



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIDEPRESIVO POR EL MÉTODO DE NADO FORZADO EN RATONES C57BL/6J DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE *Hypericum perforatum*, *Passiflora alato-caerulea*, *Ligusticum porteri* Y UNA FÓRMULA ALIMENTARIA”.**

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
BIÓLOGA**

**PRESENTA:  
NATALIA DEL TORO RUIZ**

**DIRECTOR DE TESIS:  
BIOL. GABRIEL MARTÍNEZ CORTÉS**

**Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla de Baz, Edo. México, 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a mis padres por brindarme su apoyo, amor, comprensión, su vida y admiración. A mi mamá por decirme todo lo que me ha hecho ser quien soy. A mi papayo por darme sus valiosos consejos que extraño con toda el alma, por darme el amor que siempre me brindó, el tiempo que me lo prestaron aunque me hubiera gustado que fuera más. Se que este paso de mi vida los hará sentirse felices y orgullosos de mi. Esperando que toda mi vida les llene de orgullo. Papayo te lo dedico con todo mi amor como te lo prometí ese día que lamentablemente nos dejaste, pero aun me falta dedicarte más éxitos, te extraño. Mamá te lo dedico por todo lo que me has dado, gracias de verdad, gracias a los dos. A mi familia: mis hermanos Alberto, Ana María y Checo por apoyarme todos y cada uno a su manera aunque no llegaran a entenderme muchas veces mis locuras, pero muchas gracias por el apoyo que me han brindado. A mis sobrinitas: Fer, Anita y Titos por ser como son y ayudarme con su alegría a superar la pérdida que sufrimos.

A mis maestros de la carrera que me brindaron un pedazo de sus conocimientos dentro de sus respectivas áreas. Gracias por contribuir en mi formación. A las personas que me ayudaron en el bioterio.

A mi mejor amiga, Miryam, más bien hermana del alma que me ha apoyado en las buenas y en las malas. Por toda la ayuda, por todas las aventuras, por las risas, por las lágrimas que has tenido que aguantar de mi parte. Por todo lo que me has dado incondicionalmente, gracias por todo y sabes que se te quiere. A tu familia porque ellos también me apoyaron y aguantaron en su casa.

A mis amigos de la carrera: Cintia, Andrea, Ana, Pedro, Monse, Moncha, Cindy, Marina, Rocio, Vladoman, Mari, Lirio, Isadora y cada uno de mis amigos con los que compartí tantas aventuras dentro de esta hermosa carrera. A Abrax y Griyo por apoyarme en mi etapa de locutora dándome más seguridad en mi persona para hablar en público, muchas gracias a los dos porque siempre me escucharon y me aconsejaron en varias cosas, gracias chicos.

A mi tutor Gabriel Martínez Cortés por soportarme, apoyarme tanto académica como personalmente muchas gracias Gabriello.

## INDÍCE

---

AGRADECIMIENTOS	I
INDÍCE	II
RESUMEN	III
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	13
OBJETIVOS	29
GENERALES	
PARTICULARES	
MATERIALES Y MÉTODOS	30
SELECCIÓN Y MANEJO DE ANIMALES	
PREPARACIÓN DE EXTRACTOS Y FÓRMULA ALIMENTICIA	
GRUPO DE ANIMALES	31
NADO FORZADO	
ANÁLISIS DE RESULTADOS	32
RESULTADOS	33
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	48
SUGERENCIAS	49
BIBLIOGRAFÍA	50

## RESUMEN

La depresión es un padecimiento muy común en la población mundial, este es generalmente tratado con antidepresivos tricíclicos que además de presentar efectos adversos tienen un tiempo de respuesta lento a diferencia de tratamientos naturales a base de extractos herbales. Por ello se hizo una comparación del efecto antidepresivo de *Hipericum perforatum*, *Passiflora alata-caerulea*, *Ligusticum porteri* y una fórmula alimentaria contra la imipramina en ratones C57BL/6J por el método de nado forzado, encontrando que los extractos etanólicos de las tres plantas y la fórmula alimentaria tuvieron el mismo efecto antidepresivo que el tricíclico imipramina, pero sin efectos secundarios visibles por lo que estos extractos etanólicos podrían servir para el tratamiento de la depresión leve a moderada.

## INTRODUCCIÓN

La depresión es la alteración más frecuente del estado de ánimo. Se observa en 5 a 10% de la población general, siendo más frecuente en las mujeres que en los hombres y apareciendo en particular entre los 25 y 35 años de edad. En un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reporta que 340 millones de personas en el mundo sufren depresión (Ostrosky-Solís, 2001).

La OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) indican que en Latinoamérica y El Caribe hasta 3 de cada 10 personas presentan algún problema de salud mental. En una encuesta de adolescentes escolarizados de nueve países del Caribe se evidenció que 12% de los encuestados había intentado suicidarse y 50% había tenido síntomas de depresión. No obstante, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) asegura que en algunas entidades federativas, las tasas de suicidio infantil se han triplicado durante los últimos años (Morales, 2009).

Por iniciativa de OMS en el año 2000 se realizó una encuesta en varios países, incluido México, para determinar de manera más objetiva el grado de afectación de la salud mental en la población general. En México se llevó a cabo la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica (ENEP), las entrevistas se hicieron en la población general entre 18 y 65 años de edad, se utilizó un método estadístico que permite generalizar los resultados, estos se publicaron en agosto de 2003 en la revista Salud Mental del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente" donde se hallaron que tres de cada 10 mexicanos han sufrido una enfermedad mental a lo largo de su vida, tres de cada 20 la han sufrido en el último año, y uno de cada 20 la ha sufrido en los presentes 30 días. En los casos de depresión mayor, solo el 20% busca ayuda profesional. A lo largo de la vida hay dos picos en el número de casos de depresión mayor que se presentan anualmente: a los 17 y a los 35 años, son las etapas con mayor probabilidad de presentarse un episodio depresivo (Thomas, 2007).

En México, se estima que entre 6% y 8% de la población general ha sufrido de depresión (Ostrosky-Solis, 2001). Jalisco es la entidad con mayor número de suicidios, al concentrar 9.3%; Veracruz 8.5%; Distrito Federal 6.6%; Chihuahua 5.4%; Guanajuato, Nuevo León y Sonora 5.0%; Yucatán 4.9% y Tabasco 4.5%. Según el INEGI, durante el 2003 ocurrieron 3 mil 327 suicidios, en promedio, 104 en cada estado de la República, estos casos fueron los que se concretaron; por lo que concierne a intentos se reportaron 222 (Morales, 2009)

La depresión es un trastorno clínico multifactorial, en el que intervienen tanto factores genéticos/biológicos así como psicosociales (personalidad, acontecimientos vitales, soporte social, etc), afecta el estado de ánimo y hace sentir a la persona triste, abatida, pesimista e incapaz de experimentar placer, pero además tiene serias consecuencias en la salud, tales como modificar la respuesta del sistema inmunológico; debilitándolo y haciendo a la persona más susceptible a las enfermedades, aumenta el riesgo de osteoporosis, enfermedades cardíacas y demencia, altera la memoria, la capacidad de concentración (con la posibilidad de degenerar y destruir células cerebrales) y los niveles hormonales, modifica la percepción del dolor físico intensificándolo y puede haber alteración del apetito con riesgo de obesidad o desnutrición. Así podríamos hablar de unos factores predisponentes, otros precipitantes y otros más mantenedores del trastorno depresivo, que habrá que tener en cuenta en la exploración y en el momento de planificar el tratamiento (Pérez, 1999). El ánimo es un conjunto de reacciones que nos permite adaptarnos a las circunstancias que vivimos. Los trastornos afectivos ocurren cuando algo afecta el funcionamiento de las células que constituyen los circuitos reguladores del ánimo (Thomas, 2007).

Teniendo en cuenta tanto su prevalencia real entre la población general como el volumen de interés e investigación científica generada a su alrededor en los últimos años podemos destacar como los principales Trastornos Depresivos los siguientes: La depresión mayor, la distimia, el trastorno maníaco-depresivo, el trastorno afectivo estacional y el trastorno disfórico premenstrual (Puchol, 2003).

Entre los síntomas más característicos de la depresión mayor, sumados a los que se mencionan en la definición general de depresión, se incluyen modificaciones en los patrones de sueño habitual (bien por exceso o por defecto), pérdida de energía, enlentecimiento físico y apatía y pensamientos recurrentes sobre el suicidio o la muerte. La depresión mayor es el trastorno emocional más comúnmente diagnosticado (Puchol, 2003).

La distimia, una forma menos severa, aunque de carácter más crónico, que la depresión mayor, es diagnosticada cuando el estado de ánimo depresivo persiste durante al menos dos años en adultos (un año en niños y adolescentes) y se encuentra acompañado por, al menos, otros dos síntomas depresivos. Muchas personas con trastornos distímicos también experimentan episodios depresivos mayores (Puchol, 2003).

El trastorno bipolar o trastorno maníaco-depresivo se caracteriza por la presencia de episodios de depresión mayor que se alternan con episodios de manía, definidos estos últimos por la presencia de períodos de estados de ánimo anormal y persistentemente elevados/sobreexcitados que se acompañan de síntomas característicos como una sobrevaloración de sí mismo, descenso en la necesidad de descanso y sueño, agitación física, sentimientos desproporcionados e injustificados de bienestar y euforia, delirios de grandeza, dificultades de concentración, sentimiento de invencibilidad, creencias no realistas sobre las propias capacidades y posibilidades, hiperactividad, incapacidad para relajarse o permanecer inactivo, irritabilidad, patrones de pensamiento especialmente rápidos y acelerados, tendencia al abuso de drogas (particularmente cocaína, alcohol y barbitúricos), patrones de comportamiento significativamente diferentes a los habituales, habla rápida y en ocasiones de difícil comprensión por citar algunos de los síntomas más característicos de este trastorno depresivo (Puchol, 2003).

En cuanto a la manifestación clínica del trastorno bipolar, normalmente el episodio aparece de forma aguda, los síntomas pueden manifestarse en cuestión de días o semanas. La duración de los episodios, es muy variable, desde unos pocos días

hasta varios meses, incluso en el mismo paciente. Previamente a la aparición de medicamentos efectivos, la duración media oscilaba entre seis meses y un año, pero en la actualidad suelen ser notablemente más cortos (semanas o pocos meses). Incluso con medicación, por lo general la duración de los episodios depresivos suele ser mayor que la de los episodios maníacos (Puchol, 2003). La causa exacta no se conoce, y se ha propuesto que en este caso existe un desbalance bioquímico en ciertas partes del cerebro. En muchos casos los factores genéticos hereditarios están involucrados (Ostrosky-Solís, 2001). Finalmente los familiares de primer grado de un enfermo deprimido (hermanos, padres y abuelos) presentan cuadros de depresión más frecuentemente que el resto de la población. Lo anterior ha llevado a la búsqueda del gen o genes de la depresión (Salin-Pascual, 1997). Se han identificado algunos factores de riesgo en la depresión, como son: historia familiar de depresión, ansiedad, alcoholismo y adicción a las drogas (Ostrosky-Solís, 1997).

Los tratamientos más frecuentes incluyen la psicoterapia y el uso de antidepresivos. La psicoterapia puede ayudarnos a manejar la pérdida de control. Una aproximación frecuente es la llamada terapia cognitiva. Dura generalmente entre 12 y 20 semanas. Durante las sesiones se le ayuda a la persona a identificar la visión poco realista de uno mismo, del mundo y del futuro. Se trata de identificar los pensamientos depresivos y desarrollar pensamientos y patrones de conducta que contrarresten los pensamientos depresivos (Ostrosky-Solís, 2001).

Los antidepresivos son medicamentos que actúan directamente en los neurotransmisores, aumentando la disponibilidad de estos en el cerebro. Lo que buscan es corregir el desequilibrio químico que ha provocado la depresión. Estos van a actuar sobre el ánimo más que las emociones (Díaz y Carrasco, 1997). Los antidepresivos mejoran la sintomatología después de tres a seis semanas de iniciarse. Es recomendable continuar el tratamiento por lo menos de seis a nueve meses. Se recomienda la hospitalización en casos con alto riesgo de suicidio (Ostrosky-Solís, 2001).

Los mecanismos de acción de los fármacos empleados en el tratamiento de la depresión son variados y dependerán de los diferentes sistemas de neurotransmisión sobre la que actúan (Díaz y Carrasco, 1997).

Mecanismos de acción de los antidepresivos comúnmente utilizados.

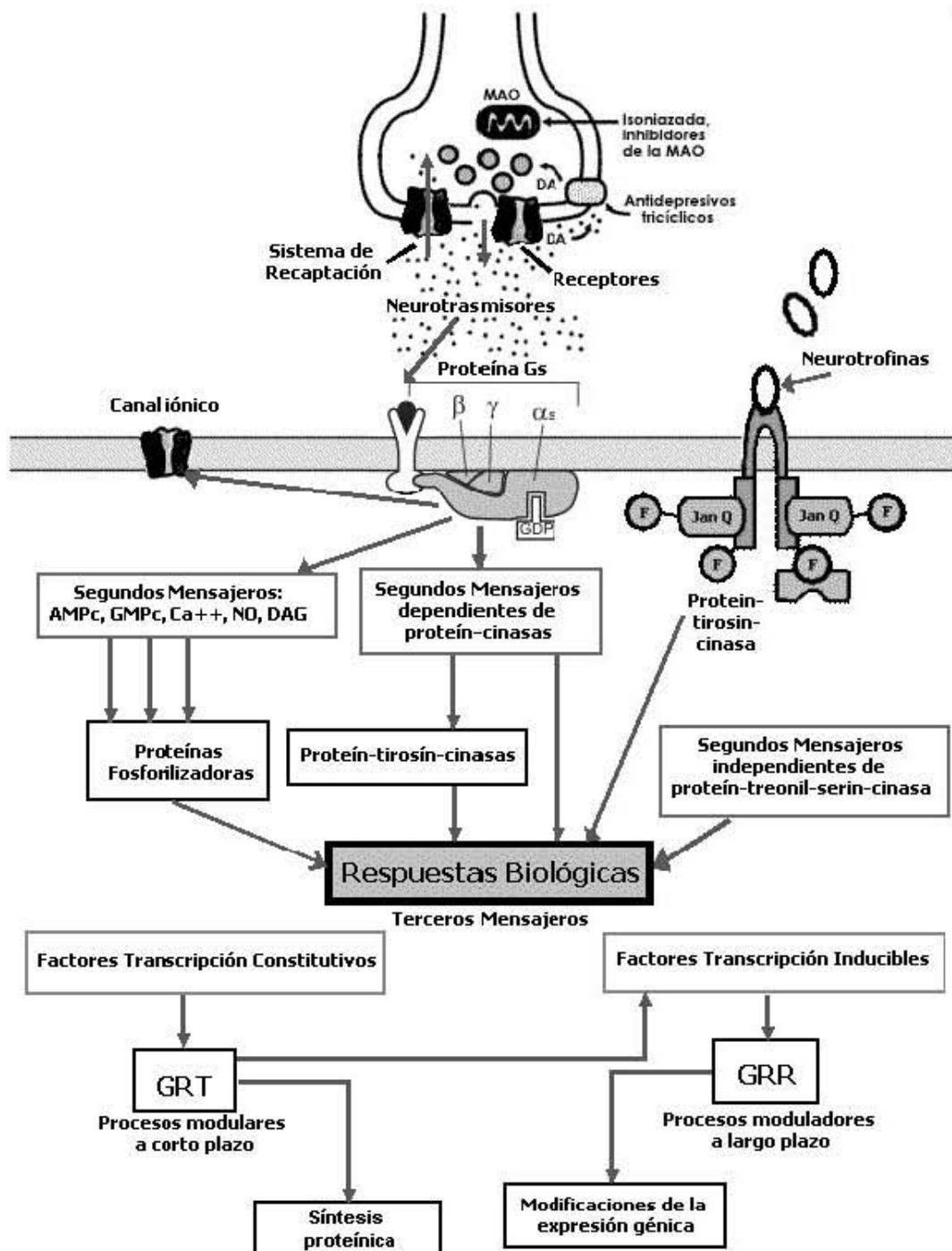
Ha sido hasta hace pocas décadas en que se iniciaron los primeros tratamientos antidepresivos eficaces (1950's) y con ello se propician las primeras teorías biológicas de la depresión, favorecidas por progresivas anomalías biológicas detectadas en las depresiones endógenas. Desde que se sientan las primeras bases del conocimiento funcional del sistema nervioso central, surgen las primeras hipótesis biológicas de la fisiopatología de los trastornos afectivos y los posibles mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos. Las primeras hipótesis biológicas valorables fueron la de la deficiencia catecolamínica (noradrenalina; NA) y la deficiencia indolamínica (serotonina; 5-HT ó 5-hidroxitriptofano) (Pérez, 1999).

