



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Actividad antidepresiva del extracto etanólico de la raíz de *Cirsium ehrenbergii* Sch. Bip, (Asteraceae), e identificación de sus principios activos

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

MARÍA SOFÍA JIMÉNEZ MENDOZA



DIRECTORA DE TESIS:

DRA. SILVIA LAURA GUZMÁN GUTIÉRREZ

Ciudad Universitaria, CD. MX., 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE DATOS DEL JURADO

1.- Datos del alumno:

Apellido paterno: Jiménez
Apellido materno: Mendoza
Nombres (s): María Sofía
Número de cuenta: 315046940
Teléfono: (55) 27 62 84 34
Ubicación: Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología

2.- Datos del tutor:

Grado: Dra.
Apellido paterno: Guzmán
Apellido materno: Gutiérrez
Nombres (s): Silvia Laura
Correo: laura.guzman@iibiomedicas.unam.mx
Teléfono: (55) 56 22 47 70 ext. 45519
Ubicación: Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Departamento de Inmunología

3.- Datos del presidente:

Grado: Dr.
Apellido paterno: Reyes
Apellido materno: Chilpa
Nombre: Ricardo
Correo: chilpa@unam.mx
Teléfono: + 52 (55) 56 22 44 30 ext. 45512
Ubicación: Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Química
Departamento de Productos Naturales

4.- Datos del vocal:

Grado: Dra.
Apellido paterno: Rodríguez
Apellido materno: Hernández
Nombres (s): Karla Daniela
Correo: xandy411@comunidad.unam.mx
Teléfono: (56) 36 33 00 06
Ubicación: Instituto de Química
Departamento de Productos Naturales

5.- Datos del suplente uno:

Grado: Dr.
Apellido: Kregel
Nombre: Felix
Correo: 40949009@ciencias.unam.mx
Teléfono: (55) 56 22 49 05
Ubicación: Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Departamento de Ecología y Recursos
Naturales, Laboratorio de Fitoquímica

6.- Datos del suplente dos:

Grado: M. en C.
Apellido paterno: Nieto
Apellido materno: Camacho
Nombres: Antonio
Correo: antonio.nieto@iquimica.unam.mx
Teléfono: (+52) 56 22 46 16
Ubicación: Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Química
Laboratorio de Pruebas Biológicas

7. Datos del trabajo escrito:

Actividad antidepresiva del extracto etanólico de la raíz de *Cirsium ehrenbergii* Sch. Bip, (Asteraceae), e identificación de sus principios activos

89 p.

2023

AGRADECIMIENTOS ACADEMICOS E INSTITUCIONALES

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Ciencias y al Instituto de Química.

Al programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT DGAPA UNAM), Proyecto: AG200321. “Filogenómica, química, farmacología y propagación del laurel mexicano (*Litsea* spp. Lauraceae): un estudio interdisciplinario para su aprovechamiento sustentable”.

Al Dr. Ricardo Reyes Chilpa.

A mi tutora, la Dra. Silvia Laura Guzmán Gutiérrez.

A los miembros del comité sinodal:

Dr. Ricardo Reyes Chilpa

Dra. Karla Daniela Rodríguez Hernández

Dra. Silvia Laura Guzmán Gutiérrez

Dr. Felix Kregel

M. en C. Antonio Nieto Camacho

AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL

A mi mamá, a mi hermana y a mi tío.

A Daniel Ruíz.

A Mónica Maldonado y a Laura López.

A mis compañeros de laboratorio, especialmente a Elia Jaimes y a Rebeca García.

A todas las personas que me han acompañado a largo de mi vida.



J. Ruíz

ÍNDICE

RESUMEN	12
INTRODUCCIÓN	13
ANTECEDENTES	15
Salud mental.....	15
Trastornos mentales	15
Estadísticas de trastornos mentales	16
Depresión.....	18
Estadísticas sobre depresión en México	19
Acciones para mitigar el aumento de trastornos mentales en México	21
Programa de Salud Mental en hospitales de la CDMX	21
Depresión y otros trastornos mentales durante la pandemia ocasionada por COVID-19	22
Acciones en México para mitigar el aumento de trastornos mentales durante la pandemia ocasionada por COVID-19	23
Diagnóstico del trastorno depresivo	23
Tratamientos para la depresión	24
Antidepresivos	24
Depresión resistente al tratamiento	26
Plantas medicinales en México.....	29
Plantas usadas para el tratamiento de la depresión	29
<i>Libellus de medicinalibus indorum herbis</i> o Códice de la Cruz-Badiano	29
Género <i>Cirsium</i> Mill. (Asteraceae).....	32
<i>Cirsium ehrenbergii</i> Sch. Bip. (Asteraceae)	32
Química y Farmacología del género <i>Cirsium</i> Mill.....	34
JUSTIFICACIÓN.....	36
HIPÓTESIS	37
OBJETIVO GENERAL	37
OBJETIVOS PARTICULARES	37
MATERIALES Y MÉTODOS.....	38
Búsqueda bibliográfica	38
Colecta del material vegetal y obtención del extracto etanólico a partir de la raíz de <i>Cirsium ehrenbergii</i>	38
Extracción de linarina a partir de las hojas de <i>Buddleja cordata</i>	38

Colecta del material vegetal y obtención del extracto metanólico a partir de las hojas de <i>Buddleja cordata</i>	39
Purificación y aislamiento de linarina a partir del extracto metanólico de las hojas de <i>Buddleja cordata</i>	40
Evaluación de la actividad antidepresiva	40
Prueba de campo abierto (CA)	41
Cilindro de exploración (CE)	42
Prueba de nado forzado (NF)	43
Análisis estadístico	43
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	44
Información bibliográfica sobre las especies del género <i>Cirsium</i> Mill a nivel mundial	44
<i>Cirsium setidens</i> Nakai.....	44
<i>Cirsium japonicum</i> (Thunb.) Fisch. Ex DC.	45
<i>Cirsium rivulare</i> (Jacq.) All.	47
Información bibliográfica sobre las especies del género <i>Cirsium</i>. Mill en México	48
<i>Cirsium mexicanum</i> DC.	49
<i>Cirsium pascuarense</i> (Kunth) Spreng.	49
<i>Cirsium subcoriaceum</i> (Less.) Sch.Bip. ex Sch.Bip.	49
Usos reportados en la medicina tradicional mexicana para las especies del género <i>Cirsium</i> nativas y endémicas de México	51
Discusión acerca de los usos reportados en la medicina tradicional mexicana para las especies del género <i>Cirsium</i> nativas y endémicas de México	60
Rendimiento del extracto etanólico de la raíz de <i>Cirsium ehrenbergii</i>	61
Evaluación de la actividad antidepresiva del extracto etanólico de la raíz de <i>Cirsium ehrenbergii</i>	61
Purificación y aislamiento de linarina a partir del extracto etanólico de raíz de <i>Cirsium ehrenbergii</i>	62
Linarina	63
Obtención de linarina a partir del extracto metanólico de las hojas de <i>Buddleja cordata</i>	64
Evaluación de la actividad antidepresiva de la linarina obtenida a partir del extracto metanólico de hojas de <i>Buddleja cordata</i>	66
CONCLUSIONES	70
PERSPECTIVAS	71
REFERENCIAS	72

