reino: Plantae

División: Embriophita siphonogama

Subdivisión: Angiospermae

Clase: Dicotyledoneae

Orden: Rosales

Familia: Leguminosae

Género: *Erythrina*

Especie: *Eythrina americana*

VI.2. DESCRIPCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE *Erythrina americana*

Erythrina proviene del griego *erythrós*, que significa rojo, y se refiere al color de las flores, y *americana* se refiere a su origen. *Erythrina americana* es un árbol que llega a medir hasta 9 m de alto, con tronco grueso, corteza café lisa con estrías verde claro y cicatrices circulares. Copa globosa, con ramas espinosas y follaje durante algunos meses. Hojas compuestas grandes, con 3 hojuelas triangulares de 7 a 11 cm. Flores rojas bisexuales y alargadas, que crecen en racimos piramidales en las puntas de las ramas, las flores son polinizadas por insectos y aves. El fruto es una vaina enroscada que se abre liberando semillas (frijoles) de 1.5 cm, ovaladas, rojas y lustrosas. Este árbol es originario de México y habita en matorrales y selvas secas, así como bosque de encino entre 1,180 y 1,900 msnm. Es utilizado como cerca viva, para sombra y para fabricar artesanías, sus flores son comestibles y tiene muchos usos medicinales (Biodiversidad Mexicana, 2013).

Erythrina americana se encuentra en México, desde Veracruz hasta Hidalgo, Estado de México, Ciudad de México, Puebla, Chiapas y Yucatán. Los nombres comunes en estos estados son muy parecidos y las personas pueden no diferenciarlos. En México estas especies han estado íntimamente ligadas en la vida diaria y religiosa, las flores jóvenes se conocen como “judías verdes” y se comen. Desde Chihuahua hasta Oaxaca las flores se cocinan y consumen más comúnmente con huevo para el desayuno, pero también se cocinan como vegetales cocidos o ensaladas frescas (Tropicos, 2012).



Fig. 1. Flor, hojas y fruto de *Erythrina americana* Mill.

VII. ANTECEDENTES

VII.1. ANTECEDENTES EMPÍRICOS

Hastings (1990) reportó que, en Brasil la corteza se emplea en pequeñas dosis como hipnótico, purgante y diurético. Las flores de *Erythrina* se cocinan y se comen, y se cree que actúan como un hipnótico débil. En Guatemala la decocción de los brotes jóvenes de *E. berteroana* se utiliza como narcótico, sedante, y es remedio para el nerviosismo, hemorragias, y disentería; mientras que las ramas trituradas son utilizadas para envenenar peces. *E. breviflora* contiene los alcaloides erisodina, erisovina, erythravina, erisopina y erisotina. Por otro lado, *E. folkersii* se usa en Colombia como diurético para animales domésticos y para envenenar animales nocivos.

En México, las semillas de *E. flaveliformis* se usan en Durango para calmar el dolor de muelas y como anticonceptivo; en Sonora la cocción de hojas es utilizada para curar la diarrea. Las semillas *E. herbacea* son utilizadas en San Luis Potosí para envenenar perros y ratas. Los mayas huastecos utilizan las raíces de *E. standleyana* para atender la hemorragia nasal, y calmar el dolor de muelas. *E. berteroana* Urban es usada en Veracruz para tratar los piquetes de animales ponzoñosos, se elabora una maceración con hojas y corteza en agua, y el líquido resultante de toma a manera de cataplasma. En Oaxaca esta planta se emplea para la tosferina. *E. coralloides* DC. se usa en Jalahui, Oaxaca, San Juan del Río, Querétaro, y Tres Arroyos en Aguascalientes para devolver el sueño, se hierven dos o tres hojas en un poco de agua y después se toma en forma de té junto con la planta hervida (Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009).

En Veracruz, las hojas de *Erythrina americana* Miller se aplican en abscesos y úlceras, también se toman cuando hay picaduras de insectos. Las vainas se aplican en los brazos, piernas, cabeza y ojos para desinflamar. Los mayas huastecos del noreste de México bebían la corteza hervida en el parto y como anticonceptivo 40 días después de que naciera el niño. También tomaban infusiones de flor verde para el insomnio. En Guerrero se cree que *Erythrina americana* es anti-malaria. Las semillas de *Erythrina americana* son rojas y brillantes, por eso a menudo suelen ser utilizadas en collares, además, estas

semillas contienen una variedad de alcaloides venenosos. Los alcaloides tóxicos identificados son erysothiovina, alfa y beta eritroidina, erythrocoraloidina, hypaphorina, erythratina, eritralina, eritramina, erisotopina y coraloidina. Otros alcaloides incluyen erisodina, erisovina y erisopina (Hastings, 1990).

En el noreste de México *E. herbacea* y *E. americana* son utilizadas por los indígenas Teenek como tranquilizante de los nervios (Garín-Aguilar & Ramírez, 2000).

VII.2. ANTECEDENTES EXPERIMENTALES

Interesados en los efectos que las plantas del género *Erythrina* tienen en el estado de ánimo de las personas, grupos de investigación, en varias partes del mundo, han evaluado sus propiedades ansiolítica y antidepresiva.

Garín-Aguilar *et al.* (2000), reportaron la disminución del comportamiento agresivo de ratas a las que les administraron 3 mg/kg de la fracción de alcaloides libres en hexano, alcaloides libres en metanol o de la fracción de alcaloides liberados obtenidos a partir de semillas de *Erythrina americana*.

Onusic *et al.* (2002), investigaron el efecto de la administración aguda del extracto hidroalcohólico de inflorescencia de *Erythrina mulungu* (100, 200 y 400 mg/kg) en ratas sometidas al laberinto T elevado, transición de luz/obscuridad y la prueba de olor de gato para evaluar ansiedad. Se utilizó diazepam como fármaco de referencia. La dosis de 200 mg/kg tuvo un efecto similar al fármaco en el laberinto T de acuerdo al tiempo de latencia en el brazo abierto y cerrado. Los mismos tratamientos incrementaron el número de transiciones entre los compartimentos de luz/oscuridad, la dosis de 400 mg/kg también aumentó esta medida. Por otro lado, ningún tratamiento alteró la conducta de las ratas en respuesta a la exposición al olor a gato. Los resultados obtenidos sugieren que el extracto hidroalcohólico de inflorescencia de *Erythrina mulungu* ejerce un efecto ansiolítico sobre las ratas Wistar en dosis de 200 mg/kg.

Onusic *et al.* (2003), evaluaron el efecto ansiolítico del extracto hidroalcohólico de inflorescencia de *Erythrina mulungu* en ratas Wistar. Administraron dosis crónica de 50, 100 y 200 mg/kg, en el 8° día los animales se expusieron al laberinto T elevado para evaluar ansiedad. En esta prueba se registró el tiempo en que el animal tardó en dejar

los brazos donde se colocó inicialmente; al término de la prueba, se sometió al animal a la prueba de campo abierto para evaluar la actividad motora donde se hizo el conteo de los cruces que realizó. Los animales se mantuvieron bajo las mismas condiciones, en el día 14, las ratas recibieron las mismas dosis del extracto de *Erythrina mulungu* y 30 minutos después fueron sometidas al modelo de luz/oscuridad, las ratas se colocaron en el compartimento iluminado, y se midió el número de cruces que se hicieron entre los dos compartimentos y el tiempo que permanece en el compartimento encendido. Después de la prueba luz/oscuridad, las ratas se sometieron a la prueba de olor de gato, y se colocó un paño con olor a gato en sus jaulas, en esta prueba se contabilizó el número de contacto de las ratas con el paño, y el tiempo de refugio en el extremo opuesto al paño. Los resultados sugieren que *Erythrina mulungu* en dosis crónica, ejerce efectos ansiolíticos en comportamientos defensivos relacionados con la ansiedad generalizada y el trastorno de pánico.

Dantas *et al.* (2004), evaluaron en roedores los efectos del extracto crudo de hojas de *Erythrina velutina* en el sistema nervioso central. Realizaron una prueba de potenciación del sueño inducido por pentobarbital, administrando a ratones suizos dosis de 10, 100, y 300 mg/kg i.p. de extracto acuoso de EV, se midió el tiempo de la duración de sueño durante dos horas. También evaluaron la actividad motora y la habituación al campo abierto en un área circular con cuadrantes, administrando dosis de 10, 50 y 200 mg/kg i.p. del extracto acuoso. Para la actividad motora se contabilizó el número de cruces que realizaron durante 3 min y para la habituación se registró el número de cruces en 3 minutos durante 3 días consecutivos. La disminución en el número de cruces se tomó como medida de retención. Adicionalmente, realizaron una prueba de evitación inhibitoria, para lo cual, colocaron ratas Wistar en una caja dividida por una puerta, donde un lado estaba iluminado y otro lado permanecía oscuro y cuando el animal entraba en este apartado recibía un choque de 0.4 mA en las patas, la prueba estaba dividida en dos fases, una de entrenamiento y una de prueba, se midió el tiempo de latencia para entrar a la cámara oscura. Los resultados obtenidos muestran que el extracto acuoso de hoja de *Erythrina velutina* aumentó el tiempo de sueño inducido por pentobarbital, a una dosis superior a 50 mg/kg, el extracto disminuyó la actividad motora de los animales, mientras

que a 10 mg/kg bloqueó el comportamiento de habituación al campo abierto y bloqueó la adquisición de memoria en el procedimiento e evitación.

Ribeiro *et al.* (2006), evaluaron la ansiedad y depresión en ratas administrando extractos hidroalcohólicos de corteza de tallo de *Erythrina velutina* (EV) e inflorescencias de *Erythrina mulungu* (EM). Utilizaron ratas Wistar macho (n=12) realizando dos experimentos. Experimento 1: a ratas Wistar se les administró v.o. dosis agudas de 100, 200, y 400 mg/kg y crónica de 50, 100 y 200 mg/kg de extracto hidroalcohólico de corteza de tallo de EV, utilizando como referencia el fármaco diazepam, se sometieron al laberinto T elevado para evaluar ansiedad de acuerdo con la evitación y número de escapes desde los brazos abiertos/brazos cerrados. Este experimento sugiere que EV ejerce efectos ansiolíticos. Experimento 2: a ratas Wistar (n= 7-10) se administraron v.o. de forma aguda dosis de 100, 200 y 400 mg/kg, y 50, 100 y 200 mg/kg dosis crónica de extracto hidroalcohólico de corteza e inflorescencias de EM y EV, y como referencia el fármaco imipramina. Se sometieron a la prueba de natación forzada para evaluar actividad antidepresiva. Los resultados mostraron que los extractos no redujeron los tiempos de inmovilidad con respecto a la imipramina, por lo que no se demostró un efecto antidepresivo. Los resultados obtenidos no se atribuyen a alteraciones motoras de acuerdo a la exposición a campo abierto.