La hipótesis de deficiencia catecolamínica postula que a la administración de drogas (DOPA, anfetaminas, salbutamol, antidepresivos tricíclicos) con un efecto activador de la noradrenalina (NA) y aumentando su concentración sináptica se producía un efecto antidepresivo. Es decir, la depresión sería el resultado de un déficit central de NA. Por otro lado la hipótesis indolamínica se refiere a un déficit de serotonina (5-HT). Algunos fármacos que aumentan la 5-HT sináptica como la 5-hidroxitriptamina (5-HTP), el l-triptófano (Trp), algunos antidepresivos tricíclicos (como la imipramina) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) mejoran la sintomatología depresiva (Pérez, 1999). La Fig.1 muestra algunos mecanismos de acción actualmente descritos.

El conocimiento del mecanismo de acción de algunos antidepresivos es desconocido y se dificulta su estudio debido a la inexistencia de un modelo animal homologado de esta patología (Álamo *et al.*, 1998).

En la actualidad existe un gran interés por la medicina popular y natural que algunos llaman complementaria, holística o alternativa (Oramas & Rodriguez, 1999). En

México, es generalmente aceptado que los principios activos que dan los efectos benéficos a las llamadas plantas medicinales puedan ser obtenidos de los diversos órganos en las mismas (en sus frutos, flores, tallos, raíces y hojas) (Rodríguez-Fragoso, 2007).



**Fig.1 Mecanismos de acción de los psicofármacos. Se incluyen los sistemas intracelulares de transducción de las señales externas.**

NO (óxido nítrico); DAG (diacilglicerol); GRT (genes de respuesta temprana); GRR (genes de respuesta retardada).

Modificada de Álamo y López-Muñoz, 1998.

En los últimos años, el uso de hierbas para el tratamiento tanto de la depresión como de la ansiedad ha generado un gran interés.

La hierba de “San Juan” o “corazoncillo” (*Hypericum perforatum*), es muy utilizada en Europa para el tratamiento de la depresión moderada. Es una planta de crecimiento lento que se cubre de flores amarillas en el verano, ha sido usada durante siglos en muchos remedios naturales y populares (Salin-Pascual, 1997).

En México y como componente de las plantas a evaluar en la depresión se puede incluir a la “pasiflora” o “pasionaria”. Esta planta fue muy importante para los nativos americanos ya que su fruto tenía un valor económico como moneda de intercambio con otros pueblos. Los eclécticos del siglo IX la utilizaban en casos de insomnio, nerviosismo, problemas menstruales, diarrea, epilepsia y tosferina. También recomendaban el jugo de la hoja por vía tópica en casos de quemaduras, heridas y odontalgias (Alonso, 2004)

Las partes secas aéreas de el género *Passiflora* se han usado históricamente como sedante e hipnótico (para el insomnio), y para las molestias gastrointestinales "nerviosas". Sin embargo, no existen pruebas clínicas claras controladas que apoyen ningún uso terapéutico en seres humanos. Los estudios preclínicos ofrecen apoyo preliminar de una acción calmante similar a aquella de las benzodiazepinas (Natural Standard Inc, 2007).

*Ligusticum porteri*, conocido comúnmente como “chuchupate” o la “raíz Osha” es un miembro de la familia *Umbellifera*, aunque algunos autores la manejan como un sinónimo de *Ligusticum madreensis* perteneciente a la familia *Apiaceae*, según lo establecido por la Convención sobre el Comercio Internacional de especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres en el 2000. Es nativa de Sonora y Chihuahua en México, aunque su hábitat incluye a los estados norteamericanos de Arizona, Colorado, Idaho, Nuevo Mexico, Nevada, y Utah (Cronquist *et al.*, 1997).

El “chuchupate”, se considera, como una hierba "calentadora", fuerte para el sistema respiratorio y suavemente para otros sistemas del cuerpo, incluyendo el gastrointestinal, cardiovascular, el sistema nervioso central, linfático, sistemas reproductivos, tegumental y comprensivos nerviosos. Este es usado para el resfriado seco, irritante, las etapas iniciales de faringitis aguda, la gripe aguda con la tos y dispnea (la dificultad de respiración) y la pulmonía aguda de los bronquios con dispnea (Santabárbarobotanicals, 2004).

Por otro lado, existen diferentes suplementos alimenticios que ayudan a la liberación de neurotransmisores que benefician el tratamiento de la depresión; tales como: Tiamina (B1), Ácido pantoténico (B5), Biotina (B8), Taurina, Inositol, triptófano, y Ácido glutámico.

La deficiencia de Tiamina (vitamina B1 o aneurina) causa la enfermedad llamada beriberi, se clasifica normalmente en forma seca (paralíticas) y húmeda (edematosas) (McCormick, 1998; McCormick, 1997a). El beriberi ocurre en infantes alimentados con leche materna de mujeres deficientes de la vitamina. Esto también ocurre en adultos que tienen alta ingesta de carbohidratos (principalmente arroz molido) y la ingesta de alimentos que contengan factores anti-tiamina, como tiaminasas bacteriales que se encuentran en pescados crudos (McCormick, 1998).

La tiamina funciona como la coenzima tiamina pirofosfato (TPP) en el metabolismo de carbohidratos y en la unión de cadena de aminoácidos. Específicamente en la coordinación TPP-Mg<sup>2+</sup> para la formación de  $\alpha$ -cetoles (ejem. entre hexosa y pentosa fosfato) catalizado por transcetolasa y en la oxidación de  $\alpha$ -ceto ácidos (ejem. piruvato,  $\alpha$ -cetoglutarato, y una cadena abierta de  $\alpha$ -ceto ácidos) por complejos deshidrogenasa (McCormick & Greene, 1995; McCormick, 1997b). De ahí, cuando hay deficiencia de tiamina existe una disminución total en el metabolismo de carbohidratos y su interconexión con el metabolismo de aminoácidos (vía  $\alpha$ -ceto ácidos), y esto tiene consecuencias severas, como una disminución en la formación de la acetilcolina para la función de los nervios.

El ácido pantoténico es una vitamina del complejo B (B5) y un componente de la coenzima A (CoA), un cofactor que carga grupos acil para diferentes procesos enzimáticos, y de fosfopanteteina dentro de las proteínas portadoras de acil, un componente del ácido graso del complejo sintetasa. Los compuestos que contienen pantotenato están más implicados en el metabolismo de ácidos grasos y el pantotenato con grupo prostético facilita la unión con enzimas apropiadas (McCormick, 1996; 1997b).

La biotina es una vitamina B esencial y soluble en agua. El nombre biotina viene de la palabra griega bios que significa "vida". Sin biotina, ciertas enzimas no funcionan adecuadamente, y pueden ocurrir varias complicaciones con la piel, el intestino y el sistema nervioso. Pueden también ocurrir problemas metabólicos, incluyendo niveles de azúcar muy bajos entre comidas, altos niveles de amoníaco en la sangre, o sangre acídica (acidosis). Teóricamente, la muerte es posible, aunque no se han reportado casos claros. Estudios recientes sugieren que la biotina es también necesaria para los procesos celulares a nivel genético (como la replicación del ADN y expresión genética). La deficiencia de biotina es extremadamente rara. Esto se debe a que los requerimientos diarios de biotina son relativamente bajos, a que la biotina se encuentra en muchos alimentos, y a que el cuerpo puede reciclar mucha de la biotina que ya ha sido usada. En la literatura disponible no se ha reportado un nivel de toxicidad significativo con el consumo de biotina (Medlineplus, 2009).

La biotina juega un papel importante en el metabolismo energético, actuando como una coenzima en la reacción química que produce energía. Los síntomas de deficiencia de biotina incluyen pérdida de cabello, salpullido, depresión, cansancio y entumecimiento o aturdimiento en las extremidades (UltimateFatBurner.com, 2007).

La taurina es un aminoácido que contiene azufre que es sintetizado en cantidades limitadas de cisteína y metionina, pero también está presente en la dieta. La taurina tiene muchas funciones metabólicas así como no metabólicas (Kulakowski y Maturo, 1984; Hansen, 2001). El metabolismo de la taurina es regulado principalmente por

la excreción vía urinaria, mientras sólo una pequeña parte es excretada como sales de bilis (Sturman *et al.*, 1975).

El promedio de consumo diario de taurina en el hombre está entre 80 y 225 mg, proviniendo principalmente de los productos de origen animal (Laidlaw *et al.*, 1988). Oficialmente, no hay ningunas recomendaciones para su consumo diario (Laidlaw *et al.*, 1988; Hayes y Sturman, 1981). Son necesarias más investigaciones del potencial alimenticio de la taurina y el conocimiento sobre su función biológica en la gente (Kum-Ho *et al.*, 2006).

La taurina está presente en altas concentraciones en todas partes del cerebro y juega un papel importante tanto en la neuroprotección como en el realce de neurotransmisión (Chepkova *et al.*, 2002). Se supone que ingerir taurina con la cafeína realza la concentración de alguien y la velocidad de reacción mejorando el estado emocional. Muchos experimentos fueron realizados para probar estos efectos propuestos de la taurina y la cafeína. Sin embargo, ninguno de los estudios claramente manifestó que la taurina y la cafeína tienen efectos combinatorios sobre el funcionamiento cognoscitivo (Kum-Ho *et al.*, 2006)

El inositol podría estar implicado en la depresión. Las personas que se deprimen tienen niveles mucho más bajos de inositol en su fluido espinal. Además el inositol participa en la acción de la *serotonina*, un neurotransmisor que se sabe es un factor para la depresión. Por esta razón, el inositol se ha recomendado como un tratamiento para la depresión y la evidencia preliminar sugiere que éste podría ser de utilidad. El inositol también ha sido probado para otras enfermedades psicológicas y relacionadas con los nervios (EBSCO CAM Medical Review Board, 2003)

El triptófano tiene dos funciones importantes: la primera, en pequeñas cantidades que tengamos en la dieta (cerca del 3%) es convertido a niacina (vitamina B3) por el hígado. Esta conversión puede ayudar a prevenir; la agitación, la ansiedad, el letargo mental y la depresión que se pueden producir con la deficiencia de niacina

cuando su consumo es bajo. La función principal del triptófano es la de construir bloques en la síntesis de proteínas. Sirve como precursor de la serotonina, un neurotransmisor que ayuda al cuerpo a regular el apetito, los patrones del sueño y el humor. Debido a su habilidad de incrementar los niveles de serotonina el triptófano ha sido utilizado como terapia en el tratamiento de varias condiciones, mas notablemente insomnio, depresión y ansiedad (HealthVitaminsGuide, 2007).

El ácido glutámico es un aminoácido y puede funcionar como el neurotransmisor excitatorio por excelencia de la corteza cerebral humana. Su papel como neurotransmisor está mediado por la estimulación de receptores específicos, denominados receptores de glutamato, que se clasifican en: ionotrópicos (canales iónicos) y receptores metabotrópicos (de siete dominios transmembrana y acoplados a proteínas G) de ácido glutámico.

Todas las neuronas contienen glutamato, pero sólo unas pocas lo usan como neurotransmisor. Es potencialmente excitotóxico, por lo que existe una compleja maquinaria para que los niveles de estas sustancias estén siempre regulados.

Para facilitar el papel central en relación con los procesos de transaminación y en la síntesis de distintos aminoácidos que necesitan la formación previa de este ácido, como es el caso de la prolina, hidroxiprolina, ornitina y arginina. Se acumula en proporciones considerables en el cerebro (100-150 mg / 100 g de tejido fresco) (Reeds *et al.*, 2000).

## ANTECEDENTES

### RESUMEN ANTECEDENTES DEPRESIÓN

AUTOR	AÑO	ESTUDIO REALIZADO
Kop <i>et al.</i>	2010	Depresión y Padecimientos resultantes.
Kinrys <i>et al.</i>	2009	Remedios Naturales.
Freeman <i>et al.</i>	2010	Tratamientos complementarios.
Sarris <i>et al.</i>	2010	Adyuvantes con antidepresivos.

En estudios recientes llevados a cabo por Kop *et al.* (2010), se ha observado una contribución considerable en el incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular asociado a la depresión y ligado a disfunciones autonómicas e inflamación, aunque han sido insuficientes las pruebas neuroinmunológicas para medir algunos aspectos predecibles de la depresión.

Kinrys *y cols.* (2009), sugieren que los remedios naturales tienen menores riesgos de efectos secundarios comparados con los agentes convencionales, además de que son muy aceptados para los tratamientos de trastornos depresivos, lo que genera una creciente necesidad de comprobar su eficacia y su mecanismo de acción.

Freeman *y cols.* (2010), evaluaron algunos tratamientos complementarios de la medicina alternativa para tratar la depresión mayor revisando literatura de investigaciones hechas entre 1965 y enero del 2010 encontrando que los tratamientos con omega-3, *Hypericum perforatum*, folato, S-adenosil-metionina (SAME), acupuntura, ejercicio y psicoterapias de atención revelaron resultados prometedores para este padecimiento.

Sarris *y cols.* (2010), mencionan que existe evidencia prometedora para el uso de omega-3, SAME, ácido fólico y L-triptófano como un adyuvante con antidepresivos para aumentar su respuesta y eficacia.

## ***Hypericum perforatum***

### **RESUMEN ANTECEDENTES**

<b>AUTOR</b>	<b>AÑO</b>	<b>ESTUDIO REALIZADO</b>
Caccia & Gobbi	2009	Mecanismos neuroquímicos.
Borrelli & Izzo	2009	Ingredientes activos farmacológicos.
Mennin & Gobbi	2004	Hiperforina principal activo.
Chatterjee <i>et al.</i>	1998	Mecanismos de acción.
Baruch	2009	Comparación de estudios.
Vorbach <i>et al.</i>	1997	<i>H. perforatum</i> v.s. imipramina.
Bennet <i>et al.</i>	1998	Hipericina a fin a receptores sigma.
Tortoriello <i>et al.</i>	2003	Compuestos con actividad antedepresivas.
Mannel <i>et al.</i>	2010	Efecto benéfico del extracto LI160.
Wan <i>et al.</i>	2010	Previsor de estrés en SN Autónomo.

El mecanismo neuroquímico de como actúan los extractos de *H. perforatum* es aún debatido pero es sabido que algunos de sus componentes trabajan como antidepresivos y ansiolíticos en animales, o que interaccionan con sistemas de neurotransmisión, lo que se cree que es la causante del beneficio en padecimientos depresivos, de ansiedad y en enfermedades psiquiátricas en general. Sin embargo, se requieren más datos en su farmacocinética sobre sus concentraciones en el cerebro para mejorar el entendimiento sobre sus efectos centrales según lo reportado por Caccia & Gobbi (2009).

Borrelli & Izzo (2009), encontraron que los extractos de *H. perforatum* preparados con sus partes aéreas contienen numerosos ingredientes activos farmacológicos, incluyendo naftodiantrones (como hipericina y sus derivados), derivados de ploroglucinoles (como hiperforina, que inhibe la recaptación de algunos neurotransmisores, incluyendo la serotonina) y flavonoides. Estos extractos son ampliamente usados en el tratamiento de la depresión media a moderada y como monoterapia se considera bastante segura. Aunque hay evidencias de que combinada con medicamentos recetados para otros padecimientos podría tener efectos contraproducentes.