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de población por país con un trastorno mental a nivel mundial durante 2019	17
Figura 2. Prevalencia de trastornos mentales a nivel mundial durante 2019	17
Figura 3. Mecanismos de acción de los antidepresivos	25
Figura 4. Remedio para la sangre negra o “ <i>nigri remedium sanguinis</i> ”	31
Figura 5. Distribución de <i>Cirsium ehrenbergii</i> Sch. Bip. (Asteraceae) en México	33
Figura 6. <i>Cirsium ehrenbergii</i> Sch. Bip. (Asteraceae)	34
Figura 7. <i>Buddleja cordata</i> Kunth. (Scrophulariaceae).....	39
Figura 8. Campo abierto (CA).....	42
Figura 9. Cilindro de exploración (CE).....	42
Figura 10. Nado forzado (NF)	43
Figura 11. Evaluación de la actividad antidepresiva del extracto etanólico de la raíz de <i>C. ehrenbergii</i> , prueba de CA y NF	62
Figura 12. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ¹ H) de la linarina	63
Figura 13. Cromatoplaqueta de sílica gel, fase reversa, 1) control positivo linarina, 2) extracto etanólico de raíz de <i>C. ehrenbergii</i> y 3) extracto metanólico de hojas de <i>B. cordata</i>	64
Figura 14. Fraccionamiento del extracto metanólico de hojas de <i>B. cordata</i> mediante cromatografía en columna (CC), fase normal	65
Figura 15. Cromatoplaqueta de sílica gel, fase reversa, 1) control positivo linarina, 2) sólido amorfo blanco (linarina) que precipitó durante la concentración del extracto metanólico de hojas de <i>B. cordata</i> y que se obtuvo durante el fraccionamiento de la CC	65
Figura 16. Evaluación de la linarina en la prueba de CA y NF	66
Figura 17. Evaluación de la linarina en la prueba de CE	67

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Compuestos reportados para <i>Cirsium setidens</i> Nakai.....	45
Cuadro 2. Compuestos reportados para <i>Cirsium japonicum</i> (Thunb.) Fisch. Ex DC. ...	46
Cuadro 3. Compuestos reportados para <i>Cirsium rivulare</i> (Jacq.) All.	48
Cuadro 4. Usos reportados en la medicina tradicional mexicana para las especies del género <i>Cirsium</i> nativas y endémicas de México	52

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

'	Minutos
"	Segundos
°	Grados
°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de Etilo
ANOVA	Prueba estadística de Análisis de Varianza
APA	American Psychiatric Association
ATC	Antidepresivos tricíclicos
BidiUNAM	Biblioteca Digital UNAM
CA	Campo abierto
CC	Cromatografía en Columna
CC ₅₀	Concentración Citotóxica media
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CD1	Cepa de ratones
CE	Cilindro de exploración
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CICUAL-IQ	Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Instituto de Química, UNAM
cm	Centímetros
CONABIO	Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad
Conadic	Comisión Nacional contra las Adicciones
COSY	Correlación homonuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSM- V	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales V
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV
EM	Espectrometría de masas
et al.	Expresión del latín “y otros”
EtOH	Etanol
ETr	Extracto etanólico de raíz
FCME	Herbario de la Facultad de Ciencias, UNAM
Fig.	Figura
g	Gramos
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
i.p.	Intraperitoneal
IASC	Comité Permanente entre organismos de las Naciones Unidas
IBUNAM	Instituto de Biología, UNAM
ICR	Cepa de ratones Institute of Cancer Research
IHME	Instituto de métricas y evaluación de la salud
IMAO	Inhibidores de monoaminoxidasa
IMI	Imipramina
INAH	Instituto Nacional de Antropología e Historia
INPRFM	Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente
IR	Infrarrojo
IRSN	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Km	Kilómetros

LANCIC	Laboratorio Nacional de Ciencias para la Investigación y la Conservación del Patrimonio Cultural
m	Metros
m.s.n.m.	Metros sobre el nivel del mar
MeOH	Metanol
MEXU	Herbario Nacional de México
Mg	Miligramo
Mg/kg	Miligramo por kilogramo
mhGA-IG	Guía de intervención
mhGAP	Programa de Acción para Superar las Brechas de Salud Mental
mL	Mililitro
MSH	Medical Subject Heading
N	Norte
NE	Norepinefrina
NF	Nado forzado
nm	Nanómetro
NOM-062-ZOO-1999	Norma Oficial Mexicana-062: Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio
O	Oeste
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
OPS	Organización Panamericana de la Salud
p.o.	Por vía oral
QGIS	Sistema de Información Geográfica
REPSA	Reserva Ecológica del Pedregal de San Ángel
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	Especies reactivas del oxígeno
S.S.	Solución Salina
SAM-e	S-adenosil-L-metionina
SAP	Servicios de Atención Psiquiátrica
SEDESA	Secretaría de Salud de la Ciudad de México
SERT	Serotonina
SK-N-SH	Células humanas de neuroblastoma
SNC	Sistema Nervioso Central
SNIB	Sistema nacional de información sobre Biodiversidad
STConsame	Secretariado Técnico del Consejo Nacional de Salud Mental
TesiUNAM	Repositorio de tesis de la UNAM
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
UV	Ultravioleta
WMH-CIDI.	Entrevista diagnóstica internacional compuesta de salud mental

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cerca de 450 millones de personas a nivel mundial padecen de un trastorno mental y de estas, cerca de 350 millones padece de un trastorno depresivo. El tratamiento para esta enfermedad consiste en la administración de fármacos antidepresivos y sesiones de terapia con psicólogos y/o psiquiatras. A pesar de esto, los fármacos antidepresivos son eficaces en un espectro estrecho de tipos de depresión, además de los tiempos largos de inicio del efecto, pérdida de su eficacia y efectos adversos que producen. Debido a esto surge la necesidad de desarrollar alternativas para su tratamiento. México posee plantas medicinales con potencial efecto antidepresivo, como *Cirsium ehrenbergii* Sch.Bip. (Asteraceae), indicada para el tratamiento de la melancolía en el Códice de la Cruz-Badiano (1552). Además, *C. ehrenbergii* se usa actualmente en Hidalgo (México) para tratar *nervios*, enfermedad de filiación cultural relacionada con la depresión. Con base en estos antecedentes se decidió evaluar la actividad antidepresiva de *C. ehrenbergii*. Para esto, se obtuvo el extracto etanólico de raíces (ETr) de *C. ehrenbergii* por maceración, se administró a ratones macho (CD1) a dosis de 300 mg/kg (p.o.) y se evaluó su efecto sobre la actividad motora espontánea en el modelo de campo abierto (CA) y sobre el tiempo de inmovilidad en el modelo de nado forzado (NF). A partir del extracto se aisló por cromatografía en capa fina (CCF) e identificó por RMN la linarina, se evaluó su efecto en CA, Cilindro de exploración (CE) y NF a las dosis de 30 y 60 mg/kg. El extracto ETr no modificó la actividad motora espontánea de los ratones en CA, pero sí disminuyó su tiempo de inmovilidad en NF, lo que indica que ETr tiene efecto antidepresivo. La linarina fue identificada como el compuesto mayoritario en ETr y produjo efectos similares en CA y NF a los del extracto. El ETr de *C. ehrenbergii*, presentó actividad antidepresiva y el principio activo identificado fue la linarina. Por lo tanto, proporcionamos evidencia científica que apoya el uso medicinal histórico de esta especie.

INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno mental que afecta al menos a 350 millones de personas a nivel mundial (Kessler *et al.*, 2007; Infobae, 2020; Secretaría de Salud, 2020). Las personas que padecen esta enfermedad presentan un estado de ánimo disfórico lo cual en el ámbito de psicología se considera lo inverso a la euforia, pérdida de interés o placer por las actividades habituales, falta de autoestima, así como trastornos del sueño y del apetito. Esta alteración puede ser prominente y/o persistente (Medical Subject Heading (MSH), 1981; Kessler *et al.*, 2007; OMS, 2020).

En general, los desórdenes mentales han incrementado su prevalencia en México. En países que han pasado por desastres naturales y fenómenos de violencia generalizada, como es el caso de México, hay miles de personas que son víctimas directas e indirectas, cuya salud mental requiere atención oportuna y efectiva. En México la depresión ocupa el primer lugar en discapacidad para mujeres y el noveno para hombres (Berenzon *et al.*, 2013). Por otra parte, el aumento de enfermedades mentales incrementa el riesgo de aparición de otras enfermedades, así como su severidad. Dentro de estas enfermedades se encuentran; enfermedades cardíacas, autoinmunes como diabetes, artritis y enfermedades respiratorias (Alvarez-Monjaras y González, 2016).

A nivel mundial se estima que los trastornos mentales como la depresión irán en aumento en los próximos años (OMS, 2004), por lo que surge la necesidad de buscar alternativas para su tratamiento. Una alternativa es la medicina tradicional mexicana. *Cirsium ehrenbergii* Sch. Bip. (Asteraceae) es una especie nativa y endémica de México conocida como “cardo santo” y está reportado su uso medicinal. Por ejemplo, en el estado de Hidalgo, en el municipio de Nicolás Flores, se utilizan las ramas de esta especie para tratar problemas como *nervios* e *insomnio*. En el caso del primer problema de salud, se trata de una enfermedad de “filiación cultural” que ha sido relacionada con la ansiedad y la depresión (Sánchez-González *et al.*, 2008; Weller *et al.*, 2008; Guzmán Gutiérrez *et al.*, 2014).

El uso medicinal de *C. ehrenbergii* se remonta desde la época de la conquista. En el Códice de la Cruz-Badiano o *Libellus de medicinalibus indorum herbis* elaborado en 1552, está reportado en el folio 4r el “remedio para la sangre negra” o “*nigri remedium sanguinis*”. Para prepararlo se empleaban las plantas huitzquilitl y tlatlancuaye, que actualmente han sido identificadas como las especies *C. ehrenbergii* y *Peperomia*

galioides Kunth. (Piperaceae), respectivamente. La sangre negra es un concepto que fue usado en Europa (Grecia y roma), que se remonta al humorismo hipocrático. Este concepto estaba asociado con la melancolía y la tristeza (De Freitas, 2016). La melancolía se considero un humor estrechamente relacionado con enfermedad debido a la presencia de síntomas de cambio mental (Woollands, 2016). Hipócrates definió a la melancolía como un exceso de bilis negra cuyos vapores subían al cerebro y producían pensamientos negros. Hoy en día, la depresión, hace referencia a un trastorno de los neurocircuitos produciendo un funcionamiento perturbado de los neurotransmisores que afecta el estado de ánimo y la cognición (Parker y Paterson, 2014). Además, en el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V), los rasgos melancólicos se consideran un especificador para los episodios depresivos mayores graves dentro del trastorno depresivo mayor (Tondo *et al.*, 2020). Por otra parte, el sentimiento de tristeza se considera un estado de ánimo que puede presentarse en las personas en situaciones o momentos, pero no representan una patología. Sin embargo, el trastorno depresivo es un trastorno en el estado de ánimo el cual provoca una tristeza persistente, así como pérdida de interés y placer por las actividades cotidianas (OMS, 2020).

Con base en estos antecedentes etnomédicos, antiguos y actuales, los preparados de *C. ehrenbergii* (huitzquilitl) podrían ser un potencial tratamiento contra la melancolía, la que podríamos relacionar con la depresión. Actualmente no hay artículos científicos que reporten la química o el efecto antidepresivo de *C. ehrenbergii*, sin embargo, para otra especie del género, *Cirsium japonicum* (Thunb.) Fisch. ex DC. (Asteraceae), está reportada la actividad antidepresiva (Park *et al.*, 2006; De la Peña *et al.*, 2014). Teniendo en cuenta los antecedentes etnomédicos y también siguiendo un criterio quimiotaxonómico, en este trabajo se evaluó la actividad antidepresiva del extracto etanólico de raíces de *C. ehrenbergii*, mediante el modelo de NF y también se identificó uno de los principios activos.

ANTECEDENTES

Salud mental

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2004) indica que la salud mental hace referencia a un estado de bienestar físico, social y mental y no solo es la ausencia de enfermedades u afecciones. Otro autor como Rentería-Rodríguez, 2018 sugiere que es un estado en el cual el individuo es capaz de afrontar sus problemas, es independiente, puede trabajar de forma productiva, además acepta su capacidad de crecimiento y realización en el sector intelectual y emocional y es capaz de contribuir a su comunidad, ya que el individuo se encuentra en un estado de equilibrio. Aunque otros autores como Galderisi *et al.*, (2015) cuestionan esta definición, indicando que hay personas con una buena salud mental, pero que pueden sentirse tristes, infelices, enojadas o enfermas lo cual son situaciones o emociones que forman parte de la vida plena de un individuo. Lo que se sugiere en la definición de la OMS es que la salud mental se conceptualiza de forma positiva, en donde hay sentimientos de felicidad y se domina el entorno. Debido a esto, ellos proponen una definición en donde las personas tienen habilidades cognitivas y sociales básicas, pero también se tiene la capacidad de reconocer, expresar y modular las propias emociones y empatizar con los demás, hay una flexibilidad y capacidad para afrontar los eventos adversos de la vida y se pueden desempeñar funciones sociales. La relación que existe entre el cuerpo y la mente de forma armoniosa es fundamental, ya que contribuye al equilibrio interno (Galderisi *et al.*, 2015).

Trastornos mentales

Al hablar de trastornos mentales se hace referencia a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por una combinación de alteraciones en la percepción, las emociones, el pensamiento, así como la conducta y las relaciones que se tienen con las demás personas (OMS, 2019).