Vasconcelos *et al.* (2007), obtuvieron los extractos hidroalcohólicos de corteza de tallo de *Erythrina velutina* y *Erythrina mulungu* para evaluar el efecto anticonvulsivo y el tiempo de sueño inducido por pentobarbital en ratones Swiss machos en dosis de 200 y 400 mg/kg. Los resultados obtenidos en el modelo de convulsiones inducidas con pentilentetrazol, mostraron que no hubo alteraciones significativas en la latencia para las convulsiones. Por otro lado, con el modelo de convulsión inducida con estriquina, el extracto de *Erythrina velutina* incrementó significativamente la latencia para la convulsión y el tiempo de muerte con ambas dosis. Los resultados sugieren que los extractos hidroalcohólicos de corteza de tallo de *Erythrina velutina* y *Erythrina mulungu* tienen una actividad depresora del sistema nervioso central, la cual se mostró a través de la potenciación del tiempo de sueño inducido por pentobarbital y por medio de la acción anticonvulsiva en el modelo de convulsión inducida por la estriquina.

Raupp *et al.* (2008), evaluaron el efecto de la administración aguda y crónica (23-26 días) del extracto hidroalcohólico de la corteza de tallo de *Erythrina velutina* en ratones Swiss. Los experimentos con administración crónica fueron de 5, 10, 25, 50 y 100 mg/kg v.o. La administración crónica fue de 50 y 100 mg/kg. Se realizó la prueba de laberinto en cruz elevado para evaluar ansiedad. Se midió el número de entradas en los brazos abiertos y cerrados, y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos. Otra prueba que se llevó a cabo fue nado forzado para evaluar depresión, los ratones se colocaron en un acuario de vidrio individual durante 6 minutos, se contó el tiempo de inmovilidad durante los 4 primeros minutos, y para evaluar la actividad locomotora, se utilizaron cámaras adaptadas con fotoceldas y se midió el número de interrupciones del haz. Los resultados muestran que la administración crónica del extracto de *Erythrina velutina* en dosis de 100 mg/kg aumentó el porcentaje de entradas a los brazos abiertos del laberinto más, este efecto también se observó con el fármaco de referencia clordiazepóxido. En la prueba de nado forzado, sólo el fármaco imipramina disminuyó el tiempo de inmovilidad. Por lo tanto, sugieren que la administración crónica del extracto hidroalcohólico de la corteza de tallo de *Erythrina velutina* sólo ejerce un efecto tipo ansiolítico en los ratones Swiss.

Garín-Aguilar *et al.* (2009), utilizaron el alcaloide Erisodina, aislado de semillas del género *Erythrina*. Se sometieron a ratas macho Wistar a una cámara de evitación inhibitoria, administrando, en el hipocampo dorsal de los animales: erisodina, obtenida a partir de semillas de *Erythrina herbacea*, dihidro- β -eritroidina, nicotina y solución salina. Se evidenció que el bloqueo de los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ y α_7 del hipocampo dorsal, encontrándose que los antagonistas erisodina y dihidro- β -eritroidina, deterioraron la consolidación de la memoria de la tarea aversiva.

Nagaraja *et al.* (2012), evaluaron el efecto ansiolítico del extracto etanólico y clorofórmico de corteza de tallo de *Erythrina mysorensis* en ratones Swiss. Utilizaron el laberinto en cruz elevado para evaluar la actividad ansiolítica, la prueba de campo abierto para detectar actividad ansiogénica y ansiolítica, y la prueba de varilla rotatoria para evaluar la coordinación motora. Los resultados obtenidos revelan que los extractos etanólico y clorofórmico (200 y 400 mg/kg) tienen actividad ansiolítica. La actividad ansiolítica fue demostrada nuevamente con la prueba de campo abierto en dosis de 200 y 400 mg/kg

del extracto etanólico y clorofórmico. Bajo las mismas dosis, se redujo significativamente la caída de tiempo de los ratones de la varilla de rotación, lo que indica la actividad relajante del músculo esquelético. Los autores indican que es posible que el mecanismo de acción ansiolítico de *Erythrina mysorensis* puede ser mediado por la acción sinérgica de alcaloides, glucósidos, esteroides, saponinas, taninos, proteínas, compuestos fenólicos y flavonoides, los cuales se encuentran presentes en los extractos utilizados.

Bonilla (2013) evaluó la toxicidad, actividad sedante y ansiolítica del extracto acuoso liofilizado de las flores de *Erythrina berteroana* utilizando ratones NIH. Para evaluar la toxicidad, se administraron 2000 mg/kg v.o. del extracto. Para evaluar la actividad sedante se administraron dosis de 100, 250 y 500 mg/kg v.o. del extracto de *Erythrina berteroana* utilizando el modelo de sueño inducido por pentobarbital sódico, se registró el tiempo en que el animal tardó en perder el equilibrio (periodo de latencia) y el tiempo en que tardó en recuperarlo (tiempo de sueño). Para evaluar la actividad ansiolítica, se llevó a cabo la prueba de enterramiento de esferas, las dosis fueron también de 100, 250 y 500 mg/kg v.o., los ratones fueron colocados en jaulas con aserrín por 30 minutos, se retiraron y se introdujeron nuevamente a la jaula inicial y se le agregaron a esta, 20 esferas de vidrio espaciadas a 2 cm de distancia, 30 minutos después, se contaron las esferas que fueron cubiertas. Se llevó a cabo también la prueba de suelo agujerado para evaluar ansiedad, se utilizaron las mismas dosis, en esta prueba se usó una plataforma de madera con orificios, durante 5 minutos se contabilizó el número de veces que el animal espía los orificios. Se llevó a cabo la prueba de laberinto en cruz elevado para evaluar ansiedad, con las dosis antes mencionadas. Se cuantificó el tiempo que permanece el ratón en los espacios, así como el número de entradas a cada espacio. Los resultados mostraron que el liofilizado de flores de *Erythrina berteroana* no provocó alteraciones serias en el estado de salud general de los ratones, que no posee propiedades sedantes, pero tiene una leve actividad ansiolítica.

Aun cuando en la literatura se ha evidenciado el efecto ansiolítico de especies de *Erythrina* en diferentes partes del mundo, y etnofarmacológicamente en la medicina tradicional mexicana se recomiendan para atender trastornos del sistema nervioso, no

hay reportes de la actividad antidepresiva de especies mexicanas. Por tal motivo en este estudio se planteó el siguiente objetivo.

VIII. OBJETIVOS

VIII.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto tipo antidepresivo del extracto metanólico de la corteza de tallo *Erythrina americana*.

VIII. 2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Detectar cualitativamente los metabolitos secundarios en el extracto hexánico, de acetato de etilo y metanólico de la corteza de tallo de *Erythrina americana* Mill.
- Determinar el contenido de fenoles y flavonoides totales en los extractos de tallo, corteza de tallo, y hojas de *Erythrina americana* Mill.
- Evaluar la actividad antidepresiva del extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana* Mill. en el modelo animal de nado forzado (FST) en ratones.
- Evaluar la actividad antidepresiva del extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana* Mill. en el modelo animal de suspensión por la cola (TST) en ratones.
- Evaluar la actividad motora de ratones bajo el efecto de *Erythrina americana* Mill. con la prueba de campo abierto.

IX. MATERIALES Y MÉTODOS

IX. 1. MATERIAL VEGETAL

Los ejemplares de *Erythrina americana* Mill. se recolectaron en la Delegación Gustavo A. Madero en la Ciudad de México, para la recolección se siguió el método propuesto por Lot & Chiang (1986), se recolectaron hojas maduras, flores y/o frutos, descartando individuos juveniles. Se cortaron transversalmente ramas de 40 cm aproximadamente sin incluir hojas, flores y/o frutos. Los ejemplares se colocaron extendidos en hojas de periódico y se anotaron los datos necesarios para su determinación, posteriormente se colocaron entre cartón corrugado en una prensa botánica con las mismas dimensiones que el periódico para ser transportadas al herbario. La determinación taxonómica se realizó en el Herbario IZTA en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

IX.2. EXTRACCIÓN

El material vegetal se llevó al laboratorio donde los tallos fueron descortezados y secados a temperatura ambiente. La corteza de tallo se cortó en fragmentos de 0.5 cm y se realizó una extracción por maceración en disolventes de diferente polaridad (hexano, acetato de etilo y metanol). Una muestra más se extrajo por reflujo en metanol durante 30 minutos. Posteriormente los extractos se filtraron y concentraron en rotavapor BUCHI R-205. Los extractos secos se guardaron en viales y se mantuvieron en refrigeración hasta su uso.

IX.3. ANÁLISIS PRELIMINAR FITOQUÍMICO (APFQ)

La detección de metabolitos secundarios presentes en los diferentes extractos de *Erythrina americana* se realizó siguiendo el procedimiento descrito en el Manual de Productos Naturales y el Manual de Prácticas de Fitoquímica (Valencia y Garín, 2010; Soto-Hernández, 2007).

El APFQ se realizó a partir de muestras de 25 g de cada uno de los extractos de corteza de tallo: hexánico, de acetato de etilo y metanólico obtenidos por maceración y del extracto metanólico de corteza obtenido por reflujo. La presencia o ausencia de los diferentes metabolitos se determinó en función de las reacciones de coloración y/o precipitación generadas cuando las muestras de los extractos se pusieron en contacto con diferentes reactivos químicos.

Para los alcaloides, se realizó la prueba con reactivo de Dragendorff y con reactivo de Sonneschain. Se determinó la presencia de flavonoides con la reacción de Shinoda para determinar presencia de auronas o chalconas, flavonoles y flavononas. Y se realizó también, la reacción de hidróxido de sodio al 10% para indicar la presencia de xantonas, flavonas, flavonoles, chalconas y antocianinas. Para determinar la presencia de glicósidos cianogénicos, se utilizó el reactivo de Grignard. Los azúcares reductores se determinaron con la reacción de Fehling y Benedict. Se realizó una prueba de altura y estabilidad de espuma para determinar la presencia de saponinas. La presencia de taninos se determinó con la reacción de gelatina. Se determinó la presencia de derivados de ácido gálico y derivados de catecol con la reacción de cloruro férrico. La determinación de quinonas, se realizó con la reacción de hidróxido de amonio. La reacción con ácido sulfúrico se hizo también para antraquinonas. La reacción de Börntrager se realizó para determinar la presencia de derivados de antrona. Para determinar la presencia de cumarinas, se llevó a cabo la reacción de Erlich. Se determinó la presencia de glicósidos cardiacos con la reacción de Legal, y la reacción de Baljet, y la presencia de sesquiterpenlactonas se determinó con una reacción con hidroximato férrico.

IX.4. FENOLES TOTALES

Se determinó el contenido de fenoles totales en los extractos: metanólico de corteza de tallo, hidroalcohólico de tallo y de hojas de *Erythrina americana*, por el método colorimétrico de Folin-Ciocalteu (Kumazawa *et al.*, 2002). Este método se realizó para determinar el contenido de compuestos fenólicos totales en los diferentes extractos. Los compuestos fenólicos reaccionan con el reactivo de Folin-Ciocalteu, a pH básico, dando lugar a una coloración azul que puede ser determinada espectrofotométricamente, el principal constituyente de este reactivo es el ácido fosfomolibdotúngstico, de color amarillo, que al ser reducido por los grupos fenólicos da lugar a un complejo de color azul intenso, cuya intensidad es la que se midió para evaluar el contenido en polifenoles. La oxidación de los polifenoles presentes en la muestra, causa la aparición de una coloración azulada que presenta un máximo de absorción a 765 nm, y que se cuantificó por espectrofotometría con base a una recta patrón de ácido gálico.