Mennini & Gobbi (2004), comprobaron que los extractos etanólicos de *H. perforatum* sirven para el tratamiento de la depresión leve a moderada con menores efectos secundarios, encontraron que el principio activo más importante es la hiperforina. Los efectos *in vitro* de los extractos de hiperforina no tienen efectos presinápticos específicos, resultando una inhibición no selectiva de la reactivación de neurotransmisores y de una interacción con dopamina D1 y receptores  $\alpha$ -opioides. En ratones puede activar los receptores sigma in vivo.

Chatterjee y cols. (1998), caracterizaron el extracto etanólico de *Hipericum perforatum* como un extracto altamente enriquecido con hiperforina (38.8%) desprovisto de hipericina y otros compuestos de extractos alcohólicos. Además indica que es su derivado acilfloroglucinol el que puede inhibir las respuestas inducidas por serotonina y la recaptación de este neurotransmisor en células peritoneales, sin embargo también afirma que el efecto antidepresivo del extracto no es resultado únicamente de la hiperforina.

Baruch (2009), realizó un meta-análisis que incluía a 37 estudios sobre el efecto antidepresivo de *H. perforatum*, planta usada como antidepresiva desde 1500, pero que solo hace 20 años entró a la medicina convencional. Baruch concluye que los productos tradicionales hechos con ella son efectivos contra la depresión moderada con pocos efectos secundarios comparados con los antidepresivos tradicionales.

Vorbach y cols. (1997), demostraron una reducción similar de la sintomatología depresiva con el extracto LI160 de *H. perforatum* comparado con imipramina (antidepresivo tricíclico) en pacientes con depresión leve a moderada, demostrando además una disminución favorable de efectos adversos, indicando que el tratamiento alternativo con el extracto puede sustituir al tratamiento con imipramina.

Bennett y cols. (1998), concluyeron que el extracto de *Hipericum* tiene poca actividad en los ensayos relacionados al mecanismo de los antidepresivos sintéticos tales como, inhibición de la MAO, catecol O-metiltransferasa, o recaptación de serotonina. Al mismo tiempo se atribuye que la eficacia clínica del extracto se debe

a la contribución combinada de diversos mecanismos, recientemente incluida la afinidad significativa de la hipericina a los receptores sigma.

Tortoriello y cols. (2003), descubren que la actividad antidepresiva del extracto de *H. perforatum* atribuida a diferentes constituyentes como son la hiperforina, la hipericina y los compuestos flavonoides, pero específicamente a la naftodiantrona, hipericina no actúan individualmente, y son en realidad el conjunto de compuestos con actividad antidepresiva.

Mannel y cols. (2010), reportaron un efecto beneficioso en el extracto de *H. perforatum* LI160 contra la depresión con características atípicas, además de tener efectos significativos en los rangos de hipersomnia con lo que se consideró como beneficiosa para los tratamientos en pacientes con depresión moderada y atípica.

Wan, y cols. (2010), evaluaron el efecto antidepresivo del extracto de *H. perforatum* en mujeres con síndrome de intestino irritable, encontrando que mejora las condiciones psicológicas, previniendo el estrés a nivel sistema nervioso autónomo en los pacientes.

## *Passiflora alata-caerulea*

### RESUMEN ANTECEDENTES

AUTOR	AÑO	ESTUDIO REALIZADO
Miyasaka <i>et al.</i>	2007	Comparación de estudios <i>Passiflora</i> .
Wheatley <i>et al.</i>	2005	Efecto sedante y necesidad de estudios.
Gosmann <i>et al.</i>	2011	Efectos <i>P. alata</i> .
Provensi	2007	Interacción receptor GABA y efectos.
Barbosa <i>et al.</i>	2007	Efecto ansiolítico sin afectar memoria.
Fenner	2006	Acción de extracto y toxicidad.
Dhawan <i>et al.</i>	2001	Partes utilizadas en estudio.
Dhawan <i>et al.</i>	2003	Efectos en SNC.
Dhawan <i>et al.</i>	2001	Posible bioactividad de efecto ansiolítico.
Koch & Steinegee	1980	Comparación entre fracciones.
Hernández <i>et al.</i>	2002	Extractos v.s. Diazepam.
Soulimani <i>et al.</i>	1997	Componentes químicos.
Frye & Haustein	2007	Harmol y Harmina.
Barema <i>et al.</i>	2008	Harmina y harmalina inhibidores de MAO.
ESCOP	1992	Maltol inductor de depresión central.
Speroni & Minghetti	1998	Efectos de extractos.
Grundmann <i>et al.</i>	2008	Flavonoides de extractos comparados con Diazepam.

Miyasaka y cols. (2007), exponen que la ansiedad es un problema de salud mental muy común en la población y se proponen investigar la efectividad y seguridad de tratar este desorden con el extracto de *Passiflora* revisando literatura científica al respecto y encontrando que hay una falta de diferencias en la eficacia de benzodiazepinas y pasiflora. Finalmente concluyen que los estudios con pasiflora son muy pocos para permitir una conclusión contundente y menciona la necesidad de más investigación con placebos incluyendo antidepresivos comerciales.

Wheatley (2005), encuentra en su revisión que la pasiflora puede tener un efecto sedante importante, pero que aún falta mucha investigación para determinar la acción de todas sus variedades.

Gosmann et al. (2011), encontraron que la *Passiflora alata* tiene un efecto depresor en el sistema nervioso central y que a dosis altas se produce el efecto sedante, caracterizado por la reducción de actividad motora. También comprobaron que la administración prolongada de los extractos hidroetanólicos además de tener un efecto sedante y tranquilizante producen un efecto ansiolítico.

Provensi (2007), estudió la actividad ansiolítica de *P. alata* así como la interacción con el complejo receptor GABA<sub>A</sub>. Comprobando que la administración prolongada de los extractos vía oral en los modelos de laberinto de cruz elevado, tiempo de sueño barbitúrico, evaluación de actividad espontánea locomotora, evaluación de coordinación motora en el aparato rota-rod y protección de las convulsiones inducidas con pentilenotetrazol, tienen un efecto tipo ansiolítico, trasladando un ligando específico de [<sup>3</sup>H]-TBOB en las membranas sinápticas de la corteza en ratas adicionadas con GABA, indicando una modulación positiva del canal de cloruro activado por GABA, sin embargo el efecto no está mediado por el sitio benzodiazepínico ya que ambos se desplazan débilmente a la conexión de [3H]-flunitrazepam, provocando el efecto tipo ansiolítico. Así como también encontró que la concentración de 600 mg/kg tiene un efecto ansiolítico, pero fue verificada una reducción de actividad motora en los animales, indicando una sedación. Demostrando así el efecto hipnótico-sedativo y ansiolítico en ratones, los cuales parecen estar mediados por el complejo receptor benzodiazepínico/GABA<sub>A</sub> que puede estar relacionado con la presencia de flavonoides y saponinas.

Barbosa et al. (2007), estudiaron si el extracto acuoso de *Passiflora alata* y *Passiflora edulis* reduce el comportamiento relativo ansiolítico sin afectar los procesos de memoria en ratas, encontrando que similar al diazepam el tratamiento con *P. alata* y *P. edulis* inducen un efecto ansiolítico en ratas, no afectando la memoria como con el diazepam el cual interrumpe los procesos de memoria en ratas. En su análisis fitoquímico, el contenido de flavonoides es doblemente mayor en el extracto acuoso de *P. edulis* que en el de *P. alata* lo que podría explicar por que *P. edulis* actúa en una dosis menor comparado con *P. alata*.

Fenner (2006), evaluó la toxicidad y acción hipnótica-sedativa y ansiolítica de un extracto seco nebulizado de *Passiflora alata* por vía oral con los métodos de tiempo

de sueño barbitúrico, evaluación de actividad espontánea locomotora, coordinación motora, inducción de catatonía, laberinto de cruz elevado, convulsiones inducidas por pentilenotetrazol y temperatura corporal. Encontrando que una dosis de 300 mg/kg reduce la latencia y potencia el tiempo de sueño barbitúrico, así como también reduce la actividad motora y crea un efecto hipotérmico, tiene un efecto ansiogénico al ser administrado consecutivamente, sin embargo aumentó el número de convulsiones inducidas por pentilenotetrazol. Comprobó que la dosis letal es de 4800 mg/kg. Los ratones presentaron conductas irritables y no hubo una ganancia de peso corporal.

Dhawan y cols. (2001), probaron varios extractos de *P. incarnata* para comprobar su actividad ansiolítica en sus partes aéreas y subterráneas en modelos de ratones, encontrando que los extractos de hojas, tallos, flores y toda la planta en extracto metanólico exhibían tales efectos en dosis de 100, 125, 200 y 300 mg/kg. Concluyen además, que tanto la raíz como las flores actúan como un adulterante natural causando un incremento significativo en la dosis ansiolítica.

Dhawan y cols. (2003), confirman que *P. incarnata* L. ha sido usado para el tratamiento de insomnio, ansiedad y otros desórdenes del Sistema Nervioso Central (SNC) desde tiempos antiguos. A pesar de una historia muy larga de empleo, el potencial de cura y el modo de acción de esta planta nunca fueron descritos claramente, quizá debido a la identidad polémica de *P. incarnata* con *Passiflora edulis* Sims. En muchas referencias, estas plantas fueron consideradas como sinónimo y eran llamadas como la flor de la pasión, maracujá o maypops. En esta investigación, el extracto metanólico de las hojas de *P. incarnata* fue evaluado para varios efectos de SNC en animales experimentales. El extracto metanólico de las hojas de *P. incarnata* expuso un efecto sedante significativo, anticonvulsante y actividades SNC-SEDANTES en una dosis de 200 mg/kg en ratones. El extracto también expuso actividades analgésicas y antiinflamatorias contra el ácido acético inductor de dolor y contra carrageninos inductores de edema, respectivamente cuando fue evaluado en animales experimentales.

Dhawan y cols. (2001), reportaron el uso de *P. incarnata* Linn para curar la ansiedad y el insomnio desde tiempos inmemoriales, sin embargo no se ha encontrado el mecanismo de acción o el fitoconstituyente responsable de su efecto ansiolítico y sedante, en algunos intentos por caracterizarlo se han observado, en los extractos metanólicos, fracciones con actividad ansiolítica significativa en una dosis de 10 mg/kg en ratones, concluye que posiblemente el fitoconstituyente tendrá un núcleo de benzoflavona que realiza la mitad de la bioactividad en *P. incarnata*.

Koch & Steinegee (1980), reportaron que tanto la fracción rica en alcaloides como la fracción rica en flavonoides eran responsables por la producción de los efectos sedantes. Sin embargo, la fracción de alcaloides demostró poseer actividad estimulante, tanto *in vitro* como *in vivo*, por lo cual el supuesto efecto farmacológico ha sido cuestionado en extractos de *P. incarnata*.

Hernández y cols. (2002), trabajaron con 120 pacientes con trastornos de ansiedad tratados con *P. incarnata* L, encontrando que era un tratamiento menos tóxico y más barato y con un efecto similarmente eficaz al Diazepam. El tiempo de mejora en los pacientes varia entre el mes (21.7%) y tres meses (75.0% y 70.0% respectivamente).

Soulimani y cols. (1997), confirmaron las propiedades ansiolíticas del extracto hidroalcohólico liofilizado, así como los componentes químicos de la planta, indol alcaloides (harmana, harmina, harmalina, harmol, y harmalol) maltol y flavonoides (orientina, isoorientina, vitexina e isovitexina) fueron evaluados para efectos conductuales en ratones en una concentración de 400 mg/kg teniendo un aumento en la prueba de escalera, así como también un aumento de locomoción y el tiempo empleado en la prueba de caja luz/oscuridad. Algunas pruebas conductuales confirmaron que el uso de *P. incarnata* tiene propiedades psicotrópicas en ratones. Además, el extracto acuoso indujo sueño en los ratones después del tratamiento con una dosis subhipnótica de pentobarbital.

Los alcaloides Harmala son comunes en extractos de plantas con un número reportado de usos incluyendo como estimulante y como inhibidores de monoamino

oxidasa (MAO) según Frye & Haustein (2007). En su estudio concluyen que la concentración de harmol y harmina en *P. incarnata* está presente en cantidades menores, mientras que en *P. caerulea* se encontró una enorme cantidad de los mismos.

Barema y cols. (2008), comprueban la presencia de los alcaloides harmina y harmalina en las varias especies de pasiflora y concluyen que estos pueden tener actividad inhibitoria de la MAO. Así también reportan la presencia del maltol, el cual tiene efectos sedantes en los ratones.

La ESCOP (1992), reportó que el maltol es capaz de inducir depresión central en ratones además de exhibir otras propiedades de sedación. Dado que el maltol se encuentra en la fracción de alcaloides, se ha postulado que el efecto depresor del maltol antagoniza el efecto estimulador de los alcaloides indólicos.

Según Speroni & Minghetti (1988), los extractos de Passiflora reducen la actividad locomotora espontánea en ratones y prolongan su tiempo de sueño al ser administrados por vía oral e intraperitoneal.

Grundmann y cols. (2008), evaluaron las propiedades ansiolíticas de un extracto fitoquímico comercial característico de *P. incarnata* (*Passifloraceae*) en la prueba de laberinto elevado en ratones. Fueron identificados los flavonoides homoorientina, orientina, vitexina, e isovitexina como compuestos principales. Después de la administración oral, el extracto ejerció un efecto ansiolítico que era comparable con el diazepam (1.5 mg/kg) en una dosis de 375 mg/kg y expuso una curva de respuesta de dosis en forma de U. La dosis activa fue eficazmente antagonizada por la Flumazenil, pero no por el WAY 100635. Este estudio es la primera demostración in vivo, de la actividad ansiolítica mediada por GABA de un extracto característico de *P. incarnata*.

## *Ligusticum porteri*

### RESUMEN ANTECEDENTES

AUTOR	AÑO	ESTUDIO REALIZADO
Déciga-Campos <i>et al.</i>	2007	Toxicidad.
Linares <i>et al.</i>	1987	Importancia en México y Estados Unidos.
Appelt	1985	Aspectos farmacológicos y necesidad de estudios.
Wing	2001	Afinidad a GABA y 5HT1a.
Native American Botanics	2004	Constituyentes químicos principales.
Wun-Chan <i>et al.</i>	1994	Butildeneftalido antagonista de NA.
Matsumoto <i>et al.</i>	1998	Ligustide y butildenoftalido inductores de NA y GABA.
De Saizieu <i>et al.</i>	2010	Componentes y reducción de neurotransmisión.

Déciga-Campos y cols. (2007), evalúan los parámetros de seguridad de algunas plantas medicinales incluyendo a *Ligusticum porteri* encontrando un grado de toxicidad con una dosis letal entre los valores de 1085 y 2 mg/kg.

Linares y cols. (1987), colocan a *Ligusticum porteri* como una de las plantas medicinales más importantes en el norte de México y suroeste de Estados Unidos (donde la llaman chuchupate) y menciona las grandes confusiones entre planta-nombre de la misma, pues se han encontrado sustitutos con plantas locales.

Appelt (1985), detecta algunos aspectos farmacológicos del *Ligusticum porteri* (osha) y menciona la necesidad de estudiarla más a fondo.

Wing (2001), encuentra que *Ligusticum chuanxion* de la familia Umbelliferea es usado como un antireumático, un analgésico y un activador de la sangre. También es incluido en algunas fórmulas herbarias como Suanzaoren Tang para el tratamiento de insomnio. Los extractos han demostrado una afinidad a receptores de gamma-ácido aminobutírico (GABA) y 5HT1a. Esta hierba contiene butilideneftalido, butilftalido, tetrametilpirazino e indol.

Se ha reportado por la Native American Botanics (2004) que *Ligusticum porteri* tiene como constituyentes químicos principalmente alcaloides (perlolirino,

tetrametilpirazina), esteroides, saponinas, lactonas (*E*- y *Z*-ligustilide), ftalidos (butilideneftalido, ligustido, 4-hidroxi-3-butilftalido, senkiunolido y otros), pinenos, furocoumarinas y aceite volátil. Es considerada segura, sin efectos secundarios reportados, ni contraindicaciones, ampliamente usada por los nativos de montañas rocallosas para padecimientos respiratorios, pero existe una necesidad de encontrar más usos para promover su conservación y reproducción.