Los trastornos mentales se pueden originar por muchos factores, no existe una distinción de sexo, raza, género o edad. Se vinculan a factores genéticos, psicológicos, neurológicos, sociales y ambientales. Algunos de los factores sociales y ambientales que pueden afectar la salud mental y desencadenar un trastorno son los factores individuales, familiares, escolares y sociales (Rentería-Rodríguez, 2018).

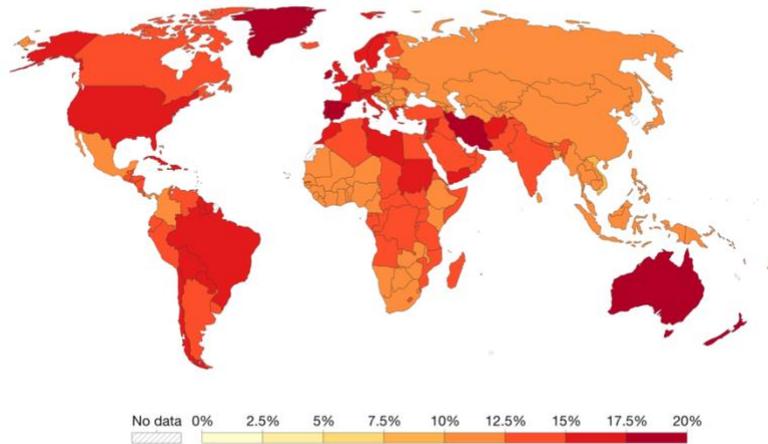
Estadísticas de trastornos mentales

La OMS indica que 450 millones de personas a nivel mundial sufren de algún trastorno mental, estos son la principal causa de mala salud y discapacidad en el mundo. Por ejemplo, se estima que más de 350 millones de personas padecen depresión, además, debido a este y otros trastornos a nivel mundial, cerca de 1 millón de personas se suicida cada año. También se ha estimado que 1 de cada 4 personas se verá afectada por trastornos mentales o neurológicos a lo largo de su vida (OMS, 2004; OMS, 2021; Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA), s/f). En el 2017 el instituto de métricas y evaluación de la salud por sus siglas en inglés (IHME) el cual es un centro independiente de investigación de salud global de la Universidad de Washington, estimó que 792 millones de personas a nivel mundial vivían con un trastorno mental, indicando que 9.3 % eran hombres y 11.9 % mujeres, posteriormente en 2019 indicó el porcentaje de población por país con un trastorno mental tomando en cuenta a los trastornos de depresión, ansiedad, trastorno bipolar, alimenticios y esquizofrenia, para el caso de México se estimó que un 12.30 % de la población padecía algún trastorno mental (Figura 1). Posteriormente, estimó la prevalencia por trastorno mental a nivel mundial, en el caso del trastorno depresivo la prevalencia fue de 3.59 % (Figura 2).

Las personas que padecen algún tipo de trastorno mental y no son tratadas representan un 13 % de la carga de morbilidad mundial. En México con base en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, el 28.6 % de la población adulta alguna vez en su vida padecerá algún trastorno mental, entre los más relevantes se encuentran los trastornos de ansiedad (14.3 %), trastornos relacionados con sustancias (9.2 %), afectivos o del estado de ánimo (9.1 %), episodio depresivo mayor (3.3 %) (Medina-Mora *et al.*, 2003, 2005). Con base en el DSM-V los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos abarcan 10 clases de drogas entre ellas: alcohol, cafeína, tabaco, alucinógenos, cannabis, opiáceos, inhalantes, hipnóticos, ansiolíticos, estimulantes (anfetamínica y cocaína). Mientras que los trastornos afectivos o del estado de ánimo se refieren a trastornos bipolares y depresivos (Sekhon y Gupta, 2022).

Share of population with mental health disorders, 2019

Share of population with any mental health; this includes depression, anxiety, bipolar, eating disorders and schizophrenia. Due to the widespread under-diagnosis, these estimates use a combination of sources, including medical and national records, epidemiological data, survey data, and meta-regression models.



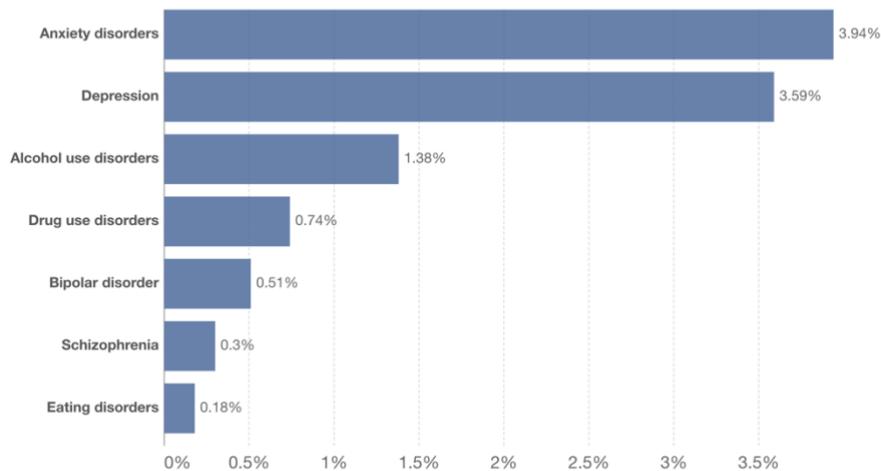
Source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

OurWorldInData.org/mental-health • CC BY

Figura 1. Porcentaje de población por país con un trastorno mental a nivel mundial durante 2019. Nota. Imagen de “Mental Health” por Dattani, S., Ritchie, H., Roser, M. Publicado en OurWorldInData.org <https://ourworldindata.org/mental-health>

Prevalence by mental and substance use disorder, World, 2019

Share of the total population with a given mental health or substance use disorder. Figures attempt to provide a true estimate (going beyond reported diagnosis) of disorder prevalence based on medical, epidemiological data, surveys and meta-regression modelling.



Source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

OurWorldInData.org/mental-health • CC BY

Figura 2. Prevalencia de trastornos mentales a nivel mundial durante 2019. Nota. Imagen de “Mental Health” por Dattani, S., Ritchie, H., Roser, M. Publicado en OurWorldInData.org <https://ourworldindata.org/mental-health>

Depresión

La depresión es un trastorno mental que altera de forma primaria las emociones. El término se comenzó a utilizar a mediados del siglo XIX (Botto *et al.*, 2014). Surgió debido a que las nociones de melancolía y manía cambiaron y diversos autores aportaron conceptos alusivos a síntomas y estados. Entre los autores que destacan se encuentra el psiquiatra francés, Jean Étienne Dominique Esquirol y el psiquiatra alemán, Emil Kraepelin; surgiendo una forma de insania (“locura”) definida como trastorno primario de las emociones. Este trastorno primario tenía rasgos clínicos y etiológicos que reflejaban pérdida, inhibición y deterioro de la salud mental (Berrios, 2008).

En el DSM-IV es posible encontrar la clasificación de los trastornos depresivos, como trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo; trastorno de depresión mayor; trastorno depresivo persistente (distimia); trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento; trastorno depresivo debido a una condición médica; trastorno depresivo especificado y no especificado. Todas las clasificaciones de trastornos depresivos comparten el sentimiento de tristeza, vacío y estado de ánimo irritable, en conjunto con cambios somáticos y cognitivos que afectan la forma en la que él individuo se relaciona e interactúa con su entorno (Chand, 2022).