IX.5. FLAVONOIDES TOTALES

Los flavonoides totales se determinaron siguiendo el método de Woiski y Salatino (1988). Este método se realizó a los extractos: metanólico de corteza de tallo, hidroalcohólico de tallo y de hojas de *Erythrina americana*. Se realizó una curva de calibración con concentraciones de 1:5 y 1:10 de quercetina, preparadas a partir de una solución stock de 0.1 mg/mL en etanol 80%. y se registró la absorbancia a 420 nm. El contenido de flavonoides totales fue calculado como equivalentes de quercetina a partir de la curva de calibración de este compuesto.

IX.6. CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

Para la identificación de flavonoides, ácidos fenólicos, y terpenoides se utilizó un cromatógrafo de líquidos marca Agilent modelo 1100, equipado con un inyector automático marca Agilent modelo 1200 y un detector de arreglo de diodos. La columna fue una Zorbax SB-C8, 4.6 x 75 mm, la fase móvil fue: A: agua con 0.1% de ácido trifluoracético y B: acetonitrilo con 0.1% de ácido trifluoracético. El análisis fue por gradiente 22% B a 50% B en 1.5 min. La velocidad de flujo fue de 3.0 mL min⁻¹ a una temperatura de 60 °C y el detector se ajustó a 254 nm. Para obtener la curva de calibración de los compuestos se utilizaron como referencia estándares comerciales marca Sigma-Aldrich, USA.

IX.7. SUJETOS

Se emplearon ratones Swiss-Webster machos con un peso de 20 a 25 g provenientes del Instituto de Neurobiología campus Juriquilla-UNAM, se trasladaron al bioterio del laboratorio de Farmacobiología (L-514) de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala y se mantuvieron a una temperatura de 21°C ± 1 con ciclo luz/oscuridad de 12 horas y alimento y agua *ad libitum*.

IX.8. DISEÑO EXPERIMENTAL

Los animales se distribuyeron al azar en grupos independientes (n=5) y cada grupo recibió administración aguda, vía intragástrica (i.g), de uno de los siguientes tratamientos: Extracto metanólico en dosis de 60 y 120 mg/kg, otro grupo recibió 15 mg/kg (i.p.) de Fluoxetina (fármaco antidepresivo) y uno más recibió 10 mL/kg (i.p.) del vehículo (solución salina con Tween 80).

IX.9. MODELO DE NADO FORZADO (FST)

Este modelo se llevó a cabo siguiendo el procedimiento propuesto por Porsolt *et al.* (1977) adaptado para ratones, con algunas modificaciones. Este modelo se divide en dos sesiones: entrenamiento y prueba, estas sesiones se videograbaron.

Entrenamiento: Se instaló un cilindro de acrílico con agua a 24-25°C, verificando la temperatura con el termómetro, el cilindro se llenó hasta 15 cm de altura. Las sesiones se llevaron a cabo en un cuarto oscuro iluminado con luz roja, ya que los ratones tienen una visión dicromática y sus retinas sólo tienen conos de color azul y verde, por lo tanto, no perciben la luz roja (Magani *et al.*, 2013). Una vez montado el sistema de videograbación se dio inicio a la sesión de entrenamiento introduciendo al ratón durante 15 minutos en el cilindro con agua. Durante este tiempo se observó que el animal nadó vigorosamente alternando momentos de inmovilidad y suaves movimientos de extremidades delanteras para mantener su cabeza a flote. En esta sesión sólo se registraron, la hora de inicio del entrenamiento y los datos que permitieron la identificación de los sujetos experimentales (número de animal, color de la marca y peso en gramos). Después de este tiempo, el animal se retiró del agua, se secó y se colocó en un lugar caliente antes de regresarlo a su jaula. El agua del cilindro se cambió al término de cada sesión, teniendo el agua limpia y a temperatura adecuada.

Prueba: La sesión de prueba se realizó 24 horas después del entrenamiento, administrando el fármaco y vehículo 30 minutos antes y el extracto 60 minutos antes de introducir al ratón nuevamente al cilindro bajo las mismas condiciones, y se midió el tiempo de inmovilidad acumulada durante los 3 primeros minutos de los 5 totales que dura la prueba, ya que en los últimos 2 minutos el tiempo de inmovilidad se cuenta como cansancio del animal. Se define como inmovilidad al momento en que el ratón mantiene inmóviles sus 4 extremidades, conservando sólo el hocico fuera del agua.

IX.10. MODELO DE SUSPENSIÓN POR LA COLA (TST)

La prueba de suspensión por la cola se llevó a cabo también en un cuarto oscuro, sonoamortiguado iluminado con una lámpara de luz roja donde se instaló el aparato diseñado para tal fin siguiendo el protocolo propuesto por Stéru *et al.* (1985).

Una vez administrados los tratamientos, los animales se fijaron de la cola con cinta adhesiva (aproximadamente a 2 cm de la punta de la cola) a la varilla de acero inoxidable del aparato. Esta prueba consta de 6 minutos en total, sin embargo, en los 2 primeros no se registró el tiempo de inmovilidad porque este tiempo se considera de lucha y sólo se registrará el tiempo durante los 4 minutos restantes. Se consideró que el animal permaneció inmóvil cuando éste dejó de mover sus extremidades y no hizo intento por levantar siquiera la cabeza.

Para esta prueba también se montó el sistema de videograbación, que consta de una laptop conectada a una videocámara. Las videograbaciones fueron analizadas por dos observadores a doble ciego.

IX.11. PRUEBA DE CAMPO ABIERTO

Con la finalidad de descartar el posible deterioro motor ocasionado por los tratamientos, se evaluó la actividad motora de los ratones, introduciéndolos en una caja rectangular (40x40x25 cm) de polietileno cuya base está cuadrículada (Hall, 1934). Se contabilizaron el número de cruces que hizo el animal a los cuadrantes durante 5 minutos. Todas las pruebas fueron videograbadas.

IX. 12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos conductuales se analizaron con ANOVA de una vía y se aplicó como prueba post-hoc la de Duncan ($p < 0.05$). Los resultados se reportaron como la media \pm ESM.

X. RESULTADOS

X.1. MATERIAL VEGETAL

El ejemplar botánico fue identificado por la Biol María Patricia Jácquez Ríos como *Erythrina americana* Mill. (FABACEAE/LEGUMINOSAE) y quedó depositado en el Herbario de IZTA con el Número de registro 2514 IZTA.

X.2. EXTRACTO

El rendimiento del extracto metanólico de corteza obtenido por reflujo (30 min) de *Erythrina americana* Mill. fue de 9.49% a partir de una muestra seca de 50 g. Mientras que el rendimiento del extracto metanólico que se obtuvo por maceración fue de 26.2 % a partir de una muestra de 200 g de muestra seca de corteza.

X.3. ANÁLISIS PRELIMINAR FITOQUÍMICO

En el análisis preliminar fitoquímico del extracto metanólico de corteza de *Erythrina americana* Mill se identificó la presencia los siguientes metabolitos secundarios: azúcares reductores, taninos derivados del ácido gálico, antraquinonas, glicósidos cardiacos, sesquiterpenlactonas y flavonoides: flavonas y xantonas (Cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados del análisis preliminar fitoquímico del extracto metanólico de corteza de *Erythrina americana* Mill. obtenido por reflujo

Metabolitos secundarios	Reactivos		
Azúcares Reductores	Reacción Fehling	Reacción Benedict	
	+	++	
Taninos	Reacción Gelatina	Reacción cloruro férrico	Ferricianuro de potasio
	-	+++ Negro Derivados de ácido gálico	-
Saponinas	Prueba de altura y estabilidad	Reacción Lieberman Bouchard	Reactivo de Rosenthaler
	-	-	-
Alcaloides	Reactivo Dragendorff	Reactivo Sonneschain	
	-	-	
Quinonas	Reacción de hidróxido de amonio	Reacción con ácido sulfúrico	Reacción de Bornträger
	-	+++ Rojo Antraquinonas	-
Cumarinas	Reacción de Erlich	Reacción con hidróxido de amonio	
	-	-	
Glicósidos Cardiacos	Reacción de Legal	Reacción de Baljet	
	+++	++	
Sesquiterpenlactonas	Reacción de Hidroximato férrico		
	+++		
Flavonoides	Reacción de Shinoda	Reacción de hidróxido de sodio al 10%	
	+++ Rojo Flavonas	+++ Amarillo Xantonas y flavonas	
Glicósidos Cianogénicos	Reactivo de Grignard		
	-		

+ Presencia, - Ausencia

Debido a que éste APFQ se realizó al extracto metanólico de corteza de *E. americana* obtenido por reflujo, un APFQ adicional se practicó posteriormente a los extractos de corteza que se obtuvieron por maceración (extractos hexánico, de acetato de etilo y metanólico) Es importante precisar que este extracto metanólico fue el que se administró a los animales durante los ensayos biológicos, por lo que era necesario confirmar la presencia o no de estos metabolitos. Los resultados se presentan en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Resultados del análisis preliminar fitoquímico de los extractos obtenidos por maceración de la corteza de *Erythrina americana* Mill.

	Extractos		
	Hexánico	Acetato de etilo	Metanólico
Alcaloides	-	-	-
Taninos	+	+	++
Saponinas	+	+	++
Fenoles	+	+	++
Flavonoides (flavonas y xantonas)	+	+	++
Terpenos	+	+	++

+ Presencia, - Ausencia

X.4. FENOLES TOTALES

En la Figura 2 se presenta la curva de calibración obtenida para la determinación de fenoles totales. El contenido de fenoles presentes en el extracto metanólico de corteza, tallo y hojas de *E. americana* se calculó aplicando la ecuación de la recta y los resultados se presentan en el Cuadro 3.

Se observa que todos los extractos presentan cantidades significativas de componentes fenólicos, comparados con las concentraciones obtenidas de extractos etanólicos de propóleos de diferentes sitios del mundo (Kumazawa *et al.*, 2004); sin embargo, el extracto de corteza fue quien tuvo mayor concentración de estos metabolitos, seguido del extracto de tallo y con menor concentración el extracto de hoja.