Wun-Chan y *cols.* (1994), demostraron en un estudio con ratones que el butilideneftalido (Bdph) antagoniza a la noradrenalina (NA). Así Matsumoto *et al*, en 1998, determinó que Ligustide y butilideneftalido estaban implicados en los sistemas centrales de inducción de noradrenalina y/o GABA.

De Saizieu y *cols.* (2010), describen que los compuestos ligustilido, 3-butilftalido, 3-butilideneftalido, 3-propilideneftalido, sedanolido, senkiunolido A, senkiunolido B y senkiunolido C, así como la mezcla de ellos, son utilizados para el tratamiento de desórdenes que implican la reducción de neurotransmisión o bien para la creación de una mezcla o fármaco útil para los tratamientos de una neurotransmisión anormal (disminuida en fuerza, calidad o utilidad).

## Fórmula alimentaria

### RESUMEN ANTECEDENTES

AUTOR	AÑO	ESTUDIO REALIZADO
Butterworth <i>et al.</i>	1982	Tiamina función.
Gionta	2007	Complejo B afecciones por deficiencia.
Kelly	1999	Vitaminas v.s. estrés.
Vecsei & Widerlöv	1990	Pantetina degradación de CoA.
Tsai	2006	Pantetina efecto antidepresivo.
Osada <i>et al.</i>	2004	Biotina depresión inducida por deficiencia.
Davison	1971	Taurina similitud a GABA.
Perry <i>et al.</i>	1975	Taurina inhibidor de transmisión por deficiencia.
Chepkova <i>et al.</i>	2002	Taurina efectos.
Fux <i>et al.</i>	1996	Inositol efectos.
Einat <i>et al.</i>	1999	Inositol v.s. depresión.
Levine <i>et al.</i>	1995	Inositol dosis.
Smith <i>et al.</i>	1997	Triptofano importancia.
Thomson <i>et al.</i>	1982	L-triptofano v.s. depresión.
Perry <i>et al.</i>	2003	Ácido glutámico v.s. demencia y depresión.
Hettema <i>et al.</i>	2006	Ácido glutámico y GABA.

Butterworth y *cols.* (1982), proponen que la encefalopatía causada por una ausencia severa de tiamina de mamíferos en el SNC es acompañada por cambios selectivos regionales en la función neurotransmisora. La deficiencia de tiamina inducida por la administración de un antagonista central de tiamina, piritiamina, causa lesiones y cambios acompañados en la función neurotransmisora que el estado de deficiencia induce por una privación crónica de la vitamina. Esta es una evidencia convincente para una lesión colinérgica muscarínica central en ratas tratadas con piritiamina y estudios farmacológicos muestran que esta lesión es parcialmente responsable del déficit neurológico resultante de este tratamiento. También existe buena evidencia para sugerir que la privación de tiamina afecta selectivamente a los sistemas neuronales aferentes y eferentes. Incluidos en estos está la pérdida de fibras serotoninérgicas y de la integridad funcional de las células gránulo glutamatérgicas. Además, anomalías de ambas terminaciones nerviosas y células gliales son

encontradas en los núcleos vestibulares laterales y se ha propuesto que la pérdida de células terminales Purkinje y agregado al decremento de GABA pontina deben reflejar estos cambios. La vulnerabilidad selectiva de las estructuras del cerebro a la ausencia de tiamina es reflejada a su vez en el rango total de tiamina en estas áreas y el decremento selectivo en la actividad de la enzima dependiente de tiamina pirofosfato; piruvato deshidrogenasa.

Gionta (2007), plantea que las vitaminas del complejo B, específicamente en relación con el estrés, contribuyen al funcionamiento de las glándulas suprarrenales, a la regulación del metabolismo de la glucosa, mantienen en marcha al sistema inmune y nervioso. El grupo B incluye a las vitaminas B1, B2, B3, B5 (ácido pantoténico), B6 y B12. La deficiencia del ácido pantoténico puede provocar depresión, pérdida de funciones nerviosas, dificultades para dormir y hormigueo en extremidades. En momentos de estrés, el ác. pantoténico ayuda a las glándulas suprarrenales amortiguando la producción de cortisol.

Entendiendo por estrés el resultado de un desequilibrio mental o emocional ligado también a factores físicos como la desnutrición, ejercicio excesivo, falta de sueño, entre otros factores dando como resultado altos niveles de la hormona cortisol, afectando al sistema inmunológico (provocando citotoxicidad o disminución en niveles de Inmuno globulinas tipo A o mucosales; IgA), Kelly (1999), encontró que algunas sustancias botánicas y nutricionales como ácido ascórbico, vitamina B1, B6, B5 (pantetina) y B12 (metilcobalamina, tirosina) permiten a las personas minimizar algunos de los efectos sistémicos del estrés.

Vécsei & Widerlöv (1990), explican que la cisteamina es formada a partir de la degradación de CoA y causa una disminución de somatostatina, prolactina y noradrenalina en el cerebro y tejidos periféricos. Pantetina es un componente natural que es metabolizado a cisteamina, y también disminuye los mismos compuestos pero con una eficacia menor aunque es mejor tolerada por los pacientes.

Tsai (2006), en su búsqueda por un antidepresivo con un mecanismo de acción más rápido que los comercialmente usados en la actualidad, reporta que la cisteamina y

sus derivados, entre ellos la vitamina B5 (pantetina) puede tener un efecto antidepresivo potencial. La cistamina es un producto natural de las células y el constituyente de la región terminal de la molécula de CoA que incrementa los niveles centrales del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que es el mismo efecto que ocurre con los antidepresivos sintéticos, con la ventaja de que con el consumo de la B5 no se ha reportado efectos adversos y es parte de un mecanismo natural de la célula.

Osada y cols. (2004), observan la relación entre la fatiga y la deficiencia de biotina en dos grupos de ratones con dieta libre de biotina por tres y siete semanas, respectivamente. En ambos grupos el nivel de biotina en músculo y cerebro no cambio en ningún momento, pero si hubo una diferencia significativa en el tiempo de nado cuando fueron sometidos a nado forzado (presentando una fátiga mayor en el grupo de siete semanas) y en síntomas dermatológicos, con una deficiencia evidente de biotina (27% y 72.3% respectivamente). Estos pueden ser contrarrestados con una sola inyección de biotina fácilmente. Los resultados sugieren que la depresión y/o fatiga es inducida en ratones mediante la deficiencia de biotina.

Davison (1971), describe a la taurina con una estructura muy parecida al ácido aminobutírico (GABA), presenta una distribución similar en cuanto a la localización de sus enzimas sintetizantes en las diferentes regiones del cerebro, además de ser abundante en las fracciones terminales de los nervios, por lo que se llegó a considerar como un neurotransmisor.

Perry y cols. (1975), reportan el análisis bioquímico de una familia con desórdenes psiquiátricos y neuronales, tales como depresión mental no asociada a antidepresivos, desórdenes del sueño y una marcada pérdida de peso, y encuentra una concentración de taurina muy baja en plasma, en el líquido cerebroespinal y en múltiples regiones del cerebro. Ya que la taurina es un conocido inhibidor de la transmisión sináptica, su deficiencia en el cerebro posiblemente fue la causa de este desorden.

Chepkova y cols. (2002), caracterizaron los efectos de la taurina sobre la transmisión sináptica corticostriatal. Teniendo como resultado que la inhibición rápida y reversible por la taurina fue acompañada por una despolarización y un aumento de conductancia de neuronas medias espinosas y era sensible a un antagonista  $\alpha$ - ácido aminobutírico (GABA) y un receptor antagonista de glicina (GlyR). La activación de GlyRs y el transportador específico de taurina por taurina evoca un realce duradero de transmisión corticostriatal.

Fux y cols. (1996), estudiaron la eficacia del inositol en pruebas controladas de pacientes con depresión y pánico, así como también en el trastorno obsesivo-compulsivo, concluyen que el inositol es eficaz en la depresión, el pánico, y el trastorno obsesivo-compulsivo, un espectro de desórdenes sensibles a inhibidores selectivos de nueva respuesta de serotonina.

Einat y cols. (1999), experimentaron en dos modelos de depresión, la prueba de nado forzado y la prueba de inmovilidad teniendo como resultado la disminución en la inmovilidad y el aumento de movimiento en el nado forzado. Concluyendo que el efecto del inositol en los modelos de animal de depresión apoya su importancia como un nuevo y posible tratamiento para el desorden, y permite la búsqueda de sus mecanismos de acción.

Levine y cols. (1995), probaron que administrar inositol (12 g/día) a pacientes depresivos puede ser el primer paso de la estrategia del precursor para un segundo mensajero más bien que un neurotransmisor en el trato de la depresión. Aunque el inositol tuvo un efecto significativamente antidepresivo en este estudio, la replicación es esencial.

Smith y cols. (1997), reportan la importancia de mantener los niveles adecuados de serotonina en pacientes con depresión mayor, observando que la disminución del triptofano, el aminoácido precursor de la serotonina, en la dieta provocaba una depresión temporal.

Thomson y cols. (1982), compararon el L-triptofano, amitriptilina, L-triptofano-amitriptilina (la combinación) y el placebo en el tratamiento de depresión. El análisis

por la Escala de Hamilton Depression y una posición global de depresión mostró que los 3 tratamientos activos eran más eficaces que el placebo. Considerablemente más pacientes fueron retirados como fracasos del tratamiento en el grupo de placebo comparado con los grupos de tratamiento activos. Los efectos secundarios hicieron necesario la retirada de más pacientes del grupo amitriptilina que de otros grupos activos de los tratamientos, pero esta diferencia no era significativa. El plasma amitriptilina y niveles de nortriptilina era similar, sin embargo en la diferencia no era significativo. El plasma amitriptilina y nortriptilina y perfiles bioquímicos no cambió considerablemente en ningún grupo, pero significó que el ritmo del corazón aumentara considerablemente en pacientes que reciben amitriptilina. No se presentó ningún cambio del plasma libre o la concentración total del triptófano con el tratamiento o sobre la remisión de síntomas.

Perry y cols. (2003), encontraron una reducción de las enzimas sintetizadoras de los neurotransmisores ácido glutámico descarboxilasa (GAD) y colin acetiltransferasa (CAT) en demencias de diferentes orígenes, incluyendo demencia senil (tipo Alzheimer). En depresiones (unipolares) se observa una disminución de la GAD.

Hettema y cols. (2006), reportan anomalías en el sistema neurotransmisor del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en sujetos con desórdenes de ansiedad y del humor, además resaltan que es la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) la que sintetiza a GABA a partir de glutamato, por lo que analizan el factor genético en genes de GAD llamados *GAD1* y *GAD2* encontrando que *GAD1* podría crear una susceptibilidad hacia desórdenes de ansiedad y depresiones mayores.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

⇒ Evaluación del efecto antidepresivo por el método de nado forzado en ratones C57BL/6J de los extractos etanólicos de *Hypericum perforatum*, *Passiflora alata-caerulea*, *Ligusticum porteri* y una fórmula alimentaria.

### Objetivos Particulares

- Elaboración de los extractos etanólicos de las plantas antes mencionadas, para su posterior evaluación.
- Elaboración de una fórmula alimentaria con un conjunto de componentes con antecedentes bibliográficos que pudieran ser efectivos en la disminución de este padecimiento.
- Comparación entre los tratamientos y el antidepresivo comercial.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **1.1. Selección y Manejo de Animales**

Se utilizaron ratones de la cepa C57BL/6J de 12-14 semanas de edad y un peso aproximado de 28 g, estos fueron obtenidos del Bioterio General de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Tuvieron acceso libre de comida y agua y fueron mantenidos en condiciones asépticas de laboratorio.

### **1.2. Identificación de las especies vegetales a trabajar**

Se confirmaron las especies *Passiflora alato-caerulea*, *Ligusticum porteri* e *Hipericum perforatum* en el Herbario "IZTA" de la FES Iztacala. Estas fueron colectadas: *Passiflora alato-coerulea* en el jardín botánico de la FES Iztacala, *Ligusticum porteri* fue colectado en el estado de Chihuahua, los cuales se encuentran los ejemplares en el Herbario "IZTA", mientras que *Hipericum perforatum* se compro en "CEDROSA, S.A. de C.V."

### **1.3. Preparación de los extractos y fórmula alimentaria:**

Se elaboraron extractos etanólicos de *Hipericum perforatum* (planta completa), *Ligusticum porteri* (rizoma) y *Passiflora alato-caerulea* (partes aéreas; flor, tallo y hojas), los cuales fueron administrados utilizando como vehículo al propilen glicol. Se hizo la fórmula alimentaria conteniendo la: Tiamina (B1), Ácido pantoténico (B5), Biotina (B8), taurina, inositol, triptófano, y ácido glutámico. Se les administró a los ratones vía oral por medio de una jeringa y una pequeña cánula, en la concentración, en el caso de los extractos etanólicos, de 300 mg/kg; en el caso de la Imipramina de 15 mg/kg (Basso *et al.*, 2009); en la fórmula alimentaria se usaron concentraciones variables conforme al componente en cuestión, siendo: 1.2 mg de Tiamina, 30 µg de Biotina (Patiño, 2006), 10 mg de Ácido pantoténico (Cervera *et al.*, 2000), 120 mg de taurina (Laidlaw *et al.*, 1988), 900 mg de Inositol, 780 mg de Triptofano (Scheider, 1987) y 12 mg de Ácido glutámico (Zimmerman *et al.*, 1947) es

decir, conforme a las dosis diarias recomendadas para un sujeto promedio de 70 kg y extrapoladas a nuestro modelo experimental de ratón.

#### **1.4. Grupos de animales**

Los animales se dividieron en 6 grupos de forma azarosa, cada grupo compuesto por 5 ratones de la cepa C57BL/6J (knockout del receptor de serotonina o 5-HT; Van Bogert *et al.*, 2005). Del Grupo I al VII fueron tratados por un periodo de 7 días por vía oral, el séptimo día se tomó el periodo de inmovilidad tras transcurrir 90 minutos de la última toma conforme a la técnica descrita en la sección de Nado Forzado. Los grupos se diferenciaron como sigue:

**Grupo I** (Grupo Control) Propilén glicol (0.3 ml)

**Grupo II** Imipramina 15 mg/kg

**Grupo III** Extracto de *Hipericum perforatum* 300 mg/kg

**Grupo IV** Extracto de *Passiflora alata-caerulea* 300 mg/kg

**Grupo V** Extracto de *Ligusticum porteri* 300 mg/kg

**Grupo VI** Fórmula alimentaria: 0.3 ml de la formulación antes mencionada.

**Grupo VII** Sin tratamiento: Se realizó únicamente el nado forzado, pues fue utilizado como control de la misma técnica.

#### **1.5. Nado Forzado**

La prueba de nado forzado fue propuesto por Porsolt y cols., (1977, 1978) como un modelo de desamparo para probar la actividad antidepresante y ha sido utilizado en diversos estudios que buscan esta finalidad (Basso *et al.*, 2009; Nahas *et al.*, 2009). El procedimiento es esencialmente el mismo descrito por Kulkarni & Mehta (1985). Los ratones serán forzados a nadar individualmente en un recipiente de plástico no transparente (25x12 cm<sup>3</sup>) conteniendo agua estéril hasta una altura de 15 cm y mantenida a 25°C ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) de temperatura. El tiempo total de la prueba fue de 6 min en total, después de los primeros 2 min de actividad vigorosa, el animal debe asumir una postura inmóvil típica, a partir de los siguientes 4 minutos restantes de la prueba

fue tomado el tiempo (segundos) de inmovilidad. Un animal es considerado 'inmóvil' cuando se mantiene flotando en el agua sin patear haciendo los mínimos movimientos necesarios para mantener su cabeza fuera del agua. Al final de cada sesión, los animales fueron retirados del agua, secados con una toalla y colocados de vuelta en su respectiva jaula. Los periodos de inmovilidad de cada ratón fueron registrados y estudiados después de la administración de los tratamientos durante 7 días, según los grupos señalados anteriormente (1.4), cada animal fue evaluado una sola vez (Dhingra & Sharma, 2006).