El trastorno depresivo se presenta a menudo en personas jóvenes y adultos mayores de 65 años, se caracteriza porque la persona afectada tiene una tristeza profunda, desinterés, falta de motivación, baja autoestima, así como cansancio y falta de concentración, entre otros (Segovia Nieto, 2016; OMS, 2020). Cualquier persona puede padecer esta enfermedad debido a que se considera que las situaciones sociales y económicas pueden desencadenar este trastorno mental (OMS, 2020).

La depresión puede tener diversos orígenes, siendo resultado de interacciones complejas entre factores biológicos, sociales y psicológicos. Personas que padecen enfermedades como cáncer, diabetes o hipertensión, personas con desempleo o laborando en el sector informal, personas que viven en zonas urbanas marginales en donde hay condiciones sociales y medioambientales deterioradas son más propensas a padecerla (Morales Fuhrmann, 2017).

Por otra parte, la prevalencia de 12 meses del trastorno depresivo mayor es similar cuando se comparan países de altos ingresos (5 ± 5 %) con países de bajos y medianos ingresos (5 ± 9 %) lo que indica que el trastorno depresivo mayor no es una simple consecuencia

del estilo de vida moderno en los países desarrollados, ni de la pobreza, ya que afecta a amplios sectores poblacionales de los países en vías de desarrollo (Vos *et al.*, 2015).

Existe una serie de problemáticas a nivel mundial al momento de tratar la depresión, uno de los factores es que no hay apoyo suficiente para las personas con este trastorno de salud mental, a pesar de que esta situación se presenta en países con ingresos altos. Se considera que solo 3-5 % del presupuesto de los países con altos ingresos se invierte en salud mental, mientras que en los países con bajos ingresos es menos del 1 % (Valencia Collazos, 2007).

Estadísticas sobre depresión en México

En el caso de México se estima que para 2030 el trastorno depresivo podría ser la primera causa de morbilidad debido a que existen diversos grupos vulnerables como población rural, familias en situación de pobreza, madres adolescentes, individuos desempleados, personas con discapacidad, personas víctimas de violencia, o que sufren abandono e indiferencia (Rentería-Rodríguez, 2018). Esta situación afecta de forma directa al sector económico del país, ya que las personas con depresión disminuyen su calidad de vida, así como su capacidad laboral (OMS, 2017).

El Dr. Marcelo Valencia, Investigador en Ciencias Médicas del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF) en un comunicado de la Secretaría de Salud en 2018, indicó que cerca de 15 millones de personas en México de entre 18 y 65 años padecen de algún trastorno mental (Valencia Collazos, 2007; Secretaría de Salud, 2018). También se ha estimado que el 50 % de los trastornos mentales inician antes de los 21 años (Medina-Mora *et al.*, 2003, 2005) y cerca del 24.7% de los adolescentes padecen de algún trastorno mental, entre los que se encuentran los problemas de aprendizaje, trastornos de ansiedad y déficit de atención así como uso de sustancias nocivas (Benjet *et al.*, 2009; Secretaría de Salud Pública de México; OMS y Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2011).

En 2002 la OMS aplicó una encuesta en México con la finalidad de evaluar el perfil epidemiológico de los trastornos mentales. La encuesta denominada Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta por sus siglas en inglés WMH-CIDI, estaba diseñada y estructurada para ser aplicada por entrevistadores no profesionales pero capacitados para la evaluación de trastornos mentales de acuerdo con definiciones y criterios establecidos por la Clasificación internacional de enfermedades, 10.^a Edición (CIE-10) y el DSM-IV. La WMH-CIDI permitió medir la prevalencia de trastornos

mentales y la gravedad de los trastornos, también determinó la carga de los trastornos y evaluó quién recibía tratamiento y quién no, así como las barreras para acceder a algún tipo de tratamiento (WMH-CIDI, 2017). En la encuesta se determinó que 1 de cada 8 mexicanos sufre un trastorno depresivo y que al menos la mitad de esta población había sufrido un episodio depresivo en el último año. Además, los bajos ingresos estaban asociados con el aumento de la gravedad de los trastornos mentales. En general se determinó que los trastornos depresivos suelen aumentar conforme se incrementa la edad, por lo que se concluyó que los problemas de salud mental en México serán más graves conforme el país tenga una transición demográfica hacia una población de mayor edad (Alvarez-Monjaras y González, 2016).

Posteriormente, se determinó que en México un número mayor de personas de las que se han cuantificado sufrían depresión, ya que los estudios generalmente no consideran a las poblaciones indígenas, las diferencias culturales pueden crear sesgos en los informes obtenidos llegando a subestimar los resultados. Además, hay comunidades mexicanas que utilizan palabras como *nervios* o *susto* con la finalidad de nombrar un problema de salud que se reconoce dentro de una cultura en este caso la mexicana y que no se considera una enfermedad biomédica (Medina-Mora *et al.*, 2005). Los *nervios* y el *susto* son llamadas enfermedades de filiación cultural ya que engloban diferentes constelaciones de causas y síntomas coherentes y no solo son etiquetas empleadas por subgrupos (Baer *et al.*, 2003). Son un grupo de malestares que están reconocidos por la medicina tradicional mexicana y la medicina popular (Guzmán Gutiérrez *et al.*, 2014). Las personas que padecen *nervios* como enfermedad presentan síntomas como desesperación, alta o baja presión sanguínea, dolores de cabeza, pecho o abdominales, también se reporta que tienen problemas en ámbitos sociales, económicos, familiares y/o políticos. En el DSM-V publicado por la American Psychiatric Association (APA), se describe a los *nervios* como un estado de vulnerabilidad a experiencias vitales estresantes y desafiantes a diferentes circunstancias de la vida. En el manual se indica que los síntomas son irritabilidad, dificultad para dormir, nerviosismo e incapacidad para concentrarse, estos síntomas se asocian a otras afecciones mencionadas en el DSM-V como trastornos de ansiedad general, trastorno depresivo mayor o trastorno depresivo persistente (APA, 2013; López-Rubalcava y Estrada-Camarena, 2016). Se considera que quien padece *nervios* presenta síntomas similares al del trastorno depresivo y ansiedad (Guzmán Gutiérrez *et al.*, 2014). Por otra parte, el estudio de Weller *et al.* (2008) sugiere que los *nervios* representan una forma leve de depresión, esta situación no solo se presenta en México sino que puede

presentarse en otros países de América Latina o en cualquier país que emplee el término *nervios* para describir una enfermedad popular y presente los síntomas similares al trastorno depresivo y ansiedad.