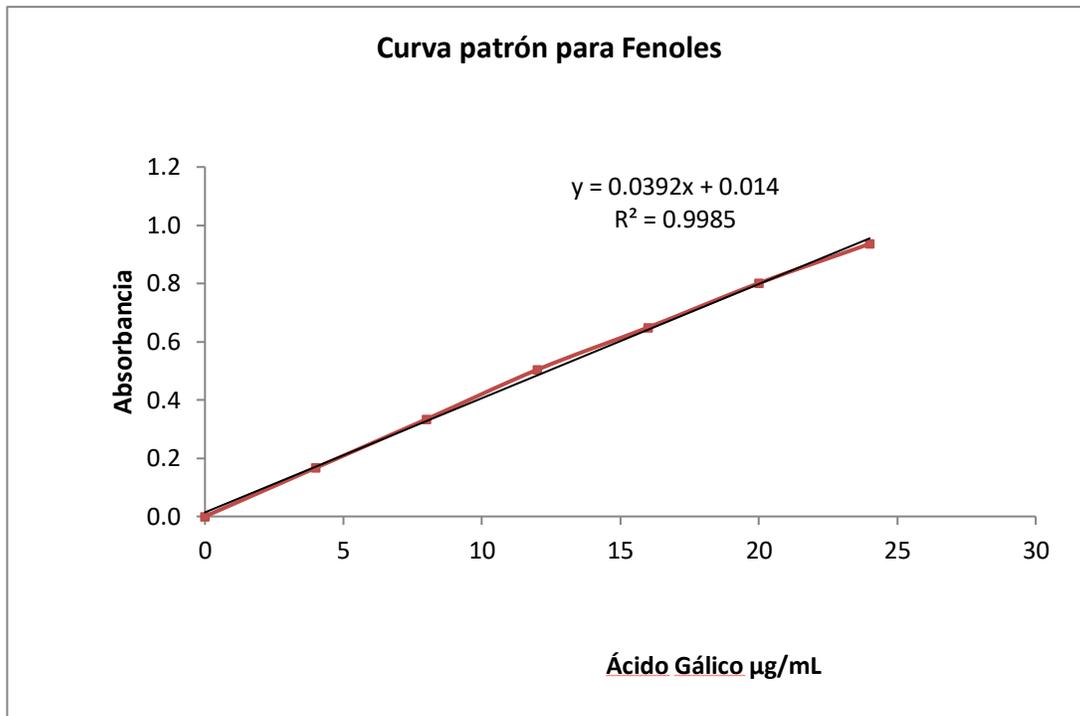


Fig. 2. Curva de calibración para determinar Fenoles totales.

X.5. FLAVONOIDES TOTALES

La curva de calibración realizada para la determinación de flavonoides totales de extractos de Corteza, Tallo y Hojas se muestra en la Figura 3 y el contenido presente en las muestras analizadas también se encuentra en el Cuadro 3. Los resultados muestran que una mayor concentración de flavonoides se detectó en el extracto de corteza, seguido del valor del extracto de hoja y fue el extracto de tallo quien presentó menor contenido de flavonoides. También se considera una concentración significativa de estos metabolitos secundarios comparados con los reportados por Kumazawa *et al.* (2004). Este es el primer reporte sobre la cuantificación de flavonoides y fenoles en estructuras de *Erythrina americana*.

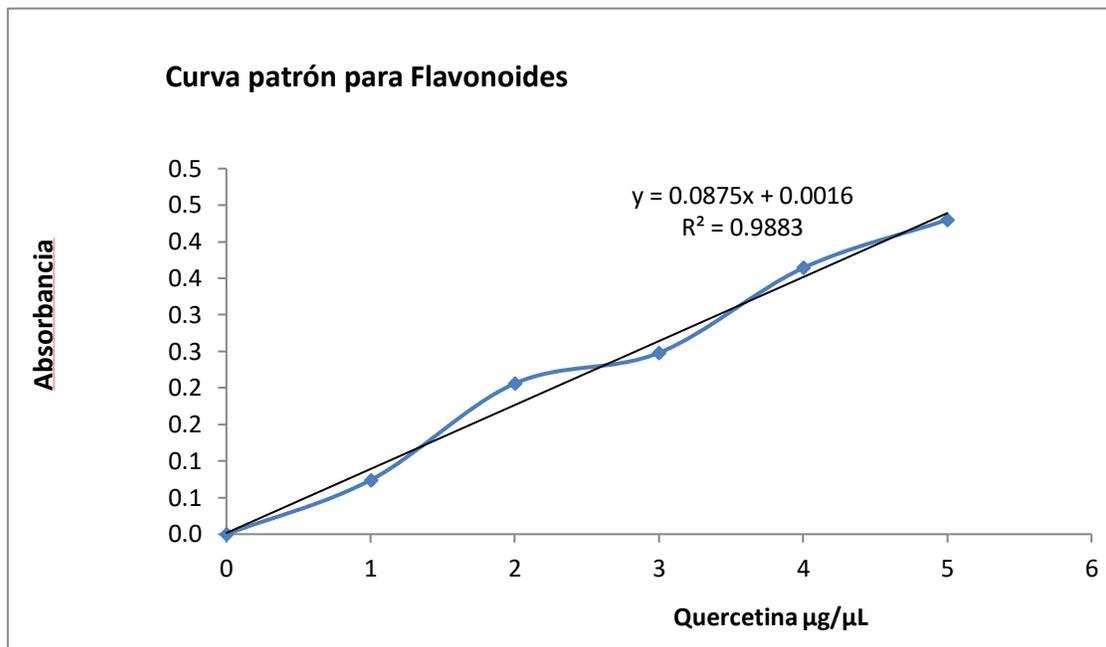


Fig. 3. Curva de calibración para determinar Flavonoides totales.

Cuadro 3. Contenido de compuestos fenólicos y flavonoides totales en estructuras de *Erythrina americana*

Extracto	Fenoles	Flavonoides
	mg AG/g extracto	Quer (mg/mL)/g extracto
Corteza	77.7848	384.00
Tallo	73.3418	151.62
Hoja	71.5100	204.00

X.6. CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

EL análisis HPLC realizado al extracto metanólico de corteza de tallo de *Erthrina americana*, detectó la presencia de los siguientes flavonoides: rutina, esperidina, miricetina, luteolina, naringenina, floretina, kaempferol y galangina (Figura 4). También se reveló la presencia de los siguientes ácidos fenólicos: ácido gálico, ácido clorogénico, ácido silingico, ácido cafeico, ácido ferúlico y ácido p-cumárico (Figura 5). Y de los terpenos: carnosol y ácido ursólico (Figura 6).

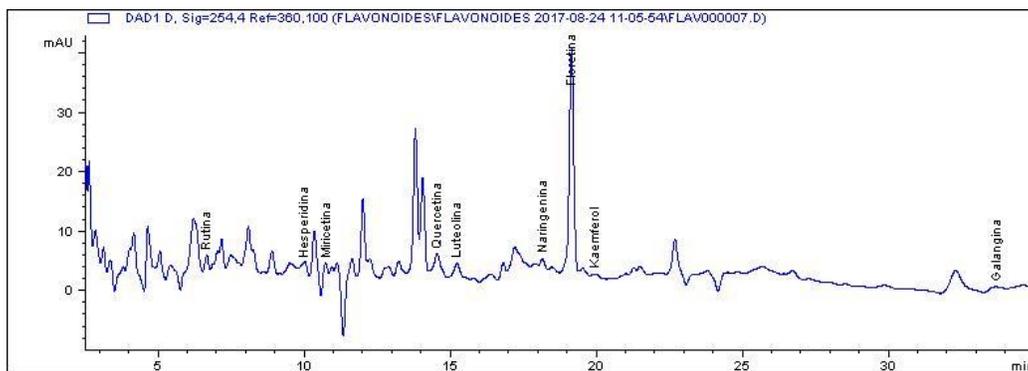


Fig. 4. HPLC de flavonoides realizado al extracto metanólico de corteza de tallo de *E. americana*.

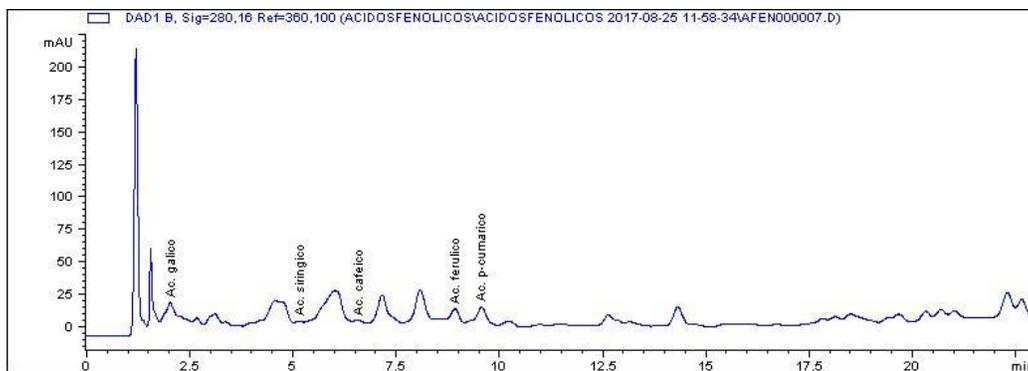


Fig. 5. HPLC de ácidos fenólicos realizado al extracto metanólico de corteza de tallo de *E. americana*.

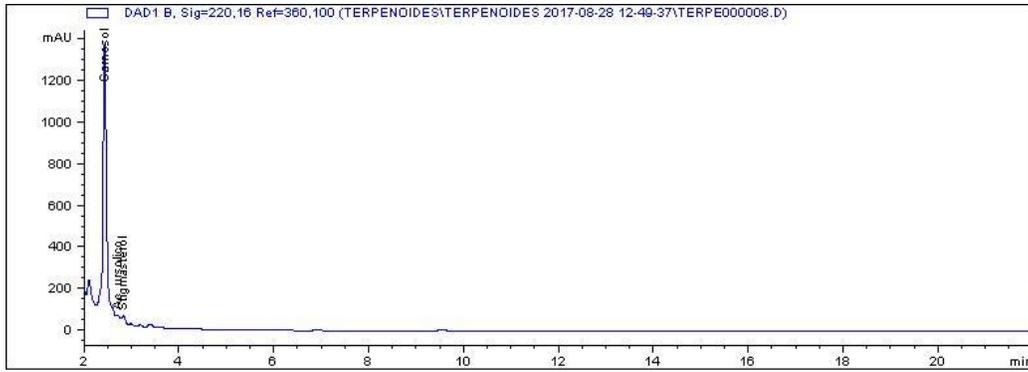


Fig. 6. HPLC de ácidos fenólicos realizado al extracto metanólico de corteza de tallo de *E. americana*.

X.7. NADO FORZADO (FST)

En la Figura 7 se muestra la media \pm ESM del tiempo de inmovilidad obtenido en la prueba de nado forzado. Se observa que el grupo de animales a los que se les administraron 60 mg/kg de extracto metanólico de corteza registró un tiempo de inmovilidad similar al del grupo que recibió el vehículo; en contraste, el tiempo de inmovilidad del grupo al que se le administraron 120 mg/kg fue significativamente menor y similar al del fármaco de referencia Fluoxetina [$F(3,22)=8.649$, $P=0.001$]. Los resultados evidencian que el extracto metanólico de corteza de EA induce un efecto antidepresivo dosis dependiente.

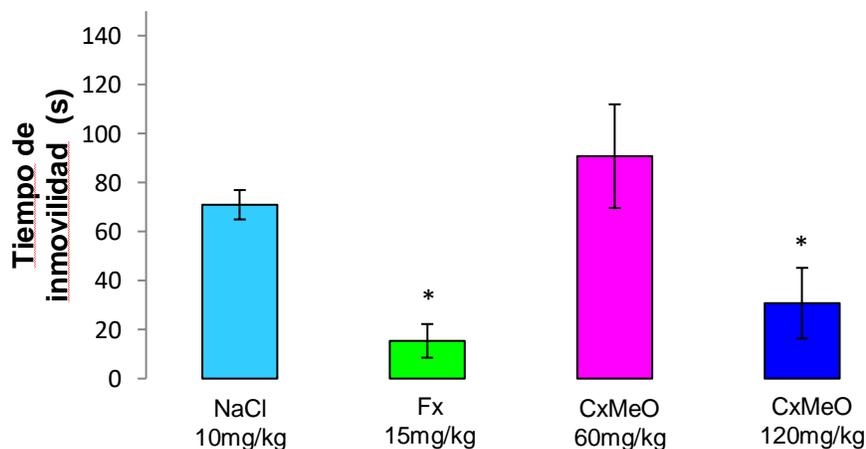


Fig. 7. Media \pm ESM del tiempo de inmovilidad de los grupos durante la prueba de nado forzado.