### **1.6. Análisis de resultados**

Se graficó el tiempo promedio de inmovilidad de cada ratón por grupos (gráfica 2-6).

Se calculó el promedio total de cada grupo considerando los 5 ratones. El grupo control de nado forzado sin tratamiento fue restado a todos los grupos para posteriormente ser graficado (gráfica 1).

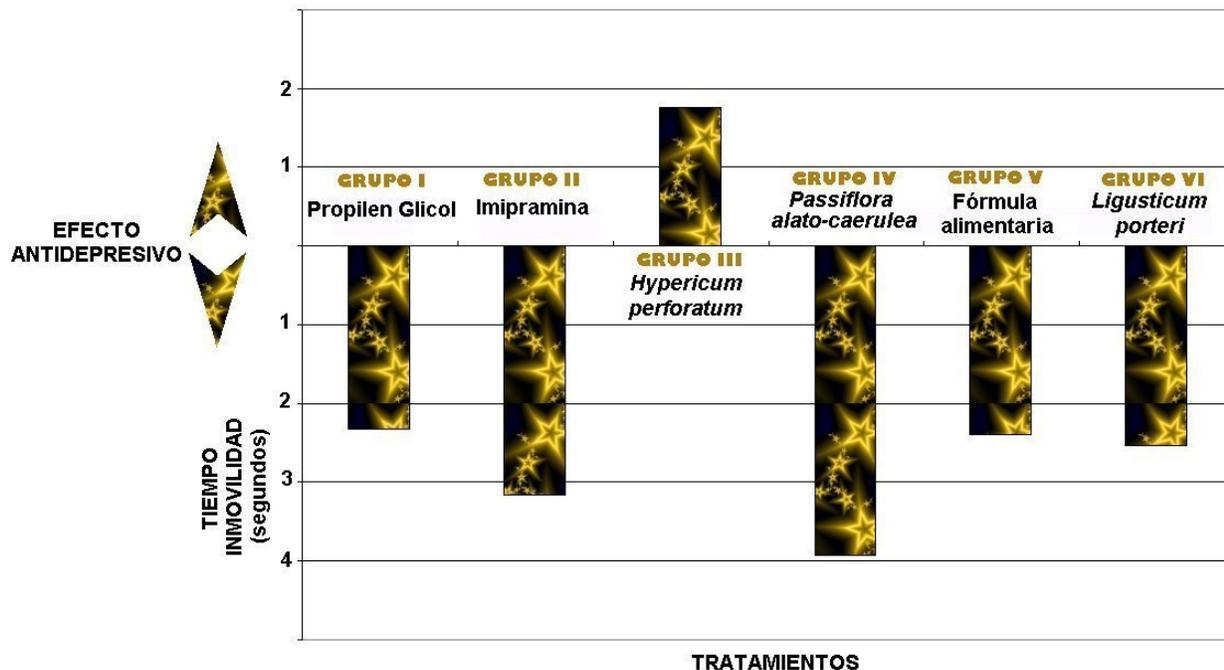
Los promedios graficados de cada uno de los grupos fueron sometidos a un análisis unifactorial de Anova con una significancia del 90 y 95% (Microsoft Excel, 2003).

## RESULTADOS

Las especies utilizadas en este estudio fueron determinadas en el Herbario "IZTA" con los números de registro como sigue:

<b>Familia</b>	<b>Especie</b>	<b>Número de Registro</b>
Umbellifera	<i>Ligusticum porteri</i>	42649 IZTA
Passifloraceae	<i>Passiflora alato-coerulea</i> <i>Lindl</i>	42153 IZTA
Hypericaceae	<i>Hipericum perforatum</i>	H235

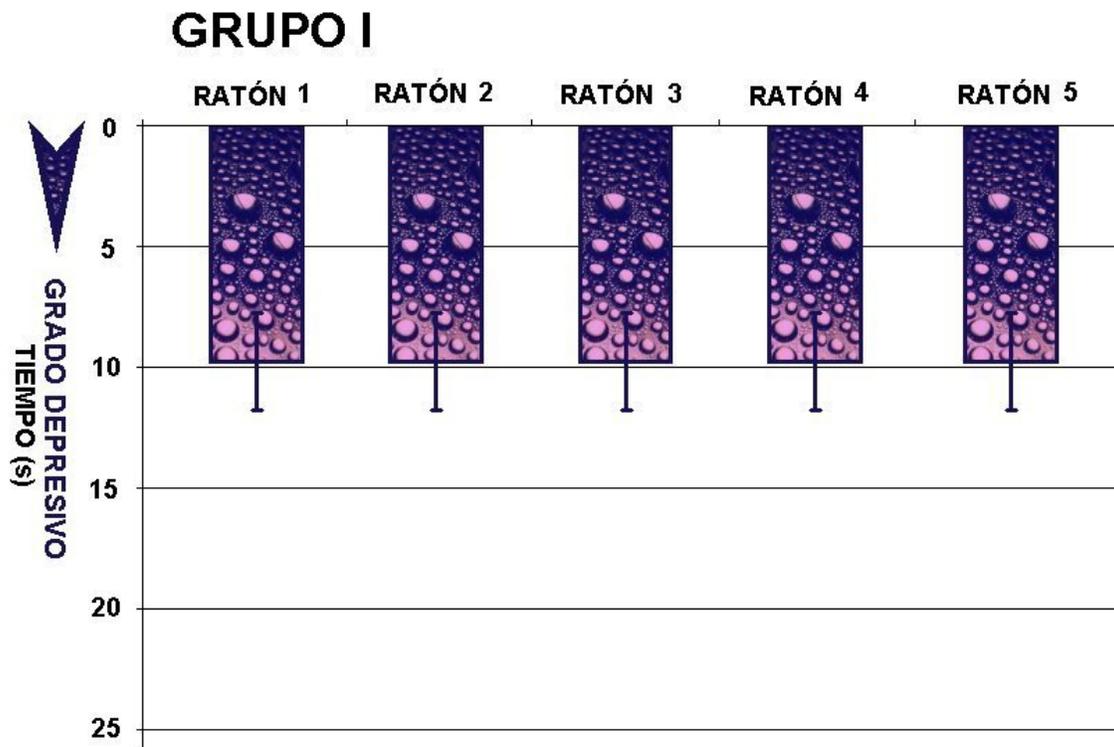
Todas las gráficas se han escalado a un mismo valor para evitar confusiones y mejorar la percepción de nuestros resultados, en los que se muestran que a mayor tiempo de inmovilidad aumenta el grado depresivo y por lo tanto, menos efecto antidepresivo del tratamiento; a continuación se presentan los tiempos de inmovilidad de cada grupo.



**Gráfica 1. Tiempo promedio de inmovilidad en los grupos de tratamiento.**

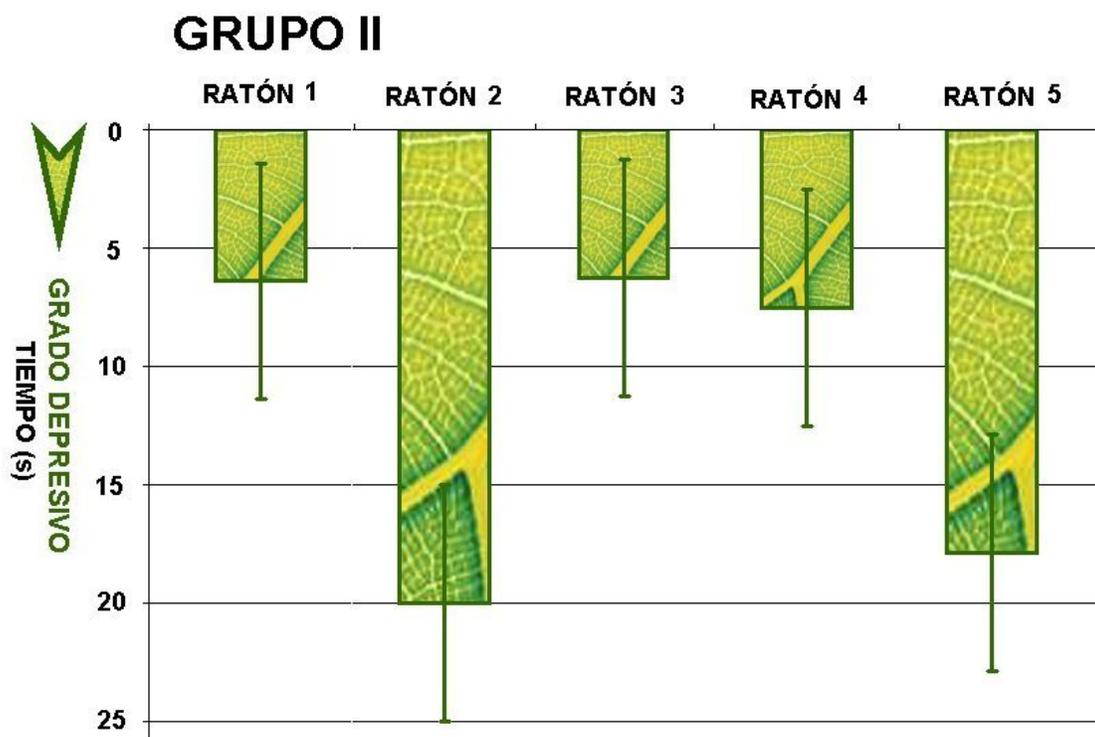
El promedio de los datos obtenidos en nado forzado (Grupo VII) se han restado a todos los tratamientos, pues se consideró un control que todos los tratamientos tuvieron y que no debía afectar la interpretación de los tratamientos.

Podemos observar que el grupo III tratado con *Hypericum perforatum* tuvo un mayor efecto antidepresivo en los sujetos experimentales, contrarrestando al bajo efecto de la *Passiflora alato-caerulea*. El grupo III también supera el efecto del antidepresivo comercial; Imipramina. Además se observa que el vehículo usado en los tratamientos (propilén glicol) presentó también efectos antidepresivos similares a la fórmula alimentaria y al tratamiento con *Ligusticum porteri*. La gráfica nos hace suponer que solo el grupo III no se vio influenciado en su efecto antidepresivo, mientras que no podemos asegurar que esto haya pasado en los demás grupos.



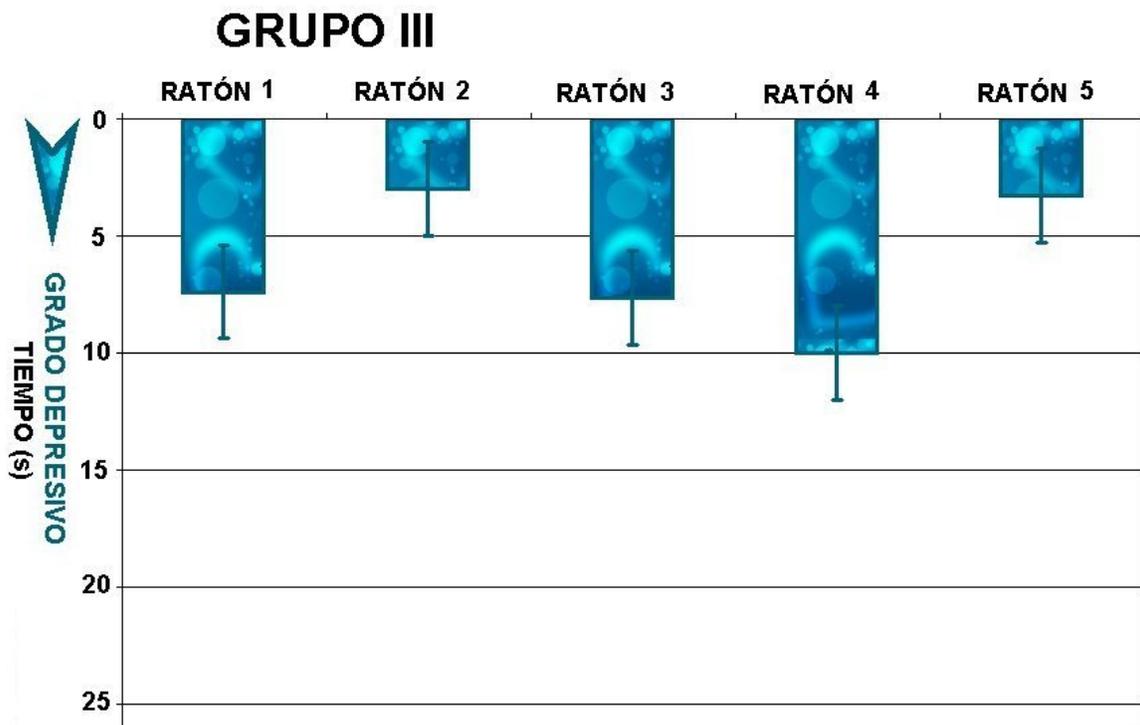
**Gráfica 2. Tiempo de inmovilidad de los ratones del Grupo I tratado con Propilén Glicol.**

En la gráfica anterior se observan las repeticiones del Grupo I. Los valores fueron estandarizados, tomándose la media del grupo como valor único para evitar el exceso de variación, que pudiera afectar la interpretación de los grupos experimentales de interés, ya que el Propilén Glicol fue el vehículo para todos los tratamientos. El valor más alto reportado fue alrededor de los 10 segundos de inmovilidad al nado forzado.



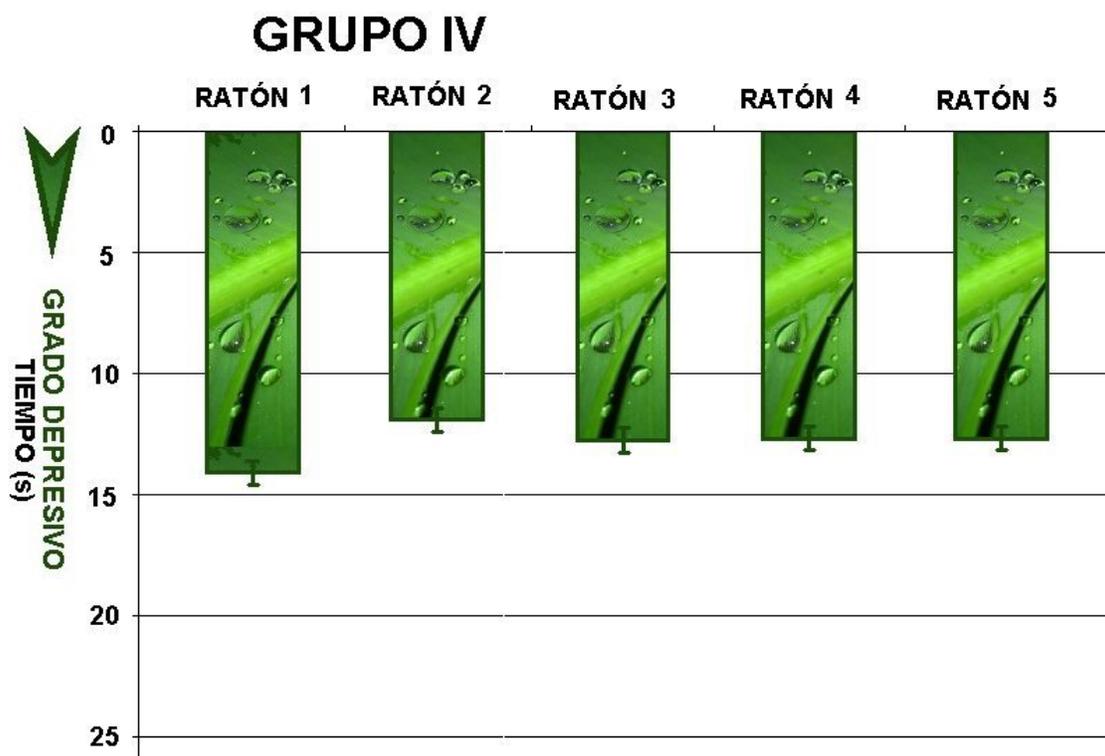
**Gráfica 3. Tiempo de inmovilidad de los ratones del Grupo II tratado con Imipramina.**

La Imipramina es un fármaco usado comúnmente como antidepresivo. Observamos que entre los sujetos experimentales del grupo hubo mucha variación en su efecto antidepresivo y por lo mismo la variación estándar es muy alta. Al ser este fármaco comercial, no esperábamos ver tanta variación en un grupo experimental de ratones estandarizado como con el que se trabajó. El valor más alto (menos efecto antidepresivo) reportado fue alrededor de los 20 segundos de inmovilidad al nado forzado, mientras que el menor fue de alrededor de 5 segundos (mayor efecto antidepresivo).