Acciones para mitigar el aumento de trastornos mentales en México

En México se han creado programas para diagnosticar y tratar la depresión, un ejemplo de ellos es el Programa de Acción Específico para la salud mental 2013-2018. La estrategia se sustentó en el Modelo Miguel Hidalgo de Atención en Salud Mental y consistió en promover y prevenir los trastornos mentales con la finalidad de que se realicen diagnósticos tempranos al implementar atención ambulatoria en los centros de salud y en los centros integrales de salud mental. Además, se señalaba que la calidad de atención debía ser adecuada, a un costo reducido, tenía que haber instalaciones de unidades psiquiátricas en hospitales generales y villas de transición hospitalaria. También se debía otorgar una mejor rehabilitación y reinserción social mediante un “Taller de protección” en donde los pacientes desarrollarían habilidades y competencias necesarias para relacionarse y reintegrarse a la comunidad, mientras se recibía un salario (Secretaría de Salud, 2014). Esto se realizó debido a que en 2011 la OMS indicó que en México no había suficiente personal en los servicios de salud mental y tampoco se contaba con fondos, ya que, solo el 2% del presupuesto del sector salud se asigna a los servicios de salud mental. Además, se determinó que no había equipos multidisciplinarios en el sistema de salud mental, lo cual es necesario para llevar a cabo más investigaciones con la finalidad de manejar la carga de la enfermedad que irá en aumento en los próximos años (Alvarez-Monjaras y González, 2016).

Posteriormente, el gobierno mexicano informó el 10 de octubre de 2020 que se iban a integrar tres instituciones, Los Servicios de Atención Psiquiátrica (SAP), el Secretariado Técnico del Consejo Nacional de Salud Mental (STConsame) y la Comisión Nacional contra las Adicciones (Conadic) con la finalidad de conformar la Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones (Secretaría de Salud, 2020).

Programa de Salud Mental en hospitales de la CDMX

Entre 2016-2017, la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA) dispuso de un conjunto de servicios y programas conformados por psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, médicos y enfermeros para abordar de forma integral y oportuna los padecimientos de salud mental. Este programa de Salud Mental incluía programas

como médico en tu casa y medicina a distancia, así como jornadas de prevención como sana tu mente, sana tu cuerpo y tenía como enfoque principal atender los trastornos de ansiedad, conducta alimentaria, trastornos depresivos, así como adicciones, espectro autista y evitar el suicidio. Se estimó que entre 2016 y 2017 se atendió a cerca de 188,075 personas, todo con respecto a padecimientos de salud mental (SEDESA, 2017). El programa de salud en tu casa continúa vigente y dentro del sitio web de la SEDESA es posible encontrar información con respecto a las áreas de atención, a quien va dirigido, requisitos y el fundamento jurídico.

Depresión y otros trastornos mentales durante la pandemia ocasionada por COVID-19

Con la finalidad de mitigar la propagación del virus SARS-CoV-2 los gobiernos han dispuesto una serie de medidas que han limitado la movilidad de las personas y la sociabilización, lo que ha ocasionado cambios radicales en las rutinas cotidianas de las personas, pasando a una nueva realidad en donde se lleva a cabo teletrabajo, educación a distancia y en donde las personas con trastornos de salud mental son más vulnerables (OMS, 2020). Estas situaciones han ocasionado incertidumbre por el estado de enfermedad. Lo cual hace referencia a que durante una pandemia las personas se sienten estresadas y preocupadas de forma directa o indirecta, pueden sentir miedo de enfermarse o morir, pueden evitar acudir a centros de salud por miedo a infectarse, miedo a perder el sustento y perder su trabajo debido al confinamiento, a ser socialmente excluidas, a ser enviadas a cuarentena por estar asociadas con la enfermedad y miedo a perder a seres queridos, todo esto en conjunto con sentimientos de impotencia al no poder protegerlos. También pueden presentarse sensaciones de desamparo, aburrimiento y soledad (Comité Permanente entre organismos (IASC), 2020).

Lo anteriormente mencionado hace que las personas sean más propensas a padecer trastornos mentales, ya que las personas que pasan tiempo aisladas pueden tener síntomas asociados a trastornos depresivos, así como síntomas que pudieran estar relacionados con estrés postraumático. Por otra parte, las personas que ya habían sido diagnosticadas con estos padecimientos pueden ver agravada su situación. También se ha considerado que los síntomas de confusión, frustración y enojo que pudieran presentarse durante la pandemia, pueden ser factores detonantes para cometer suicidio (Infobae, 2020).

Acciones en México para mitigar el aumento de trastornos mentales durante la pandemia ocasionada por COVID-19

El gobierno de México ha proporcionado diversas herramientas para otorgar apoyo psicosocial, uno de los programas desarrollados se denomina “Lineamientos de respuesta y de acción en salud mental y adicciones para el apoyo psicosocial durante la pandemia por COVID-19 en México”. El otro instrumento es el “Cuestionario para la detección de riesgos a la salud mental COVID-19” elaborado por la Secretaría de Salud, la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y el Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). Al finalizar este cuestionario se proporciona retroalimentación y recomendaciones para actuar ante las emociones, pensamientos y comportamientos que se identifiquen y que puedan ser resultado de la contingencia de salud (Infobae, 2020; Secretaría de Salud, 2020).

La directora de la Organización Panamericana de la Salud, Carissa F. Etienne señaló en agosto de 2020 que era necesario que los países de las Américas tuvieran que expandir e invertir en servicios de salud mental para mitigar los efectos de la pandemia, también destacó que los profesionales de la salud que han trabajado durante la pandemia se encontraban agotados, con ansiedad y depresión (ONU México, 2020).

Propuso contratar y capacitar a más trabajadores de la salud con la finalidad de atender trastornos mentales, además de integrar la salud mental y el apoyo psicosocial dentro del sistema de atención primaria de salud para que sean de fácil acceso a las personas que lo necesitan. También hizo hincapié en que las enfermedades de salud mental constituyen una epidemia silenciosa que ha afectado a las Américas mucho antes que el SARS-CoV-2 (ONU México, 2020).

Diagnóstico del trastorno depresivo

El diagnóstico del trastorno depresivo se puede hacer mediante especificadores que se encuentran descritos en el DSM-V estos especificadores proporcionan información adicional con respecto al patrón de enfermedad, así como sus características clínicas. Para esto se toman en cuenta las características de la enfermedad, si es un episodio único, recurrente, cíclico, rápido o estacional. También se incluyen las características clínicas en donde se toma en cuenta si la angustia que presenta el paciente es leve, moderada o severa, también se indica si el trastorno depresivo tiene características mixtas, es atípico o melancólico. Dentro del diagnóstico también es importante mencionar el inicio del

trastorno si fue temprano, tardío o posparto y por último se toma en cuenta el estatus de remisión si fue parcial o completo (APA, 2013; Malhi y Mann, 2018).

Tratamientos para la depresión

Con la finalidad de atender los trastornos depresivos se cuenta con varias opciones, como puede ser el tratamiento farmacológico con el uso de antidepresivos, las terapias psicológicas y el uso de terapias complementarias.