X.8. SUSPENSIÓN POR LA COLA (TST)

Los resultados ilustrados en la Figura 8 muestran la media \pm ESM del tiempo de inmovilidad de los grupos experimentales bajo los efectos de los diferentes tratamientos en la prueba de suspensión por la cola. Se observa que los tiempos de inmovilidad alcanzados con las dosis de 60 y 120 mg/kg de extracto metanólico de corteza obtenido por reflujo, no difirieron del vehículo, sin embargo, el tiempo de inmovilidad del fármaco de referencia fluoxetina fue significativamente menor [$F(3,19)=19.545$, $P=0.0001$]. Estos resultados sugieren que el extracto metanólico de corteza no tiene efecto antidepresivo en el modelo de suspensión por la cola a las dosis empleadas.

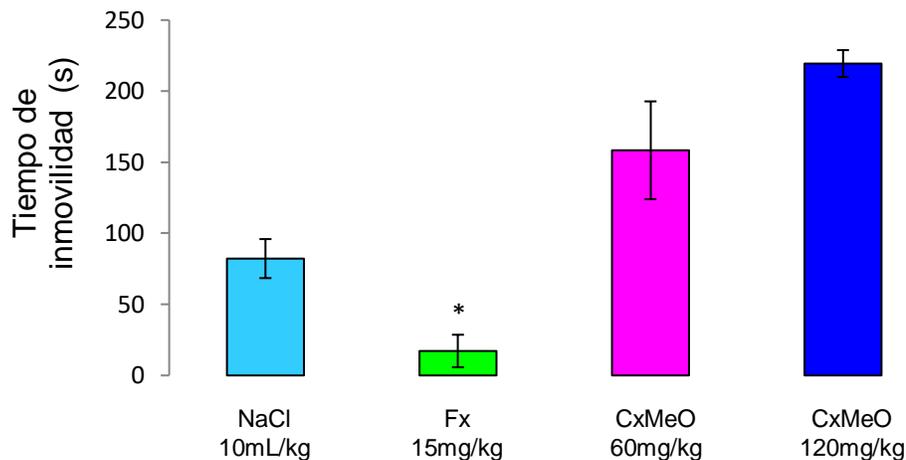


Fig. 8. Media \pm ESM del tiempo de inmovilidad de ratones administrados con solución salina 0.9% (control), fluoxetina y extracto metanólico de corteza en dosis de 60 y 120 mg/kg donde el número de ratones por grupo fue de 5 (n=5).

X.9. CAMPO ABIERTO

Los resultados de la media \pm ESM del número de cruces realizados por los ratones en la prueba de campo abierto cuando se les administró 60 y 120 mg/kg de extracto metanólico de corteza, 15 mg/kg de fluoxetina o vehículo NaCl se muestran en la Figura 9. El ANOVA no detectó diferencias significativas entre los grupos [$F(3,19)=0.528$, $P=0.670$]. Estos resultados indican que los tratamientos no deterioraron la actividad motora de los sujetos,

por lo tanto, los efectos de inmovilidad observados en los modelos de depresión no son producto de interferencia motora.

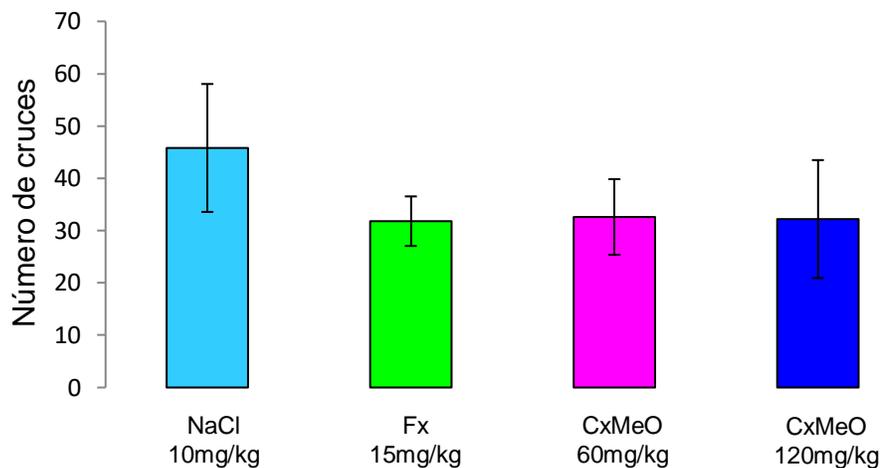


Fig. 9. Media \pm ESM del número de cruces bajo el efecto de solución salina 0.9%, fluoxetina y extracto metanólico de corteza de *Erythrina americana* 60 y 120 mg/kg sobre la actividad motora general.

XI. DISCUSIÓN

La depresión es una enfermedad frecuente en todo el mundo, y se calcula que afecta a más de 300 millones de personas, en el peor de los casos, la depresión puede llevar al suicidio, que actualmente es la segunda causa de muerte entre los jóvenes de edad entre 15 a 29 años. Aunque hay tratamientos eficaces para la depresión, más de la mitad de los afectados en todo el mundo (y más del 90% en muchos países) no reciben tratamiento (OMS, 2017). Debido al impacto social que tiene la depresión y a los efectos adversos que ocasionan los fármacos sintéticos, se ha incrementado el interés por entender la neurobiología de este trastorno y se desarrollan nuevas estrategias de manejo. En la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas se ha profundizado en el conocimiento de las especies vegetales con propiedades medicinales, una opción la constituye el género *Erythrina*, fuente importante de especies utilizadas por la medicina tradicional de los pueblos de diversas regiones del mundo (Pino, 2004). En el presente estudio, se evidenció el efecto tipo antidepresivo del extracto de corteza de tallo de *Erythrina americana*.

El uso de modelos animales en psicología y psicopatología ofrece la posibilidad de poner a prueba un nuevo tratamiento o una teoría concreta, y en la psicopatología humana, éstos suponen la producción de fenómenos análogos a los desórdenes comportamentales que ocurren (de Pablo y Guillamón, 1992). Con el fin de evaluar el efecto antidepresivo, en esta investigación se utilizaron los modelos animales de nado forzado (FST) y suspensión por la cola (TST).

Los datos aquí presentados muestran que el tratamiento agudo del extracto metanólico de corteza de *Erythrina americana* Mill. en dosis de 120 mg/kg redujo significativamente el tiempo de inmovilidad de los ratones en la prueba de nado forzado, evidenciando su efecto antidepresivo sin afectar la actividad locomotora. Los hallazgos de este estudio difieren de los obtenidos por Ribeiro *et al.* (2006), quienes reportaron una ausencia del efecto antidepresivo de los extractos hidroalcohólicos de corteza de *Erythrina velutina* e inflorescencias de *Erythrina mulungu* en la prueba de nado forzado en ratas en dosis aguda de 100, 200 y 400 mg/kg y crónica de 50, 100 y 200 mg/kg. También difieren de los resultados obtenidos por Raupp *et al.* (2008), quienes reportan nulo efecto

antidepresivo de extracto hidroalcohólico de corteza de *Erythrina velutina* en dosis de 5, 10, 25, 50 y 100 mg/kg en la misma prueba con ratones Swiss. Las inconsistencias de nuestros resultados y los encuentros de Ribeiro *et al.* (2006) y Raupp *et al.* (2008) pueden explicarse en términos de las diferencias en la especie de *Erythrina*, las dosis y las estructuras vegetales analizadas. Se ha señalado que la concentración y distribución de metabolitos secundarios puede variar en diferentes partes de la planta y también puede depender de diversos factores ecológicos como cambios estacionales, luz, temperatura, humedad, nivel de nutrientes y presión osmótica (Valares, 2011). Otro factor que hay que considerar para explicar las diferencias, es la especie animal utilizada. Mientras Ribeiro *et al.* (2006) utilizaron ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) para sus ensayos, en el presente estudio se utilizaron ratones Swiss-Webster (*Mus musculus*). Lucki *et al.* (2001) realizaron la comparación de los efectos de diferentes fármacos antidepresivos en diferentes cepas de ratones en la prueba de nado forzado, demostrando que los ratones Swiss-Webster es una de las cepas que mejor responde a los inhibidores de la recaptura de serotonina, específicamente a fluoxetina en este modelo.

Por lo que respecta al modelo de suspensión por la cola, ningún tratamiento excepto el fármaco de referencia Fluoxetina, indujo efecto antidepresivo. Se ha señalado que en este modelo el tiempo de inmovilidad disminuye notablemente con la administración de Imipramina y Desipramina, antidepresivos tricíclicos que actúan bloqueando los receptores post-sinápticos de diferentes neurotransmisores (histamina, dopamina, acetilcolina, serotonina y noradrenalina), así como inhibiendo la recaptación de estos neurotransmisores (Cryan *et al.*, 2005); mientras que el modelo de nado forzado es más sensible con los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Lucki *et al.*, 1997). Lo anterior sugiere que el extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana* actúa como un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, bloqueando los receptores presinápticos e impidiendo la recaptura de serotonina provocando así un aumento del neurotransmisor en la hendidura sináptica.

Es importante hacer notar que el hecho de que los animales no presentaran deterioro motor en la prueba de campo abierto es evidencia suficiente de que las ejecuciones de los sujetos en las pruebas de depresión no tuvieron interferencia motora. Por lo tanto,

este es el primer reporte de actividad antidepresiva con el extracto metanólico de corteza de *Erythrina americana* en el modelo de nado forzado.

Además de los estudios reportados por Ribeiro *et al.* (2006) y Raupp *et al.* (2008) que demuestran el efecto ansiolítico, existen otros que señalan el efecto biológico de especies del género *Erythrina* sobre el sistema nervioso, tal es el caso de *Erythrina americana*, de la cual se reporta la disminución del comportamiento agresivo de ratas administrando 3 mg/kg de la fracción de alcaloides libres en hexano, alcaloides libres en metanol o de la fracción de alcaloides de semillas (Garín-Aguilar *et al.*, 2000). También se tiene el reporte de *Erythrina velutina*, donde se evidencia que un extracto acuoso de hojas aumenta el tiempo de sueño inducido por pentobarbital y bloquea la adquisición de memoria en ratones (Dantas *et al.*, 2004). Vasconcelos *et al.* (2007) evalúan el efecto de los extractos hidroalcohólicos de corteza de tallo de *Erythrina velutina* y *Erythrina mulungu* mostrando que hubo una potenciación de sueño inducido por pentobarbital, y que presentan acción anticonvulsiva. Garín-Aguilar *et al.* (2009), utilizan el alcaloide Erisodina, aislado de semillas del género *Erythrina* para determinar su participación sobre los receptores nicotínicos neuronales $\alpha_4\beta_2$. En la consolidación de la memoria, evidenciando que el bloqueo de los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ y α_7 del hipocampo dorsal, con los antagonistas erisodina y dihidro- β -eritroidina, deterioró la consolidación de la memoria de la tarea aversiva.