**Gráfica 4. Tiempo de inmovilidad de los ratones del Grupo III tratado con *Hipericum perforatum*.**

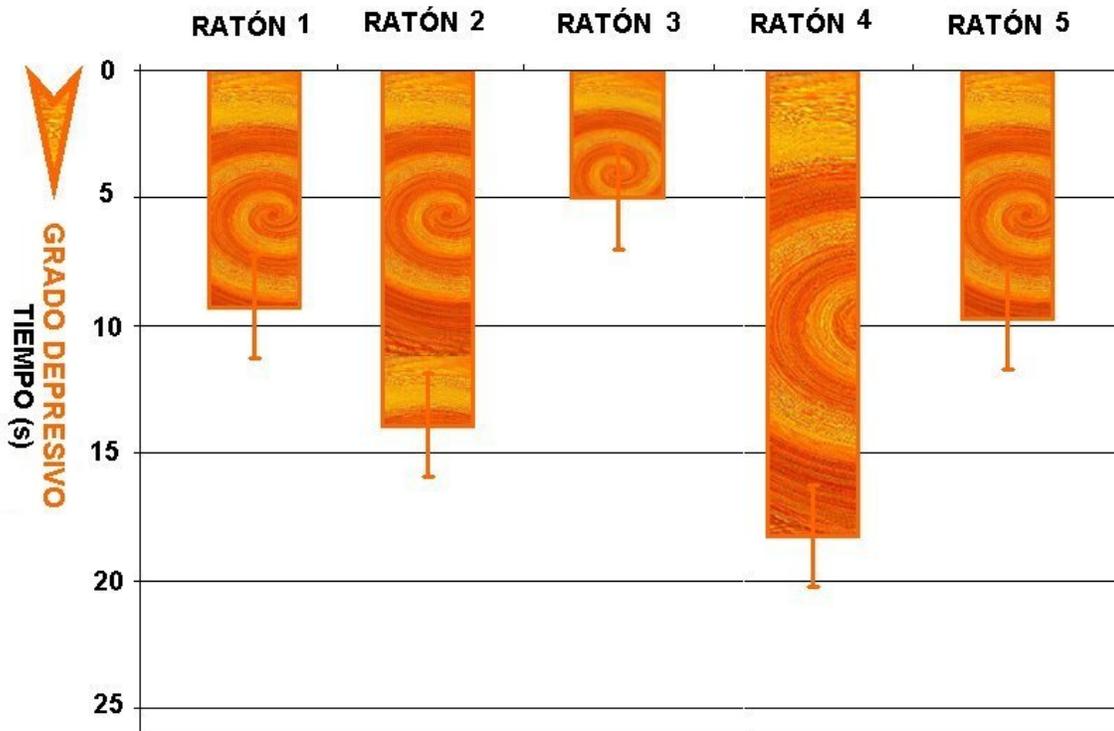
Esta gráfica nos muestra el menor tiempo de inmovilidad reportado en todos los tratamientos, por lo tanto, podría interpretarse como que *Hipericum perforatum* ha tenido el mayor efecto deseado. El valor más alto reportado fue alrededor de los 10 segundos (menor efecto antidepresivo) de inmovilidad al nado forzado, mientras que el menor fue de alrededor de 3 segundos (mayor efecto antidepresivo).



**Gráfica 5. Tiempo de inmovilidad de los ratones del Grupo IV tratados con *Passiflora alato-caerulea*.**

Se observa un efecto uniforme en el grupo tratado con *Passiflora alato-caerulea*, y sin embargo ha presentado, al ser promediado, el menor efecto antidepresivo en todos los tratamientos. El valor más alto reportado fue alrededor de los 14 segundos (menor efecto antidepresivo) de inmovilidad al nado forzado, mientras que el menor fue de alrededor de 12 segundos (mayor efecto antidepresivo).

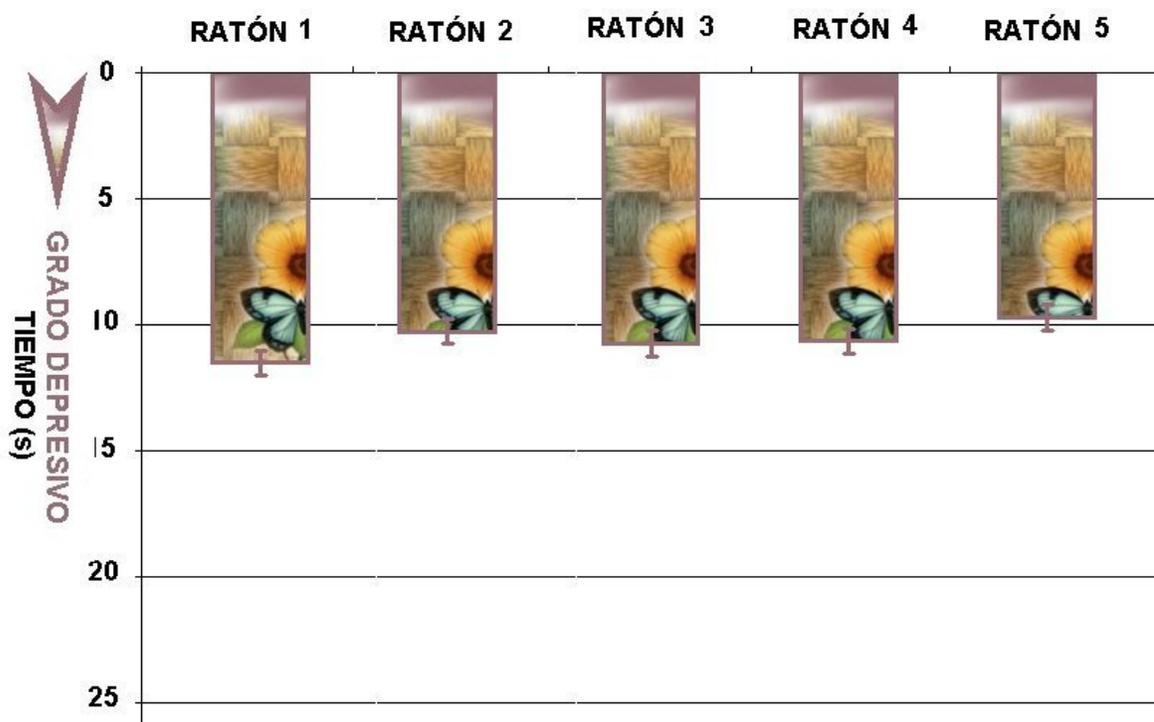
## GRUPO V



**Gráfica 6. Tiempo de inmovilidad de los ratones del Grupo V tratados con la fórmula alimentaria.**

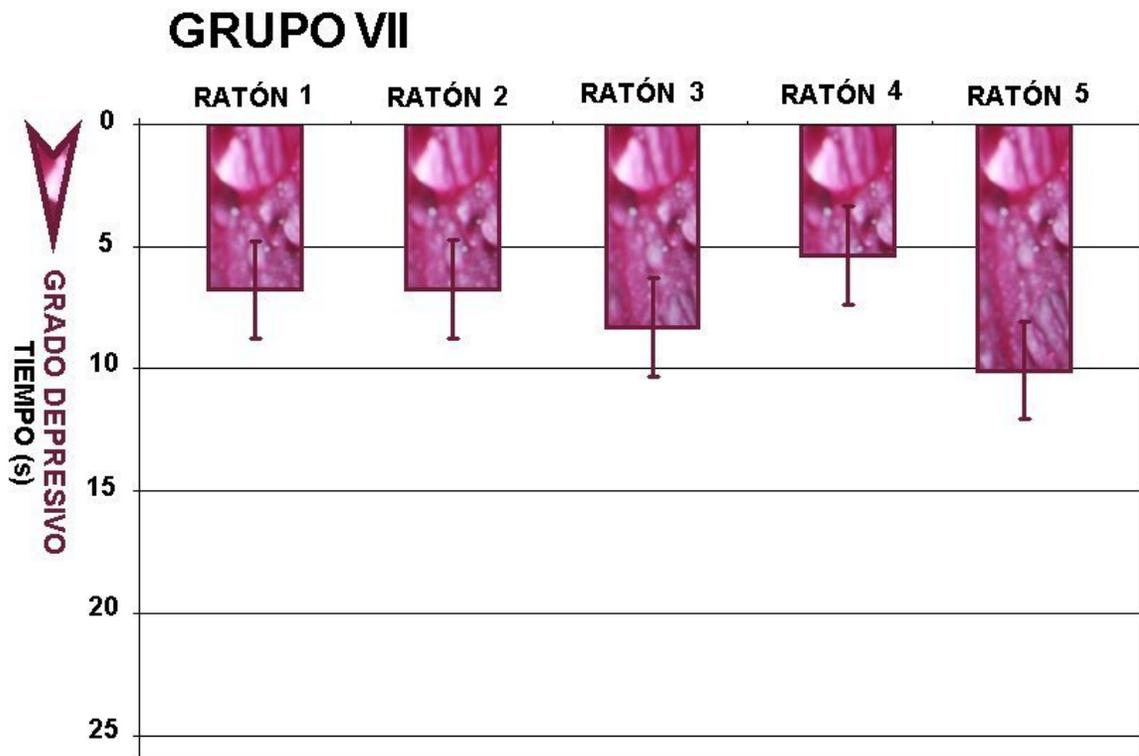
Observamos una variabilidad bastante notoria en el grupo tratado con la fórmula alimentaria. El valor más alto reportado fue alrededor de los 18 segundos (menor efecto antidepresivo) de inmovilidad al nado forzado, mientras que el menor fue de alrededor de 5 segundos (mayor efecto antidepresivo).

## GRUPO VI



**Gráfica 7. Tiempo de inmovilidad de los ratones del Grupo VI tratados con *Ligusticum porteri*.**

Se observa un efecto uniforme en el grupo tratado con *Ligusticum porteri*. El valor más alto reportado fue alrededor de los 12 segundos (menor efecto antidepresivo) de inmovilidad al nado forzado, mientras que el menor fue de alrededor de 10 segundos (mayor efecto antidepresivo).



**Gráfica 8. Tiempo de inmovilidad de los ratones del grupo VII, a los cuales sólo se les sometió a nado forzado.**

Se muestra que el nado forzado presenta un efecto antidepresivo considerable, sin embargo, y ya que este estudio busca mostrar el efecto antidepresivo de los diferentes grupos tratados esta gráfica se ha promediado y restado a todos los datos mostrados en la Gráfica 1, donde se observa con mayor claridad la comparación entre todos los grupos.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Aunque se observó una diferencia en el efecto antidepresivo en la Gráfica 1 entre la Imipramina y el *Hypericum perforatum* el análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre los tratamientos. Esta falta de diferencia estadística apoya una reducción similar de la sintomatología depresiva descrita por Vorbach y cols., 1997, donde además se demuestra una evidente diferencia en cuanto a los efectos adversos de la Imipramina hacia el paciente, denotando una superioridad en los antidepresivos herbales, y comprobando a su vez, que *H. perforatum* tiene componentes antidepresivos y ansiolíticos con beneficios en padecimientos depresivos típicos y atípicos (Mannel *et al.*, 2010), de ansiedad y enfermedades psiquiátricas (Caccia & Gobbi, 2009). Por otro lado, nosotros atribuimos el efecto favorable observado en el estudio con el extracto etánolico de *H. perforatum* a la acción combinada de los múltiples mecanismos de acción que han sido descritos, donde destacan la inhibición de la MAO, catecol O-metiltransferasa, la recaptación de serotonina, y la afinidad significativa de hipericina por los receptores sigma (Bennett *et al.*, 1998). Se ha reportado que es la actividad combinada de hiperforina, hipericina y los compuestos flavonoides en el extracto la responsable de su acción antidepresiva (Tortoriello *et al.*, 2003).

*Passiflora alato-caerulea* produce el menor efecto antidepresivo según lo comprobado en este estudio (Gráfica 1) comparado con los tratamientos evaluados, sin embargo, esto no significa que carezca de él. Podemos afirmar que el extracto etanólico de *P. alato-caerulea* tiene efectos antidepresivos similares a los demás tratamientos evaluados en este estudio, asemejándose mayormente al efecto de Imipramina, un antidepresivo tricíclico comercial, gracias a nuestro análisis estadístico. Esto a pesar de ser usada generalmente para padecimientos de la ansiedad. *Passiflora alato-caerulea* ayuda a la sintomatología de estos gracias a su efecto sedante y ansiolítico (Wheatley, 2005; Akhondzabeth *et al.*, 2001; Dhawan *et al.*, 2001 y 2003), presumiblemente logrado a la presencia de dos principios activos en Pasiflora; harmina y harmol con acción inhibidora de la MAO, logrando un efecto estimulante (Bartman *et al.*, 2008), pero, además, se sabe que existe un componente en su fracción alcaloide (generalmente estimulante), (Soulimani *et al.*,

1997) llamado Maltol, que tiene un efecto sedante (Bartman *et al.*, 2008; ESCOP, 1992). Creemos que el efecto menguado como antidepresivo es debido a una posible existencia de una acción antagonista entre estos componentes (harmina y harmol contra maltol), sin embargo y gracias al estudio llevado a cabo por Frye & Haustein en 2007, donde afirma que todas las especies de *Pasiflora* contienen estos componentes, *P. caerulea* presenta una mayor cantidad de harmol lo que potencia su efecto llevándolo a ser similar al de la imipramina. Comprobamos que las partes aéreas en extractos alcohólicos de esta planta contienen los principios activos responsables de su acción (Dhawan *et al.*, 2001). El efecto hipnótico-sedativo puede estar mediado por el complejo receptor benzodiazepínico/GABA<sub>A</sub> relacionado con la depresión, dicho efecto provocado por la presencia de los flavonoides y saponinas de *P. alato-caerulea* (Provinsi, 2007). El tratamiento con *P. alato-caerulea* es un tratamiento menos tóxico, más barato y con un efecto similarmente eficaz al Diazepam (Hernández *et al.*, 2002, Grundmann *et al.*, 2008) y como se comprobó en este estudio, a la Imipramina. Sin embargo, el efecto se puede haber menguado debido a que *P. alato-coerulea* tiene una menor cantidad de flavonoides a comparación con su compañera de familia *P. edulis* (Barbosa *et al.*, 2007), así como también una posible falta o disminución de absorción de las sustancias activas de la planta, así como también quizá por la época de colecta (Provinsi, 2007).

*Ligusticum porteri* es una planta nativa de Chihuahua, comúnmente usada en el norte del país para padecimientos respiratorios, sin embargo se ha reportado la presencia de compuestos activos como z-ligustido y butilidenftalido de los cuales se han reportados efectos inhibitorios de la noradrenalina (Wun-Chang *et al.*, 1994) y están relacionados con los receptores GABA (Matsumoto *et al.*, 1998), estos efectos pueden ser relacionados con lo visto en el estudio (Gráfica 1) donde se presenta una actividad antidepresiva similar observada en todos los tratamientos, más cercana al tratamiento con propilén glicol y la fórmula alimentaria. Anteriormente, en una especie de *Ligusticum chuanxiong* se reportaba una mejoría en tratamientos contra el insomnio demostrando la afinidad a receptores GABA y 5HT<sub>1a</sub> en sistema nervioso (Wing, 2001). Apoyando a nuestros estudios se reporta que los componentes principales de *Ligusticum porteri* han sido utilizados para tratamientos con desórdenes de neurotransmisión (De Saizieu *et al.*, 2010).