La OMS en 2008 creó el Programa de acción para Superar las Brechas de Salud Mental, por sus siglas en inglés mhGAP, y la Guía de intervención IG-mhGAP en 2010 para los trastornos mentales, neurológicos y por uso de sustancias de abuso. En la guía mhGA-IG se describe un programa eficaz para evaluar y controlar la depresión, en donde se promueve la psicoeducación, se toman en cuenta los estresores psicosociales actuales y se reactivan las redes sociales. Cuando la depresión se considera leve se recomienda la terapia interpersonal y activación conductual. En caso de que la depresión sea diagnosticada moderada o grave, se administran fármacos antidepresivos, los cuales actúan a nivel de los neurotransmisores en el cerebro, en conjunto con terapia cognitiva conductual o psicoterapia interpersonal (OMS, 2020). También se recomiendan tratamientos complementarios como programas estructurados de actividad física, de relajación y de resolución de problemas, además, sugiere que no se atienda este trastorno con tratamientos ineficaces como el consumo de vitaminas (Alvarez-Monjaras y González, 2016; WHO, 2017; OMS, 2020).

Antidepresivos

Los antidepresivos actúan sobre los receptores presinápticos, posinápticos y sobre los transportadores de neurotransmisores, en consecuencia, la concentración de neurotransmisores en la sinapsis o de la neurona presináptica se ve alterada. Estos cambios conducen a una transducción de señales y a la señalización celular secundaria dentro de la neurona postsináptica, que eventualmente impacta los procesos de transcripción dentro del núcleo, lo que conduce al desarrollo de nuevas enzimas y proteínas. También se considera que los antidepresivos remodelan las redes neuronales al facilitar la plasticidad neuronal (Willner *et al.*, 2013).

Los mecanismos de acción de los diferentes fármacos antidepresivos hacen posible agruparlos en diferentes categorías. Aunque en general el mecanismo de acción de los

antidepresivos que se encuentran disponibles en el mercado tiene la finalidad de potenciar la neurotransmisión de monoaminas mediante diversos mecanismos. El mecanismo más común consiste en inhibir la actividad de los transportadores de monoaminas, de serotonina (SERT) y/o de norepinefrina (NE) con la finalidad de inhibir la recaptación del neurotransmisor. El otro mecanismo está basado en aumentar la disponibilidad de monoaminas al inhibir su degradación enzimática mediante los inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO). Pueden existir otras estrategias que tienen la finalidad de potenciar la acción de las monoaminas, incluyendo la unión de autorreceptores presinápticos o de receptores postsinápticos específicos (DeBattista, 2012). La Agencia de Medicamentos y Alimentación de los Estados Unidos de América, por sus siglas en inglés FDA clasifica a los antidepresivos de la siguiente forma:

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) (Figura 3) (Willner *et al.*, 2013).

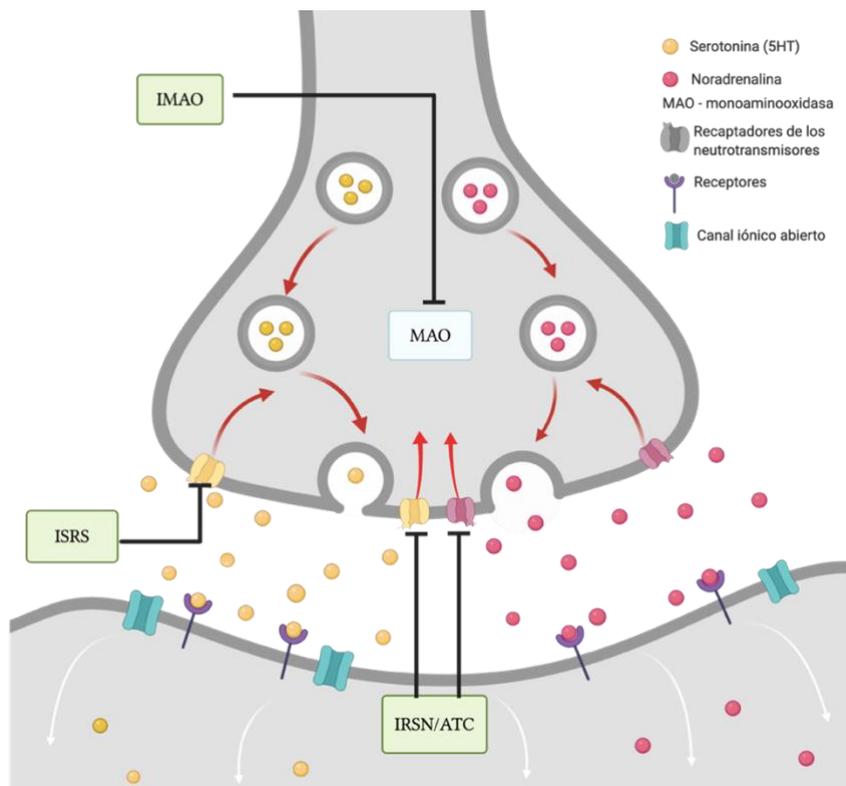


Figura 3. Mecanismos de acción de los antidepresivos. ISRS inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, IRSN inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ATC antidepresivos tricíclicos e IMAO inhibidores de monoaminoxidasa. Nota. Adaptado de “An overview of analgesics-anticonvulsants, antidepressants, and other medications (Part 3)” (p. 61) por Van Rensburg y Reuter, 2019 *South African Family Practice* y modificado en Biorender.com.

En México, con base en el Listado Actualizado de Medicamentos de Referencia, publicado en el 2017 y perteneciente a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) indica que algunos de los medicamentos que se emplean en México para tratar la depresión son los siguientes: Seropram (Bromhidrato de citalopram), Prozac 20 y Prozac 20 dispersable (Clorhidrato de fluoxetina), los cuales pertenecen a la categoría ISRS, Cymbalta (Clorhidrato de duloxetina) y Efexor XR (Clorhidrato de venlafaxina), pertenecen a la categoría IRSN, Adepsique (amitriptilina, diazepam y perfenazina) y Tofranil y Tofranil 10 (Clorhidrato de Imipramina), que pertenecen a la categoría ATC (Cofepris, 2017).

Estos medicamentos pueden presentar efectos secundarios. Los antidepresivos que pertenecen a la categoría ISRS pueden ocasionar disfunción sexual, problemas gastrointestinales, náuseas, diarrea, problemas relacionados con el sistema nervioso central (SNC) como son ansiedad e insomnio. Los medicamentos que pertenecen a la categoría IRSN también pueden ocasionar náuseas, mareos, insomnio, somnolencia y boca seca, mientras que los ATC ya no se emplean de forma recurrente debido a su toxicidad, ya que existen medicamentos más selectivos, algunos de los efectos secundarios que se observan son boca seca, constipación, retención urinaria, visión borrosa, confusión y delirio y en casos graves problemas cardíacos (Khawam *et al.*, 2006). Estos efectos se pueden presentar en el 15 % de las personas que los consumen y se estima que al menos el 5% dejará el tratamiento debido a estos efectos secundarios (Medina y García de León, 2004).