Con respecto a los metabolitos responsables de la actividad antidepresiva evidenciada con el extracto metanólico de la corteza de *E. americana*, tal efecto puede atribuirse a los metabolitos presentes en el extracto, específicamente a los compuestos fenólicos y/o a terpenos.

Se ha indicado que los metabolitos que se presentan con mayor frecuencia en la corteza de plantas del género *Erythrina* son los alcaloides y flavonoides (Pino *et al.*, 2004), sin embargo, en el análisis preliminar fitoquímico practicado al extracto metanólico de la corteza de *Erythrina americana* se detectó la presencia de ácidos fenólicos, y flavonoides (cuatro³). También se conoce que los flavonoides se distribuyen en las plantas vasculares de manera ubicua, pero abundan, sobre todo en las partes aéreas jóvenes y más expuestas al sol, ya que la luz solar favorece su síntesis (López, 2002). y existen reportes

de que en el género *Erythrina*, la corteza resulta ser el órgano del cual se aislaron compuestos de la mayoría de las familias químicas, que los alcaloides y flavonoides son los metabolitos aislados en prácticamente todos los órganos vegetales mayormente utilizados para los estudios fitoquímicos. Los flavonoides se detectaron con mayor frecuencia en las raíces (96%), seguido de la corteza del tallo (70%).

Los flavonoides: rutina, esperidina, miricetina, quercetina, luteolina, naringenina, floretina, kaempferol y galangina también estuvieron presentes en el extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana*.

En la revisión bibliográfica, se encontró que algunos de estos compuestos ejercen un efecto antidepresivo en ratones, principalmente en los modelos de FST y TST. También se sabe que los flavonoides y terpenos tienen efecto sobre el SNC y que tanto los flavonoides hidrolizados (agliconas) como sus productos de conjugación, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) (Estrada-Reyes *et al.*, 2012).

An *et al.* (2015) proponen que una fracción de flavonoides obtenidos a partir de una cromatografía en columna de un extracto hidroalcohólico de Xiaobuxin-Tang (decocción tradicional a base de hierbas chinas) contribuye a la mejoría en las disfunciones serotoninérgicas e inhibe la retroalimentación del eje hipotalámico hipofisiario suprarrenal, luego de que indujeran un comportamiento depresivo con lipopolisacárido en ratones.

Ma *et al.* (2015) demostraron que miricetina atenuó el comportamiento depresivo en ratones sometidos a estrés por restricción de alimento, este flavonoide restauró parcialmente el aumento de la corticosterona en plasma, lo que podría contribuir en parte al efecto antidepresivo. Miricetina también redujo los tiempos de inmovilidad en las pruebas de FST y TST.

Butterweck *et al.* (2000) demostraron que dos fracciones que fueron obtenidas a partir de un extracto metanólico de flores de *Hypericum perforatum* lograron disminuir el tiempo de inmovilidad en ratones CD1 en la prueba de nado forzado. Las fracciones estaban compuestas principalmente por los siguientes flavonoides: hiperósido, isoquercitrina, miquelianina, quercetina, quercitrina y astilbina. Luego probaron la actividad

antidepresiva de hiperósido, isoquercitrina y miquelianina donde obtuvieron que estos flavonoides también tienen actividad antidepresiva.

Se ha resaltado que la activación anormal del Eje Hipotalámico Hipofisario Suprarrenal (EHHS) está estrechamente relacionada con la patología de la depresión, Kawabata *et al.* (2010) demostraron que la administración oral de quercetina (flavonoide) obtenido del laboratorio Sigma, atenuó la activación del EHHS en respuesta al estrés agudo de ratas wistar.

Sloley *et al.* (2000) evaluaron la actividad antidepresiva de las hojas de *Ginkgo biloba* y aislaron Kaempferol e Isorhamnetina, encontrando que estos flavonoides fueron eficaces inhibidores de la MAO en el cerebro e hígado de ratones, atribuyendo a estos el efecto antidepresivo de las hojas de *G. biloba*.

Hesperidina es otro flavonoide con propiedades antidepresivas. Filho *et al.* (2013) demostraron que disminuyó el tiempo de inmovilidad en ratones en la prueba de FST, y que este efecto está relacionado con el receptor opioide K. Souza *et al.* (2013) evidenció su efecto antidepresivo en dosis aguda y demostraron que esta actividad depende de la interacción con el sistema serotoninérgico, pero no con los sistemas noradrenérgicos ni dopaminérgicos. La actividad antidepresiva fue evaluada con las pruebas de FST y TST. También Donato *et al.* (2014) demuestran que el tratamiento agudo y crónico de hesperidina produce un efecto tipo antidepresivo en la prueba de FST, probablemente mediado por el aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro en el hipocampo. Li *et al.* (2016) evalúan la actividad de hesperidina, en ratones expuestos a estrés leve crónico, realizaron las pruebas conductuales de preferencia de sacarosa y FST. Se encontró que la hesperidina mejoró el estado de anhedonia de los ratones en la prueba de preferencia de sacarosa y disminuyó el tiempo de inmovilidad en FST, por lo tanto, consideran que hesperidina posee una acción similar a los antidepresivos.

Yi *et al.* (2011) evaluaron con los modelos de FST y TST, la actividad antidepresiva de nobiletina, flavonoide presente en la cáscara de cítricos. Los autores también estudiaron el posible mecanismo de acción de este compuesto concluyendo que el efecto de nobiletina parece estar mediado por la interacción de los sistemas serotoninérgico

(receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂), noradrenérgico (α 1-adrenoreceptor) y dopaminérgico (receptores D₁ and D₂).

Cassani *et al.* (2014) demostraron con las pruebas de FST y TST el efecto antidepresivo del flavonoide kaempferitrina aislado de las hojas de *Justicia spicigera*. Tal efecto lo atribuyen a un mecanismo en el sistema serotoninérgico.

Hellión-Ibarrola *et al.* (2016) sugirieron que el efecto antidepresivo de los rizomas de *Kyllinga breviflora* reside en el flavonoide catequina, principal componente del extracto etanólico, el cual fue comprobado con los modelos FST y TST.

Wang *et al.* (2010) reportaron el efecto antidepresivo de *Scutellariae radix* una raíz comúnmente usada en la medicina tradicional china, obtenida a partir de *Scutellaria baicalensis* Georgi. Esta medicina tradicional china contiene 81.27% de baicalina y el resto está conformado por los flavonoides baicaleína, wogonina y wogonosida. El efecto antidepresivo fue evaluado utilizando los modelos de FST y TST.

También se determinó la presencia de los ácidos fenólicos: ácido gálico, ácido clorogénico, ácido silingico, ácido cafeico, ácido ferúlico y ácido p-cumárico en el extracto metanólico de corteza de tallo de EA. Y se encontró que se ha demostrado la actividad antidepresiva de algunos ácidos fenólicos.

Chhillar y Dhingra (2013) evaluaron la actividad antidepresiva de ácido gálico en ratones sometidos a estrés leve crónico mediante las pruebas de FST y TST. Éste ácido fenólico mostró actividad antidepresiva en ratones estresados y sugieren que es debida a su actividad antioxidante y a través de la inhibición de la MAO. También Turan *et al.* (2015) evaluaron la actividad antidepresiva del ácido gálico, este ácido fenólico se encuentra comúnmente en las hojas de diferentes plantas. Realizaron las pruebas de TST y FST, donde demostraron que el ácido gálico disminuyó el tiempo de inmovilidad de los ratones, sugiriendo que el efecto antidepresivo está mediado por los niveles de serotonina, dopamina y norepinefrina. Devrim *et al.* (2017) evaluaron la actividad antidepresiva del ácido gálico en ratones, utilizaron las pruebas de FST y TST, obtuvieron que éste ácido fenólico parece tener un doble mecanismo de acción al aumentar los niveles de serotonina y dopamina en las hendiduras sinápticas del sistema nervioso central.

Park *et al.* (2010) realizaron un estudio donde probaron la actividad antidepresiva del ácido clorogénico aislado de *Artemisa capillaris*. Los resultados que obtuvieron muestran que los tiempos de inmovilidad de los ratones, en las pruebas de FST y TST disminuyeron, luego de haber sido sometidos a estrés crónico, por lo que sugieren que el ácido clorogénico muestra un efecto antidepresivo relacionado con el sistema opioide, aumentando los niveles de β -endorfina en plasma.

Lee *et al.* (2014) evaluaron el efecto antidepresivo del tratamiento crónico con éster fenílico obtenido del ácido cafeico (EFAC) mediante los modelos de FST y TST, obtuvieron que EFAC tiene un efecto antidepresivo por la modulación de la función del receptor de glucocorticoides en el hipocampo de ratones CD-1.

El ácido ferúlico es un ácido fenólico del cual se han hecho diferentes reportes sobre su actividad antidepresiva, Bertarello *et al.* (2012) demostraron que el ácido ferúlico ejerce un efecto antidepresivo en ratones bajo las pruebas de FST y TST. Demostraron que la combinación de fluoxetina, paroxetina y serlatina, con ácido ferúlico produce un efecto sinérgico tipo antidepresivo. Chen *et al.* (2015) analizaron el ácido ferúlico como antidepresivo utilizando dos modelos, FST y TST. Los resultados demostraron que este compuesto fenólico disminuyó los tiempos de inmovilidad en ambas pruebas. Los ensayos neuroquímicos sugirieron que aumentaron significativamente los niveles de serotonina y noradrenalina en el hipocampo y la corteza frontal de ratones, y este efecto se debe a un mecanismo similar a un inhibidor de la MAO. También Liu *et al.* (2016) evaluaron la asociación del factor neurotrófico derivado del cerebro, asociada al efecto antidepresivo del ácido ferúlico en ratones bajo estrés crónico impredecible, utilizando la prueba de preferencia de sacarosa y FST. Obtuvieron que el tratamiento crónico con ácido ferúlico, disminuyó el tiempo de inmovilidad lo que indica que tiene un efecto antidepresivo, sin embargo, no afectó la preferencia de sacarosa. También encontraron que el factor neurotrófico derivado del cerebro está involucrado en el efecto antidepresivo del ácido ferúlico.

El HPLC realizado al extracto metanólico de corteza de tallo de *E. americana* también mostró la presencia de los terpenoides: carnosol y ácido ursólico.

Samarghandian *et al.* (2017) demostraron que la administración crónica de carnosol previene las alteraciones conductuales por la modulación de la respuesta oxidativa del hipocampo en los animales sometidos a estrés crónico por restricción de alimento, teniendo un efecto similar a la fluoxetina.

Machado *et al.* (2012) demostraron el efecto antidepresivo del ácido ursólico aislado de una fracción de acetato de etilo de hojas y tallos de *Rosmarinus officinalis* en ratones. Obtuvieron que el ácido ursólico tiene un efecto similar a fármacos como fluoxetina, imipramina y bupropión, demostrando que el sistema dopaminérgico está implicado en la acción antidepresiva del ácido ursólico, siendo más sensible el TST a este compuesto.