Nuestra fórmula alimentaria que contiene los componentes como la tiamina (B1), ácido pantoténico (B5), biotina (B8), taurina, inositol, triptófano y ácido glutámico presentó un efecto antidepresivo mayor a la imipramina y similar a lo reportado para *L. porteri* (gráfica 1), este resultado era lo esperado pues sabemos que la tiamina afecta selectivamente a la función neurotransmisora y a los sistemas neuronales aferentes y eferentes, incluyendo la pérdida de fibras serotoninérgicas causando diferentes patologías neurológicas (Butterworth, 1982).

El ácido pantoténico y más comúnmente su derivado, pantetina, la cual es naturalmente metabolizada a cisteamina puede tener efectos antidepresivos (Vécsei & Widerlöv, 1990) ya que es el constituyente de la región terminal de la molécula de CoA la cual es la responsable de incrementar los niveles centrales del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que es el mismo efecto que ocurre con los antidepresivos de síntesis (Tsai, 2006).

La deficiencia de biotina ha sido ligada a un estado de fatiga y/o depresión en animales experimentales, aunque aun no se conoce su mecanismo de acción se ha visto que la administración de biotina mejora significativamente estas condiciones (Osada *et al.*, 2004).

La inhibición de la taurina reporta una despolarización y un aumento de conductancia de neuronas medias espinosas sensible a un antagonista gamma-ácido aminobutírico (GABA) y un receptor antagonista de glicina (GlyR), causando la activación de GlyRs, esto sumado a el transportador específico de taurina por taurina provoca una elevación de transmisión corticostriatal (Chepkova *et al.*, 2002).

El inositol ha sido manejado en diversos tratamientos clínicos contra padecimientos depresivos y de pánico con gran éxito (Fux *et al.*, 1996) se cree que su efecto antidepresivo está ligado a un precursor para segundo mensajero más que a un neurotransmisor (Levine *et al.*, 1995) lo que apoya su importancia como un nuevo y posible tratamiento del padecimiento, además de la búsqueda de su mecanismo de acción (Einat *et al.*, 1999).

Es conocido que el triptófano es el aminoácido precursor del neurotransmisor serotonina y se ha visto en pacientes con depresión mayor una mejoría en su sintomatología (Smith *et al.*, 1997).

Se han reportado que la reducción de enzimas sintetizadoras de neurotransmisores como son ácido glutámico decarboxilasa (GAD) y colin acetiltransferasa (CAT) están presentes en depresiones unipolares o demencia (Perry *et al.*, 2003), estos son esenciales en el sistema de neurotransmisión del GABA (Hettema *et al.*, 2006) anormalidades en este sistema provocan desórdenes de ansiedad y del humor, sin embargo, y aunque se sabe que el ácido glutámico interviene en la sinapsis normalmente no se encontraron antecedentes de que este o algún derivado presentara un potencial efecto antidepresivo por lo que se sugiere una investigación centrada en este aspecto.

En la Figura 2 observamos las diversas estructuras químicas a las que se les ha atribuido los posibles efectos antidepresivos observados en este estudio, estos fitoconstituyentes han sido previamente descritos por diversos autores y solo algunos han sido aislados para probar su efecto y mecanismo de acción, sin embargo, su posible interacción con un efecto antidepresivo ha sido generalizado.

La imipramina (Figura 2, a) tiene una estructura tricíclica, y es una amina terciaria que tiene mayor efecto proporcionalmente sobre el aumento de serotonina (5-HT) que sobre noradrenalina, produciendo mayor sedación, efectos anticolinérgicos e hipotensión (Cole, 2003).

Podemos observar diferentes familias en estos principios activos, desde naftodiantronas, derivados del floroglucinol, alcaloides, alquifitálicas y ftálicas.

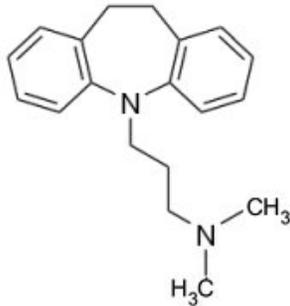
La Hipericina (Figura 2, b) es una naftodiantrona (Hänsel, 1993), un derivado de compuestos llamados antraquinonas, se sabe que puede inhibir la acción de la enzima dopamina  $\beta$ -hidroxilasa elevando los niveles de dopamina. Aunque, con ello posiblemente se de una disminución de la concentración de adrenalina y noradrenalina (Kubin *et al.*, 2005). Mientras que la Hiperforina (Figura 2, b) es un derivado de acilfloroglucinol, estas estructuras son algo inestables (Maisenbacher & Kovar, 1992), pero han sido encontradas en soluciones hidroetanólicas con un efecto inhibitorio de la MAO (Sparenberg *et al.*, 1993).

La Harmina y el Harmol (Figura 2, c) son dos alcaloides verdaderos por lo tanto son nitrogenados (derivados de aminoácidos), son básicos y poseen acción fisiológica intensa en los animales a bajas dosis con efectos psicoactivos por lo que son muy utilizados en medicina para tratar problemas de la mente y calmar el dolor (Robinson, 1981).

La Ligustílica y su variable 3-butilidenoftálica (figura 2, d) pertenecen a la familia ftálica, un grupo relativamente pequeño de acetogeninas usadas en medicina tradicional en diferentes partes del mundo, la variedad de propiedades farmacológicas asociadas a estas ha estimulado el interés por la síntesis de análogos de ftálicas (Ríos & Delgado, 1999). Las ftálicas han sido utilizadas con efectos relajantes para padecimientos del sueño (Matsumoto *et al.*, 1998).

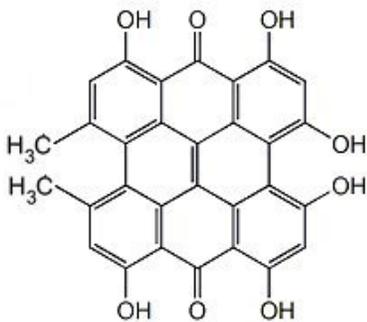
Figura 2. Comparación química de los antidepresivos tricíclicos vs fitoconstituyentes de *Hypericum perforatum*, *Passiflora alato-caerulea* y *Ligusticum porteri*

a. Antidepresivo Tricíclico Comercial Comparado (Spollen, 2004)

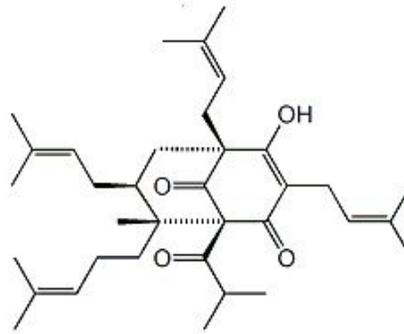


**Imipramina**

b. *Hypericum perforatum* (Kheyrodin, 2009)

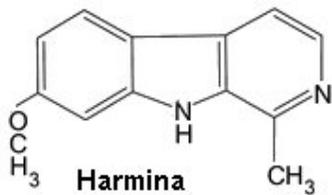


**Hipericina**

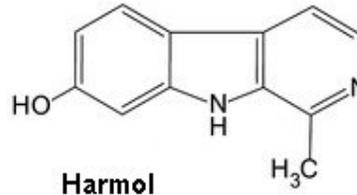


**Hiperforina**  
(Derivado acilfloroglucinol)

c. *Passiflora alato-caerulea* (Zetler et al., 1974; Yu et al., 2002)

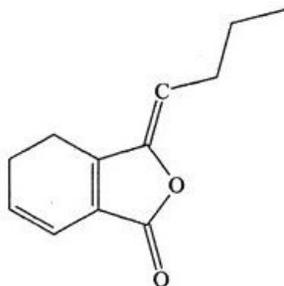


**Harmina**

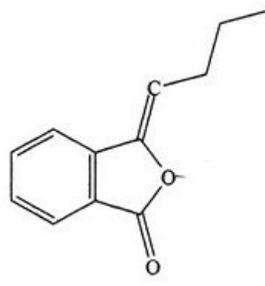


**Harmol**

d. *Ligusticum porteri* (De Saizue et al., 2010)



**Ligustilida**



**3-Butilidineftálida**

## CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en este estudio parecen tener una diferencia significativa a simple vista pero al realizar el análisis estadístico de ANOVA de un solo factor nos demuestra que no existe una diferencia significativa en un nivel de significancia de 95% y 90% entre los tratamientos, por lo que concluimos que todos tuvieron efectos antidepresivos parecidos.

Este estudio nos permite concluir, por lo tanto que:

*Hipericum perforatum* tiene un efecto antidepresivo mayor que la imipramina y los demás tratamientos, aunque este no es significativo, por lo que puede ser útil para padecimientos depresivos y de ansiedad.

*Passiflora alata-caerulea* presenta un menor efecto antidepresivo comparado con *H. perforatum*, pero se acerca a la imipramina y gracias a su acción ansiolítica puede ser usado para estos padecimientos.

*Ligusticum porteri* tuvo un mayor efecto antidepresivo que imipramina, por lo que se podría usar para la depresión y ansiedad leve.

La fórmula alimentaria tuvo un mayor efecto antidepresivo que la imipramina, muy similar a *Ligusticum*. Pero siendo la fórmula un método de productos de síntesis, representa más costos que el uso del extracto etanólico de *L. porteri*.

Los extractos etanólicos de las plantas evaluadas en esta investigación contienen los fitoconstituyentes con efectos antidepresivos, aunque los resultados no presentaron una diferencia significativa con respecto a la imipramina.

## SUGERENCIAS

Realizar más estudios sobre: *L. porteri*, *P. alato-caerulea* y el ácido glutámico, así como estudios más profundos sobre sus mecanismos de acción.

Realizar cultivos de *L. porteri* para su conservación

Se requieren más estudios que expliquen un posible antagonismo de harmina y harmol con el maltol.

Realizar más estudios acerca de *Passiflora edulis* con respecto al tratamiento de la depresión, debido a su mayor concentración de flavonoides y saponinas que *P. alato-coerulea*.

Realizar estudios en las diferentes épocas del año y comparar cada uno de los órganos de las plantas para ver su diferencia significativa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Álamo, C., López-Muñoz, F. y Cuenca, E. 1998. Contribución de los antidepresivos y reguladores del humor al conocimiento de las bases neurobiológicas de los trastornos afectivos. Revista electrónica de psiquiatría. Madrid. 2: 3, Disponible en red:  
[http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol2num3/art\\_7.htm](http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol2num3/art_7.htm)
- Alonso, J. 2004. *Tratado de fitofármacos y nutracéuticos*. Editorial Corpus. Argentina. Pags. 612-618, 858-862, 1034-1036.
- Appelt, G.D. 1985. Pharmacological aspects of selected herbs employed in Hispanic Fol. Medicine in the San Luis Valley of Colorado, USA. *Ligusticum porteri* (osha) and *Matricaria chamomilla* (manzanilla). J. Ethnopharmacol. 13 (1): 51-5.
- Barbosa, P.R., Valvassori, S.S., Bordignon, C.L.Jr., Kappel, V.D., Martins, M.R., Gavioli, C.E., Quevedo, J. & Reginatto, H.F. 2007. The Aqueous Extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* Reduce Anxiety-Related Behaviors Without Affecting Memory Process in Rats. J. Med Food 11 (2): 282–288.
- Bartman, S., Glickman-Simon, R., Harkness, R. & Kroll, J.D. 2008. *Pasiflora*. Consejo Editorial de Medicina Complementaria y Alternativa EBCO Publishing. Diponible en red:  
<http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=0d429707-b7e1-4147-9947-abca6797a602&chunkiid=125524#ref5>
- Baruch, Y. 2009. Hypericum extract for treatment of depression: what's new?. Harefuah. 148 (3): 193-5, 210, 209.
- Basso, A.M., Bratcher, N.A., Harris, R.R., Jarvis, M.F., Decaer, M.W. & Rueter, L.E. 2009. Behavioral profile of P2X<sub>7</sub> receptor knockout mice in animal models of depression and anxiety: Relevance for neuropsychiatric disorders. Behavioral Brain Research, 198: 83-90
- Bennett, D.A.JR., Phun, L., Polk, J.F., Voglino, S.A., Zlotnik, V. & Raffa, R.B. 1998. Neuropharmacology of Saint John's wort (*Hipericum*). Ann. Pharmacother. 32 (11): 1201-8.

- Borrelli, F. & Izzo, A.A. 2009. Herb-drug interactions with St. John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations, *AAPS. J.* 11 (4): 710-27.
- Butterworth, R.F. 1982. Neurotransmitter function in thiamine-deficiency encephalopathy. *Neurochemistry International*; 4 (6): 449-464
- Cassia, S. & Gobbi, M. 2009. St. John's wort components and the brain: uptake, concentrations reached and the mechanisms underlying pharmacological effects. *Curr. Drug. Metab.* 10 (9): 1055-65.
- Cervera, R., Clapes, J. y Rigolfas, R. 2000. Alimentación y Dietoterapia nutrición aplicada en la salud y la enfermedad. McGraw-Hill Interamericana. 3era Edición. México. Pp 56-57.
- Chatterjee, S.S., Nöldner, M., Koch, E., & Erdelmeier, C. 1998. Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry.* 1: 7-15.
- Chepkova, A.N., Doreulee, N., Yanovsky, Y., Mukhopadhyay, D., Haas, H.L. & Sergeeva, O.A. 2002. Long-lasting enhancement of corticostriatal neurotransmission by taurine. *Eur J Neurosci.* 16 (8): 1523-30.
- Cole, R.S. 2003. Tricyclic Antidepressants: An Overview for EMS. EMS village. Disponible en red: <http://www.emsvillage.com/articles/article-print.cfm?id=2099>
- Cronquist, A., Holmgren, N.H. & Holmgren, P.K. 1997. *Intermountain Flora: Vascular plants of the Intermountain West USA*, Vol. 3 part A. New York Botanical Garden, New York. 446 pp.
- Davison, A.N. & Kacmarek, L.K. 1971. Taurine—a Possible Neurotransmitter? *Nature* 234: 107–108.
- De Saizieu, A.B., Grensach-Wyhlen, R.G. & Eimeldingen, G.S. 2010. Organic compounds for treatment of disorders connected to impaired neurotransmission. Patent Application Publication. U.S. 2010/ 0184852 A1:4-5.
- Déciga-Campos, M., Rivero-Cruz, I., Arriaga-Alba, M., Castañeda-Corral, G., Angeles-López, G.E. Navarrete, A. & Mata, R. 2007. Acute toxicity and mutagenic activity of Mexican plants used in traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.* 110 (2): 334-42.