Bonkanka (2006) evaluó la actividad antidepresiva de Aetipinona, terpeno aislado previamente de diferentes especies del género *Teucrium*, obteniendo que este terpeno redujo significativamente el tiempo de inmovilidad en ratones sometidos a la prueba de nado forzado, lo que indica un efecto antidepresivo.

Existen datos poblacionales que indican que alrededor de la mitad de las personas con trastorno depresivo mayor cumplen criterios diagnósticos para uno o más trastornos de ansiedad (Agudelo *et al.*, 2007). Bittner *et al.* (2004) han señalado que padecer un trastorno de ansiedad, constituye un importante factor de riesgo para desarrollar un trastorno depresivo mayor en el futuro. El trastorno depresivo mayor y el trastorno de ansiedad generalizada tienen una alta comorbilidad; hasta un 80% de los pacientes que presentan ansiedad generalizada, desarrollan por lo menos un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida. Se sugiere que estos dos trastornos están asociados porque comparten factores de riesgo y genes comunes, (Gorwood, 2003). De acuerdo con la revisión bibliográfica, se destaca la actividad ansiolítica que poseen las especies del género *Erythrina*, por lo que el presente trabajo es una referencia para dar paso a nuevos estudios con *Erythrina americana* (planta endémica de México) en modelos animales que evalúen su potencial ansiolítico.

En el presente trabajo se encontró que el extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana* redujo el tiempo de inmovilidad de los ratones en la prueba de nado forzado sin afectar la actividad motora. Además, se hizo una revisión de los flavonoides, ácidos fenólicos y terpenos que tienen efecto en el sistema nervioso central, y

específicamente actividad antidepresiva, donde se encontró que existe una lista de estos compuestos que demuestran tener un efecto antidepresivo en los modelos de nado forzado y suspensión por la cola. Por lo que se sugiere que la presencia y actividad de estos metabolitos pueden ser relevantes para el efecto antidepresivo observado en el extracto metanólico de la corteza de tallo de *Erythrina americana* y se sugiere que el mecanismo de acción antidepresivo puede estar mediado por la sinergia de los mismos. Además, se demuestra que estos resultados son consistentes con el efecto etnofarmacológico informado sobre la actividad de especies del género *Erythrina* sobre el sistema nervioso central, y es importante señalar que el efecto del extracto de *Erythrina americana* fue similar a fluoxetina, fármaco antidepresivo utilizado ampliamente en el tratamiento farmacológico para la depresión.

XII. CONCLUSIONES

- ❁ El extracto metanólico de corteza de *E. americana* 120 mg/kg tiene un efecto tipo antidepresivo en el modelo de Nado forzado, lo que sugiere un mecanismo de acción similar al de un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.
- ❁ Este es el primer reporte donde se evidencia el efecto antidepresivo de una especie del género *Erythrina*.
- ❁ Este es el primer reporte de actividad antidepresiva con *Erythrina americana*, especie endémica de México.
- ❁ Los resultados sugieren que la actividad antidepresiva puede estar relacionada con el contenido de flavonoides, ácidos fenólicos y terpenos.
- ❁ Este estudio corrobora la actividad que algunas comunidades atribuyen a las especies del género *Erythrina* sobre el sistema nervioso.

XIII. PERSPECTIVAS

- ✿ Aislar y purificar los componentes presentes con mayor abundancia en el extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana* para evaluar su actividad antidepresiva con los modelos de FST y TST.
- ✿ Evaluar en el modelo de TST el efecto antidepresivo de la administración crónica del extracto metanólico de corteza de tallo de *E. americana*.
- ✿ Evaluar el efecto ansiolítico del extracto metanólico de corteza de tallo de *Erythrina americana*.

XIV. LITERATURA CITADA

- Agudelo, D., Buena-Casal, G., Spielberger, C. D. (2007). Ansiedad y depresión: el problema de la diferenciación a través de los síntomas. *Salud mental*, 30(2): 33-41
- Aguirre-Hernández, E., González-trujano, M. E., Martínez, A. L., Moreno, J., Cometa, G., Terrazas, T., Soto-Hernández, M. (2010). HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. *mexicana*. *Journal of Ethnopharmacology* 127: 91-97.
- An, L., Li, J., Yu, S. T., Xue, R., Yu, N. J., Chen, H. X., Zhang, L. M., Zhao, N., Li, Y. F., Zhang, Y. Z. (2015). Effects of the total flavonoid extract of Xiaobuxin-Tang on depression-like behavior induced by lipopolysaccharide and proinflammatory cytokine levels in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 163: 83-87.
- Ávalos, G. A., Pérez-Urria, C. E. (2009). Metabolismo secundario de plantas. *Reduca (Biología). Serie fisiología vegetal*, 2(3): 119-145.
- Bertarello, Z. A. L., Elpo, Z. A. D., Maraschin, M., Severo, R. A. L., Tasca, I. C. (2012). Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic system. *European Journal of Pharmacology*, 679(1-3): 68-74.
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (2009) Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana [Versión electrónica]. Consultado 28 de Febrero de 2017. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/index.php>.
- Biodiversidad Mexicana. (2013). Vecinos verdes. Árboles comunes de las ciudades [Versión electrónica]. Consultado 20 de Diciembre de 2017. <http://www.biodiversidad.gob.mx/Difusion/cienciaCiudadana/aurbanos/ficha.php?item=Erythrina%20americana>.
- Bittner, A., Goodwin, R. D., Wittchen, H. U., Beesdo, K., Höfler, M., Lieb, R. (2004). What characteristics of primary anxiety disorders predict subsequent major depressive disorder?. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(5): 618-623.
- Boer, A. G., Gaillard, P. J. (2007). Drug Targeting to the Brain. *Annual Review of pharmacology and toxicology*, 47: 323-55.
- Bonilla, R.J.A. (2013). Determinación de la toxicidad, actividad sedante y ansiolítica del extracto acuoso de las flores de *Erythrina berteroana* (Pito) en ratones NIH. Tesis de licenciatura. Pp 197. Universidad del Salvador.
- Bonkanka, T. C. X. (2007). Evolución farmacológica de terpenos y flavonoides de origen vegetal. Tesis de doctorado. Pp 125. Universidad de la Laguna, España.
- Butterweck, V., Jürgenliemk, G., Nahrstedt, A., Winterhoff, H. (2000). Flavonoids from *Hypericum perforatum* Show Antidepressant Activity in the Forced Swimming Test. *Planta Medica*, 66: 3-6.
- Cassani, J., Dorantes-Barrón, A. M., Mayagoitia, N. L., Alva, R. G., Estrada-Reyes, R. (2014). Anti-Depressant-Like effect of Kaempferitrin isolated from *Justicia spicigera* Schltld (Acanthaceae) in two behavior models in mice: evidence for the involvement of the serotonergic system. *Molecules*, 19(12): 21442-21461.
- Castells, S., Hernández, M. (2007). Psicofarmacología: Farmacología en Enfermería. *México: Elsevier*, 167-175.
- Chávez-León, E., Ontiveros, U. M. P., Serrano, G. C. (2008). Los antidepressivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISRS-5HT). *Salud Mental*, 31: 307-319.
- Chen, J., Lin, D., Zhang, C., Li, G., Zhang, N., Ruan, L., Yan, Q., Li, J., Yu, X., Xie, X., Pang, C., Cao, L., Pan, J., Xu, Y. (2015). Antidepressant-like effects of ferulic acid: involvement of serotonergic and norepinephrine systems. *Metabolic Brain Disease*, 30(1): 129-136.
- Chhillar, R. y Dhingra, D. (2013). Antidepressant-like activity of gallic acid in mice subjected to unpredictable chronic mild stress. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 27(2013): 409-4018.
- Corr, P. (2008). Psicología Biológica. *México: McGraw-Hill Latinoamericana*, 102-107.
- Cryan, J.J. F., Monbureau, C., Vassount, A. (2005) The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity. Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29: 571-625.
- Dantas, M. C., De Oliveira, F. S., Bandeira, S. M., Bastida, J. S., Silva Jr., C. D., Alves, P.B., Antonioli, A. R., Marchioro, M. (2004). Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 94: 129-133.
- De Pablo, J. M., Guillamón, A. (1992). Validez de la prueba de natación forzada como modelo animal de depresión. *Revista de psicología general y aplicada*, 45(2): 151-160.
- Devrim, C. Ö., Turan, N., Demir, Ö. Ü., Öztürk, Y. (2017). Antidepressant-like effect of gallic acid in mice: Dual involvement of serotonergic and catecholaminergic systems. *Life sciences*, 190(1): 110-117.
- Donato, F., Gomes, G. M., Rossito, G. A. T., Borges, F. C., Fabbro, L., Antunes, M. S., Cattelan, S. L., Peterini, B. S., Ricardo, J. C. (2014). Hesperidin exerts antidepressant-like effects in acute and chronic treatments

- in mice: Possible role of l-arginine-NO-cGMP pathway and BDNF levels. *Brain Research Bulletin*, 104(2014): 19-26.
- Escorihuela, R. M., Fernández-Teruel, A. (1998). Modelos animales en psicopatología y psicofarmacología: del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Psicología Conductual*, 6(1): 165-191.
- Estrada-Reyes, R., Ubaldo-Suárez, D., Araujo-Escalona, A. G. (2012). Los flavonoides y el Sistema Nervioso Central. *Salud mental*, 35(5): 375-384.
- Estrada-Reyes, R., López-Rubalcava, C., Ferreyra-Cruz, O. A., Dorantes-Barrón, A. M., Heinze, G., Moreno, A. J., Martínez-Vazquez, M. (2014). Central nervous system effects and chemical composition of two subspecies of *Agastache mexicana*; an ethnomedicine of Mexico. *Journal of Ethnopharmacology*, 153(1): 98-110.
- Filho, C. B., Fabbro, L., Gomes, M. G., Goes, A. T. R., Souza, L. C., Boeira, S. P., Jesse, C. R. (2013). Kappa-opioid receptors mediate the antidepressant-like activity of hesperidin in the mouse forced swimming test. *European Journal of Pharmacology*, 698(2013): 286, 291.
- Fortes, A. J. L., Landa, C. E., Alvites, A. M. P., Pulido la Torre, M. D., Benito, R. A. (2013). Terapia electroconvulsiva. ¿Cuándo y cómo se aplica? *Revista de Medicina de Familia y Atención Primaria*, 17(31): 1-6.
- Garín-Aguilar, M. E., López, V. S., Martínez, V. C. L., Valencia del Toro, G., Soto-Hernández, M. R., Prado-Alcalá, R. A. (2009). Erisodina y receptores nicotínicos $\alpha\beta 2$ del hipocampo dorsal en la consolidación de la memoria. *Revista Latinoamericana de Química*, 37(3): 206-217.
- Garín-Aguilar, M.E., Ramírez, L.J.E., Soto-Hernández, M., Valencia del Toro, G., Martínez, V.M. (2000). Effect of crude extracts of *Erythrina americana* Mill. on aggressive behavior in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 69: 189-196.
- Gorwood, P. (2003). Generalized anxiety disorder and major depressive disorder comorbidity: an example of genetic pleiotropy? *European psychiatry*, 19(1): 27-33.
- Hall, V.R. (2003). *Depresión Fisiopatología y Tratamiento*. Serie de Actualización Profesional. Centro Nacional de Medicamentos. Universidad de Costa Rica.
- Hastings, R. B., (1990). Medicinal legumes of México: Fabaceae, Papilionoideae, part one. *Economic Botany*, 44(3): 336-348.
- Helliön-Ibarrola, M. C., Montalbetti, Y., Heinichen, O. Y., Kennedy, M. L., Campuzano, M. A., Alvarenga, N., Ibarrola, D. A. (2016). Antidepressant-like effect of *Kyllinga brevifolia* rhizomes in male mice and chemical characterization of the components of the active ethyl acetate fraction. *Journal of Ethnopharmacology*, 194: 1005-1011.
- Herrera-Ruiz, M., Román-Ramos, R., Zamilpa, A., Tortoriello, J., Jiménez-Ferrer, E. (2008). Flavonoids from *Tilia Americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(2): 312-317.
- Kawabata, K., Kawai, Y., & Terao, J. (2010). Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(5): 374-380.
- Kumazawa, S., Taniguchi, M., Suzuki, Y. (2002). Antioxidant Activity of Polyphenols in Carob Pods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 373-377.
- Lee, M. S., Han, K. Y., Lee, B. R., Know, S. H., Moon, W. J., Hong, K. S., Song, Y. S., Morita, K., Hyun, H. D., Shim, I., Her, S. (2014). Novel Antidepressant-Like Activity of Caffeic Acid Phenethyl Ester Is Mediated by Enhanced Glucocorticoid Receptor Function in the Hippocampus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Liu, Y. M., Hu, C. Y., Wu, S. H., Li, Y. C., Yi, L. T. (2016). Elevation of synaptic protein is associated with the antidepressant-like effects of ferulic acid in a chronic model of depression. *Physiology & Behavior*, 169(2017): 184-188.
- López, L. (2002). Flavonoides. *OFFARM*, 21(4): 108-103.
- Lot, A. & F. Chiang. (1986). Manual de herbario. Administración y manejo de colecciones, técnicas de recolección y preparación de ejemplares botánicos. Consejo Nacional de la Flora de México. Pp. 142.
- Lucki, I., Dalvi, A., Mayorga, A. J. (2001). Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice. *Psychopharmacology*, 155: 315-322.
- Ma, Z., Wang, G., Cui, L., Wang, Q. (2015) Myricetin Attenuates Depressant-Like Behavior in Mice Subjected to Repeated Restraint Stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(2): 28377-28385.
- Machado, D. G., Neis, V. B., Balen, G. O., Colla, A., Cunha, M. P., Dalmarco, J. B., Pizzolatti, M. G., Prediger, R. D., Rodrigues, A. L. S. (2012). Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 103(2): 204-211.

- Malgor, L. A., Valsecia, M.E. (2000). Farmacología de las drogas antidepresivas. *Farmacología médica* (Pp 74-84) [versión electrónica]. Consultado el 5 de Febrero de 2014. http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/6_depresiv.pdf.
- Martínez, L. A. (2004). Nuevos antidepresivos en el tratamiento de los trastornos afectivos. *Boletín de información farmacoterapeuta de Navarra*, 12(1): 1-10.
- Medina-Mora, ME. Borges, G., Lara, C., Benjet, C. (2005). *La salud mental en México y los retos para su atención. Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica*. Asociación psiquiátrica Mexicana: Manual de Trastornos Mentales Edición 2005. México, 2005, pp. 13-24.
- Miller, P. (1768). *The Gardeners Dictionary: Containing The Best and Newest Methods of Cultivating and Improving the Kitchen, Fruit, Flower Garden, and Nurfery; As alfo for Performing the Practical Parts of Agriculture: Including The Management of Vineyards, with the Methods of Making and Preserving Wine*. London, United Kingdom: Revifed and Altered According to the lateft System of Botany; and Embellifhed with feveral Copper-Plates, which were not in fome former Editions.
- Nagaraja, T. S., Mahmood, R., Krishna, V., Thippeswamy, B.S., Veerapur, V.P. (2012). Evaluation of Anxiolytic effect of *Erythrina mysorensis* Gamb.in mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 44(4): 489-492.
- Neill, D. A. (1993). The genus *Erythrina*: taxonomy, distribution and ecological differentiation. En SB Westley & MH Powell (Eds.), *Erythrina in the new and ol worlds (15-27)*. Hawaii USA: Nitrogen Fixing Tree Association.
- Neill, D. A. (1998). Experimental studies on species relationships in *Erythrina* (Leguminoseae: Papilionideae). *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 73(3): 886-969.
- Nemeroff, C. B. (2009). Hallazgos recientes en la fisiopatología de la Depresión. *PSIMONART*, 1(2): 25-48.
- Nemeroff, C. B., Owens, M. J., Bissette, G., Andorn, A. C., Stanley, M. (1988). Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, 45(6): 577-579.
- Nutt, D. J. (2003). Death and dependence. Current controversies over the selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of psychopharmacology*, 17(4): 355-364.
- OMS, (2013). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. [Versión electrónica]. Consultado 2 de Mayo de 2017. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95008/1/9789243506098_spa.pdf?ua=1
- OMS, (2012). La depresión. [Versión electrónica]. Nota descriptiva N° 369. Consultado 28 de Febrero de 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/>
- OMS, (2017). Depresión. [Versión electrónica]. Nota descriptiva. Consultado 28 de Febrero de 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/>
- Onusic, G. M., Nogueira, R. L., Pereira, A. M., Flausino, O. A., Viana, M. B. (2003). Effects of Chronic Treatment with a Water-Alcohol Extract from *Erythrina mulungu* on Anxiety-Related Responses in Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(11): 1538-1542.
- Onusic, G. M., Nogueira, R. L., Pereira, A. M., Viana, M. B. (2002). Effect of acute treatment with a water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35(4): 473-477.
- Park, S. H., Sim, Y. B., Han, P. L., Lee, J. K., Suh, H. (2010). Antidepressant-like effect of chlorogenic acid isolated from *Artemisia capillaris* Thunb. *Animal Cells and Systems*, 14(4): 253-259.
- Pino-Rodríguez, S., Prieto-González, S., Pérez-Rodríguez, M.E., Molina-Torres, J. (2004). Género *Erythrina*: Fuente de metabolitos secundarios con actividad biológica. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 23(2): 252-8.
- Porsolt, R. D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266: 730-732.
- Porsolt, R. D. (1981) *Behavioral despair. Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives*. New York: Raven. Pp 121-139.
- Raupp, I.M., Sereniki, A., Virtuoso, S., Ghislandi, C., Cavalcanti e Silva, E.L., Trebien, H.A., Miguel, O.G., Andreatini, R. (2008). Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test. *Journal of Ethnopharmacology*, 118: 295-299.
- Ribeiro, M.D., Onusic, G.M., Poltronieri, S.C., Viana, M.B. (2006). Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39(2): 263-270.
- Rothlin, R. (2005). Farmacología de las drogas antidepresivas y del litio. *Farmacología II*, 1-40.
- Salazar, M., Peralta, C., Pastor, J., (2009). Inhibidores de la Monooxidasa. *Tratado de Psicofarmacología. México: Médica Panamericana*, 596-598.
- Samarghandian, S. Azimi-Nezhad, M., Borji, A., Samani, M., Farkhondeh, T. (2017). Protective effects of carnosol against oxidative stress induced brain damage by chronic stress in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(2017): 249.

- Schildkraut, J. J., Kety, S. S. (1967). Biogenic Amines and Emotion. *Science Classic*, 156(3771): 21-30.
- Secretaría de Salud. (2015). Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto. [Versión electrónica]. Guía de práctica clínica. Consultado 20 de Abril de 2017. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/161_GPC_TRASTORNO_DEPRESIVO/Imss_161ER.pdf
- Sloley, B. D., Urichuk, L. J., Morley, P., Durkin, J., Shan, J. J., Pang, P. K. T., Coutts, R. T. (2000). Identification of Kaempferol as a Monoamine Oxidase Inhibitor and Potential Neuroprotectant in Extracts of *Ginkgo biloba* Leaves. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52(4): 451-459.
- Soto, H, R. M. (2007). *Fitoquímica, Manual de prácticas*. Colegio de postgraduados. Institución de enseñanza e investigación en ciencias agrícolas.
- Souza, L. C., Gomes, M. G., Goes, A. T. R., Fabbro, L., Filho, C. B., Boeira, S. P., Jesse, C. R. (2013). Evidence for the involvement of the serotonergic 5-HT1A receptors in the antidepressant-like effect caused by hesperidin in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 40(2013): 103-109.
- Stéru, L., Thierry, B., Chermat, R., Simon, P. (1982) Animal modeling of depression: an ethological approach and its relevance to psychopharmacology. Presentado en el 13° Congreso CINP. Jerusalem, Israel, Junio 20-25 (Resumen del libro p 694).
- Steru, L., Raymond, C., Bernard, T., Pierre, S. (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85: 367-370.
- Timms, P. (2010). Antidepresivos. *Royal College of Psychiatrists*. Folleto sobre depresión.
- Tropicos (2012). Missouri Botanical Garden. Consultado el 27 de Diciembre de 2017. <http://www.tropicos.org>.
- Turan, N., Devrim, C. O., Ozturk, Y. (2015). Antidepressant-like effects of gallic acid: dual effect on serotonergic and catecholaminergic neurotransmissions. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 25(1): S144.
- Valares, M. C. (2001). Variación del metabolismo secundario en plantas debida al genotipo y al ambiente. Tesis de doctorado. Pp. 216. Universidad de Extremadura, España
- Valencia, T. G, Garín, A. M. E. (2010). *Manual de prácticas de productos naturales*. Instituto Politécnico Nacional. Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología.
- Vargas, N. P. (2011). Terapia electroconvulsiva. *Revista Científica Instituto Colombiano del Sistema Nervioso, PSIMONART*, 3(1): 91-110.
- Vasconcelos, S.M.M., Lima, N.M., Sales, G.T.M., Cunha, G.M. A., Aguiar, L.M. V., Silveira, E.R., Rodrigues, A.C.P., Macedo, D.S., Fonteles, M.M.F., Sousa, F.C F., Viana, G.S.B. (2007). Anticonvulsant activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu*. *Journal of Ethnopharmacology*, 110:271-274.
- Wang, X., Zhang, L., Hua, L., Xing, D., Du, L. (2010). Effect of Flavonoids in Scutellariae Radix on Depression-Like Behavior and Brain Rewards: Possible in Dopamine System. *Tsinghua Science & Technology*, 15(4): 460-466.
- Willner, P. (1991) *Behavioural models in psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Woisky, R.G., & Salatino, A. (1998). Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. *Journal of Apicultural Research*, 37: 99-105.
- Yi, L. T., Xu, H. L., Feng, J., Zhan, L P., Zhou, L. P., Cui, C. C. (2011). Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of nobiletin. *Phycology & Behavior*, 102(1): 1-6.