- Dhawan, K., Kumar, S. & Sharma, A. 2003. Evaluation of Central Nervous System Effects of *Passiflora incarnata* in Experimental Animals. *Pharmaceutical Biology*. 41 (2): 87-91.
- Dhawan, K., Kumar, S. & Sharma, A. 2001. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia*, 72 (8): 922-926
- Dhawan, K., Kumar, S. & Sharma, A. 2001. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *Journal of Ethnopharmacology*, 78 (2-3): 165-170
- Dhingra, D. & Sharma, A. 2006. Antidepressant-like activity of *Glycyrrhiza glabra* L. in mouse models of immobility test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30: 449-454.
- Díaz, M.M. y Carrasco, P.J.L. 1997. Tratamiento de los Antidepresivos. *Tratamientos Biológicos de los Trastornos del Humor Psicofármacos*. Masson, S.A. Barcelona. Pp 84
- EBSCO. 1992. Proporsal for European Monographs . Vol 2. ESCOP. Secretariat Brevijdingslaan, the Neatherlands.
- EBSCO CAM Medical Review Board. 2003. *Hierbas y Suplementos; Inositol*. Disponible en red:  
<http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=0d429707-b7e1-4147-9947-abca6797a602&chunkiid=125035>
- Einat, H., Karbovski, H., Korik J., Tsalah, D. & Belmaker, R.H.1999. Inositol reduces depressive-like behaviors in two different animal models of depression. *Psychopharmacology* 144: 158–162.
- Fenner, R. 2006. Avaliação do efeito hipnótico/sedativo e ansiolítico de um extrato seco nebulizado de *Passiflora alata* Curtis (*Passifloraceae*). 105f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Freeman, M.P., Fava, M., Lake, J., Trivedi, M.H., Wisner, K.L. & Mischoulon, D. 2010. Complementary and alternative medicine in major depressive disorder: the American Psychiatric Association Task Force report. *J. Clin. Psychiatry*. 71 (6): 669-81.
- Frye, A. & Haustein, C. 2007. Extraction, Identification, and Quantification of Harmala Alkaloids in Three Species of *Passiflora*. *American Journal of Undergraduate Research*. 6 (3): 19-26

- Fux, M., Levine, J., Aviv A. & Belmaker, R.H. 1996. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*; 153: 1219-1221.
- Gionta, A.R.M. 2007. Supera el Estrés: Como reducir la ansiedad y vencer el cansancio. *Guías prácticas de Salud, Nutrifarmacia y Medicina Natural*. Ediciones Nowtilus: 34-37.
- Gosmann, G., Provensi, G., Comunello, N.L. & Rates, S.M.K. 2011. Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae). *R. bras. Bioci.*, Porto Alegre, 9(1): 88-99.
- Grundmann, O., Wang, J., McGregor, G.P. & Butterweck V. 2008. Anxiolytic Activity of a Phytochemically Characterized *Passiflora incarnata* Extract is Mediated via the GABAergic System. *Planta Med* 2008; 74 (15): 1769-1773.
- Hänsen, R. Keller, K., Rimplet, H. & Schneider, D.G. 1993. *Hypericum*. *Hagers Handbuch der Pharmazeutische. Praxis* 5<sup>th</sup> ed. Vol.5. Drogen E-O. Berlin, Springer Verlag. 474-495.
- Hansen, S.H. 2001. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes-Metab. Res. Rev.* 17: 330–346.
- Hayes, K.C. & Sturman, J.A. 1981. Taurine in metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 1: 401–425.
- HealthVitaminsGuide.com. 2007. *Tryptophan Food Sources, Tryptophan Side Effects, Benefits, Deficiency*. Disponible en red: <http://www.healthvitaminsguide.com/aminoacids/tryptophan.htm>.
- Hernández, A.F., González, C.A., Olivera, A.H., González, S.A., Soter, M.J. y Acosta, P.I. 2002. Eficacia del extracto fluido de *Pasiflora incarnata* L. en los trastornos de ansiedad Centro de Medicina Natural y Tradicional de Remedios Disponible en red: <http://www.ecoaldea.com/articulos/Pasiflora.htm>
- Hettema, J.M., An, S.S., Neale, M.C., Bukszar, J., Van den Oord, E.J.C.G., Kendler, K.S. & Chen, X. 2006. Association between glutamic acid decarboxilase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism. *Molecular Psychiatry*. 11: 752-762.
- Kelly, G.S. 1999. Nutricional and Botanical interventions to assist with the adaptation to stress. *Altern. Med. Rev.* 4 (4): 249-65
- Kheyrodin, H. 2009. Isolation and identification of new eleven constituents from medicinal plant. *Int. J. Nutr. Metab.* 1 (2): 014-019.

- Kinrys, G., Coleman, E. & Rothstein, E. Natural remedies for anxiety disorders: potencial use and clinical applications. *Depress Anxiety*. 26 (3): 259-65.
- Koch, H. & Steinegger, E. 1980. Untersuchungen zur Alkaloid-und Flavonoidführung von Passiflora-Arten. Vortrag, gehalten auf dem Intern Research Congress on Natural Products, Straßburg. Publiziert in den Abstracts of Posters.
- Kop, W.J., Stein, P.K., Tracy, R.P., Barzilay, L.I., Schulz, R. & Gottdienes, J.S. 2010. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. *Psychosom Med*. Disponible en red: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639389>
- Kubin, A., Wierrani, F., Burner, U., Alth, G. & Grünberger, W. 2005. Hypericin – The Facts about a controversial agent. *Current Pharmaceutical Design*. 11 (2): 233-253.
- Kulakowski, E.C. & Maturo, J. 1984. Hypoglycemic properties of taurine: not mediated by enhanced insulin release. *Biochem Pharmacol* 33, 2835–2838.
- Kum-Ho, C., Eul-Sang, K., Ryowon, C., Mi-A, P., Huisook, J., Shuo, Z., Ji Di, C. 2006. Insufficient taurine in enteral nutrition for patients. *Nutrition Research*. 26 (9): 450-453
- Laidlaw, S.A., Shultz, T.D., Cecchino, J.T. & Kopple, J.D. 1988. Plasma and urine taurine levels in vegans. *Am. J. Clin. Nutr.* 47: 660–663.
- Levine, J., Barak, Y., Gonzalves, M., Szor, H., Elizur, A., Kofman O. & Belmaker R.H. 1995. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression. *Am J Psychiatry*; 152: 792-794
- Linares, E. & Bye, R.A. Jr. 1987. A study of four medicinal plant complexes of Mexico and adjacent United States. *J. Ethnopharmacol.* 19 (2): 153-83.
- Maisenbacher, P. & Kovar, K.A. 1992. Adhyperforin: A homologue of hyperforin from *Hypericum perforatum*. *Planta medica* 58: 291-293.
- Mannel, M., Kuhn, U., Schmidt, U., Ploch, M. & Murck, H. 2010. St. John's wort extract LI160 for the treatment of depression with atypical features – A double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* Disponible en red: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181361>
- Matsumoto, K., Kohno, S.I., Qjima, K., Tezuka, Y., Kadota, S. & Watanabe, H. 1998. Effects of methylenechloride-soluble fraction of Japanese angelica root

- extract, ligustilide and butylidenephthalide, on pentobarbital sleep in group-housed and socially isolated mice. *Life Sciences*; 62 (23): 2073-2082
- McCormick, D.B. & Greene, H.L. 1995. Vitamins. In: Burtis VA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*, 2nd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders. Pages 1275–1316.
  - McCormick, D.B. 1996. Biochemistry of Coenzymes. In: Meyers RA, ed. *Encyclopedia of molecular biology and molecular medicine, Vol. 1*. Weinheim, VCH (Verlag Chemie), Pages 396–406.
  - McCormick, D.B. 1997a. Structure and function of Vitamin. In: Meyers RA, ed. *Encyclopedia of molecular biology and molecular medicine, Vol. 6*. Weinheim, VCH (Verlag Chemie). Pages 244–252.
  - McCormick, D.B. 1997b. Coenzymes, Biochemistry. In: Dulbecco R, ed. *Encyclopedia of human biology*, 2nd ed. San Diego, CA, Academic Press, Pages 847–864.
  - McCormick, D.B. 1998. Thiamin. In: Shils ME, Young VR, eds. *Modern nutrition in health and disease*, 6th ed. Philadelphia, PA, Lea & Febiger. Pages 355–361.
  - Medlineplus.2009. Biotina disponible en red:  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patient-biotin.html>
  - Mennini, T. & Gobbi, M. 2004. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life Sciences*. 75 (9): 1021-1027
  - Miyasaka, L.S., Atallah, A.N. & Soares, B.G. 2007. Pasiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 24 (1): CD004518.
  - Morales, C. 2009. La escuela: medio para prevenir el suicidio infantil. Parte I. Aula Virtual. Disponible en red:  
<http://e-consulta.com/blogs/educacion/?tag=inegi>
  - Nahas, Z., Jiang, Y., Zeidan, Y.H., Bielawska, A., Szulc, Z., DeVane, L., Salivas, P. & Hannun, Y.A. 2009. Anto-ceramidase LCL385 acutely reduces BCL-2 expression in the hippocampus but is not associated with an increase of learned helplessness in rats. *Behavioral Brain Research*. 197: 41-44.
  - Native American Botanics. 2004. Oshá - Native Herb of the Southwest. Ficha técnica. 4721 West Calle Torim.  
Disponible en red: [www.nativeamericanbotanics.com/docs\\_infosheet\\_osha.pdf](http://www.nativeamericanbotanics.com/docs_infosheet_osha.pdf)

- Natural Standard Inc. 2007. Pasiflora (*Pasiflora incarnata* L.). Disponible en red: [www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patient-passionflower.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patient-passionflower.html)
- Oramas, D.J. y Rodríguez, L.I. 1999. La medicina científica y la medicina tradicional y natural. *Revistas médicas cubanas* 12 (1): 39-46. Disponible en red: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/res/vol12\\_1\\_99/res06199.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/res/vol12_1_99/res06199.pdf)
- Osada, K., Komai, M., Sugiyama, K., Urayama, N. & Furukawa, Y. 2004. Experimental study of fatigue provoked by biotin deficiency in mice. *Int.J.Vitam.Nutr.Res.* 74 (5): 334-40.
- Ostrosky-Solís, F. 2001. *¡Toc, Toc! ¿Hay alguien ahí? Cerebro y Conducta Manual para usuarios inexpertos*. Editorial Infored. México
- Patiño, R.J.F. 2006. *Metabolismo, nutrición y shock*. Editorial Medica Panamericana. 4ª Edición. Colombia. Pp108.
- Pérez, A.F.A. 1999. *Depresión, biología de los trastornos afectivos*. JANO. Centre de Salut Mental Prat de Llobregat. Sant Joan de Déu. Serveis de Salut Mental. Barcelona. 56 (1288): 57
- Perry, T.L., Bratty, P.J.A., Hansen, S., Kennedy J., Urquhart, N. & Dolman, C. L. 1975. Hereditary Mental Depression and Parkinsonism with Taurine Deficiency. *Arch Neurol.*; 32 (2): 108-113.
- Perry, E.K., Gibson, P.H., Blessed, G., Perry, R.H. & Tomlinson, B.E. 2003. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia: Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *Journal of the Neurological Sciences.* 34 (2): 247-265.
- Porsolt, R.D., Antón, G., Blavet, N. & Jalfre, M. 1978. Behavioural despair in rats, a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47: 379.
- Provensi, G. 2007. *Investigação da Actividade Ansiolítica de Passiflora alata Curtis (PASSIFLORACEAE)*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmaceuticas. 153 pp.
- Puchol, E.D. 2003. *La Depresión: 50 Claves esenciales para su comprensión*. Psicocentro Disponible en red: [http://www.psicocentro.com/cgi-bin/articulo\\_s.asp?texto=art38001](http://www.psicocentro.com/cgi-bin/articulo_s.asp?texto=art38001)

- Reeds, P.J., Burrin, D.G., Stoll, B. & Jahoor, F. 2000. Intestinal glutamate metabolism. *J. Nutr.* 130: 978S-82S.
- Rios, M.Y. & Delgado, G. 1999. Lewis Acid Catalyzed Transformations of Z-Ligustilide. *Revista de la Sociedad Química de México.* 43 (3, 4): 127-132.
- Robinson T. 1981. *The biochemistry of alkaloids.* 2ª ed. Springer, Nueva York.
- Rodríguez-Fragoso, L., Reyes-Esparza, J., Burchiel, W.S., Herrera-Ruiz, D. & Torres, E. 2008. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicology and Applied Pharmacology* 227: 125–135
- Salin-Pascual, R.J. 1997. La depresión: tristeza llevada a sus extremos y de los medicamentos que la controlan. *Trastornos afectivos.* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. México.
- Santabárbarabotanicals. 2004. Healing plants of Central California. Disponible en red: [http://santabarbarabotanicals.com/Healing%20Plants%20of%20California-3.htm#\\_Toc192315235](http://santabarbarabotanicals.com/Healing%20Plants%20of%20California-3.htm#_Toc192315235).
- Sarris, J., Kavanagh, D.J. & Byene, G. 2010. Adjuvant use of nutritional and herbal medicines with antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines. *J. Psychiatr. Res.* 44 (1): 32-41.
- Scheider, W.L. 1987. *Guía moderna para una buena nutrición.* McGraw-Hill. Tomo 1. pp 194, 218, 220.
- Smith, K., Fairburn, C. & Cowen, P. 1997. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan *The Lancet*; 349 (9056): 915-919.
- Soulimani, R., Younos, C., Jarmouni, S., Bousta, D., Misslin, R. & Mortier, F. 1997. Behavioral effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol.*; 57 (1): 11-20.
- Sparenherg, B. 1993. MAO-inhibierende Eigenschaften von Hypericin und Untersuchungen zur Analytik und Isolierung von Xanthonin aus *Hypericum perforatum* L. (Tesis). Marburg, Philipps Universität.
- Spollen, J. 2004. Clinical Management of Depression. *Behavioral Science Psychopharmacology.* 561-572, 1115-1122. Disponible en red: <http://www.uams.edu/m2004/Behavioral%20Sciences/Psychopharmacology/treatment%20of%20depression.htm>
- Sturman, J.A., Hepner, G.W., Hofmann, A.F. & Thomas, P.J. 1975. Metabolism of [<sup>35</sup>S]taurine in man. *J. Nutr.* 105: 1206–1214.

- Thomas, T.E. 2007. Rapelear en el vacío: La depresión en la adolescencia. ¿Cómo vez?, Revista de divulgación de la ciencia de la Universidad Nacional Autónoma de México. 9 (103): 10-17.
- Thomson, J., Rankin, H., Ashcroft G.W., Yates C.M. & McQueen J.K., Cummings SW. 1982. The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychological Medicine*. 12: 741-751
- Tortoriello, J., Zamilpa, A., Herrera, A. & Romero-Cerecero, O. 2003. Determination of Hypericin and Hyperforin content in different Phytopharmaceuticals and Dietary Supplements containing *Hypericum perforatum* extract. *Salud Mental*. 26 (4): 59-63.
- Tsai, S.J. 2006. Cysteamine-related agents could be potencial antidepressants through increasing central BDNF levels. *Med.Hypotheses*. 67 (5): 1185-8
- UltimateFatBurner.com. 2007. *Biotin: Benefits and Side Effects*. Disponible en red: <http://vitamins.ultimatefatburner.com/biotin-review.html>
- Van Bogaert, M.J., Groenink, L., Oosting, R.S., Westphal, K.G.C., Van der Gugten, J. & Oliver, B. 2005. Mouse strain diferencien autonomic responses to stress. *Genes, Brain and Behavioral*. 5:139-149.
- Vécsei, L. & Widerlöv, E. 1990. Preclinical and clinical studies with cysteamine and pantethine related to the central nervous system. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 14 (6): 835-62
- Vorbach, E.U., Arnoldt, K.H. & Hübner, W.D. 1997. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry*. 2: 81-5.
- Wan, H. & Chen, Y. 2010. Effects of antidepressive treatment of Saint John's wort extract related to autonomic nervous function in women with irritable bowel syndrome. *Int. J. Psychiatry Med*. 40 (1): 45-56.
- Wheatley, D. 2005. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J. Psychopharmacol*. 19 (4): 414-21.
- Wing, Y.K. 2001. Herbal treatment of insomnia. *Hong Kong Medical Journal*; 7: 392-402.

- Wun-Chang, K., Li-Duang, C., Gwo-Yang, W. & Lung-Ching, L. 1994. Pharmacological effects of butylidenephthalide. *Phytotherapy Research*; 8 (6): 321–326
- Yu, A., Idle, J.R., Krausz, K.W., Küpfer, A. & Gonzalez, J.F. 2002. Contribution of individual Cytochrome P450 Isozymes to the O-demethylation of Psychotropic  $\beta$ -Carboline Alkaloids Harmaline and Harmine. *JPET*. 305: 315-322.
- Zetler, G., Back, G. & Iven, H. 1974. Pharmacokinetics in the Rat of the Hallucinogenic Alkaloids Harmine and Harmaline. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol*. 285: 273-292
- Zimmerman, F.T., Burgemeister, B.B. & Putnam, T.J. 1947. A group study of the effect of Glutamic Acid upon mental functioning in children and adolescents. *Arch. Neurol. & Psychiat*. 9: 175-183.