Depresión resistente al tratamiento

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante llevar a cabo investigación con la finalidad de encontrar tratamientos alternativos, ya que, aunados a los efectos secundarios, también se han llegado a reportar casos en donde el trastorno depresivo mayor persiste pese al tratamiento. Se estima que a nivel mundial entre el 10 – 30 % de las personas que padecen depresión mayor presentan síntomas resistentes al tratamiento en conjunto con deterioro de la salud física y pensamiento suicidada (Al-Harbi, 2012; Voineskos *et al.* 2020). Además, casi la mitad de los pacientes que presentaron remisión total pueden presentar síntomas residuales que continúan afectando su calidad de vida y que aumentan la probabilidad de recaída (Touloumis, 2021).

Con la finalidad de tratar la depresión que persiste pese al tratamiento, se han evaluado

diversos compuestos en modelos experimentales de depresión, como por ejemplo: el pindolol, inositol, estimulantes del SNC, hormonas, ácidos grasos omega-3, S-adenosil-L-metionina, ácido fólico, lamotrigina, modafinilo, riluzol, topiramato y plantas medicinales (Shelton *et al.*, 2010).

El inositol se considera la base estructural para múltiples segundos mensajeros en las células eucariotas, se ha probado su eficacia en el tratamiento de la depresión unipolar que es resistente a ISRS, pero no se han visto efectos significativos. Con respecto al pindolol se piensa que su mecanismo de acción se basa en la capacidad que tiene para bloquear las respuestas mediadas por el receptor 5-HT_{1A} mejorando el efecto terapéutico de los ISRS, aunque debido a la actividad betabloqueante (receptores adrenérgicos β) que presenta, se contraindica para pacientes con antecedentes de asma, trastornos de conducción cardíaca, alergias graves y diabetes mellitus. En el caso de los estimulantes del SNC estos no han sido ampliamente estudiados, pero entre los estimulantes que se han probado se encuentran la pemolina y la dextroanfetamina como potenciadores de los antidepresivos en conjunto con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). En el estudio realizado por Fawcett *et al.* (1991) se trataron 32 pacientes con IMAO+ pemolina e IMAO+ dextroanfetamina. Los pacientes se encontraban deprimidos (ambulatorios) y refractarios al tratamiento convencional con antidepresivos. En el estudio se observó una remisión del 78% de los pacientes por al menos 6 meses, cabe destacar que la combinación no se encuentra aprobada por la FDA, además de que no se consideran la primera opción para tratar trastornos de salud mental debido a los efectos secundarios y problemas de seguridad que poseen los IMAO así las interacciones que pudieran tener con otros fármacos o con alimentos. Es importante destacar que los IMAO no deben mezclarse con otros antidepresivos como los ISRS, ya que pueden ocasionar el síndrome serotoninérgico. Los IMAO solo se consideran una opción cuando otros medicamentos no tienen éxito (Shelton *et al.*, 2010; Sub Laban y Saadabadi, 2022).

Con respecto a los ácidos grasos omega-3 están presentes en los lípidos cerebrales y tienen funciones fisiológicas y estructurales, también se han relacionado con la fluidez de la membrana, la unión de proteínas a la membrana, la neuroinflamación, así como en el funcionamiento de diversos receptores y canales iónicos. También se ha atribuido su participación en el eje hipotálamo pituitario-suprarrenal, en la supervivencia celular y en la transducción de señales. Algunos de estos ácidos grasos poliinsaturados son el ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapentanoico los cuales se pueden encontrar en el

pescado. Actualmente, el estudio del consumo de ácidos grasos omega-3 se ha considerado una línea prometedora de investigación con la finalidad de evaluar si la administración de estos, pudiera ser un potencial tratamiento para la depresión. Debido a que se cuenta con diversos antecedentes que respaldan lo anteriormente planteado, ya que, la depresión es menos prevalente en las sociedades que tienen un alto consumo de pescado, el cual posee altos niveles de omega-3. Las investigaciones que se tienen es que al estudiar a una cohorte japonesa se observó una relación inversa entre el consumo de ácidos grasos y los síntomas depresivos. Además, su efecto se ha comprobado con ensayos clínicos en donde la depresión se indujo con interferón-alfa en pacientes que padecían hepatitis C y mostraron un retraso en la aparición de los síntomas inducidos por el interferón-alfa (Nabavi *et al.*, 2017). Aunque Nahas y Sheikh (2011) consideran que es necesario realizar más investigación debido a que la depresión no es una enfermedad específica sino un síndrome que presenta múltiples posibilidades fisiopatológicas, por lo que los niveles de ácidos grasos omega-3 podrían ser solo una de las causas de la depresión.

El S-adenosilmetionina (SAM-e), es una molécula que se encuentra de forma natural en las células humanas y participa en la metilación de fosfolípidos de la membrana, en la mielina, colina y catecolaminas y en moléculas importantes para la función cerebral afectando de forma directa la producción de neurotransmisores. Cuomo *et al.* (2020) realizaron una revisión sistémica sobre el uso de SAM-e en los casos de trastornos depresivo mayor. Encontrando que hay diversos estudios que comprueban que SAM-e es capaz de inducir un efecto antidepresivo, con pocos efectos secundarios y con un inicio de acción relativamente rápido. Sin embargo, el número de ensayos se considera pequeño y es necesario realizar más estudios incrementando el número de participantes con la finalidad de establecer su eficacia.

Con respecto a las plantas medicinales, el remedio herbal más usado es la hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae)), los estudios clínicos han demostrado que el extracto de *H. perforatum* administrado en casos de depresión leve-moderada presenta una eficacia similar al efecto que producen los antidepresivos, pero no se considera eficaz en pacientes diagnosticados con depresión mayor, por lo que no se recomienda su uso en este grupo. La hierba de San Juan tiene reportados diversos efectos secundarios como mareos, problemas digestivos, sequedad de la boca, cansancio y sedación, pero que aparecen en menor medida en comparación con los efectos

secundarios que producen otros antidepresivos. Aun así, es de suma relevancia tener en cuenta el potencial de interacciones que pudiera tener por lo que se recomienda no administrarla en junto a fármacos, anticonvulsivantes, triptanos, digoxina, ciclosporina, antidepresivos ISRS y anticonceptivos orales (Romero y González, 2005; Shelton *et al.*, 2010; Tian *et al.*, 2014).

Plantas medicinales en México

Se estima que México alberga 30 000 especies de plantas y entre 3 000 y 5 000 se considera que poseen un posible uso medicinal, su uso es empírico y se emplean para tratar problemas de salud tanto en zonas rurales como urbanas. La actividad que presentan las plantas medicinales se debe principalmente a los metabolitos secundarios que contienen. Muchas de estas plantas no presentan estudios científicos que determinen dichos metabolitos o que apoyen su uso medicinal (Palma-Tenango *et al.*, 2017).

Plantas usadas para el tratamiento de la depresión

En México, se utilizan al menos 9 especies vegetales para el tratamiento de la depresión o tristeza, las especies pertenecen a 8 familias, entre ellas están *Argemone mexicana* L. (Papaveraceae), *Galphimia glauca* Cav. (Malpighiaceae), *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clements (Amaranthaceae) y *Chiranthodendron pentadactylon* Larreat. (Malvaceae) que son endémicas de México y *Pycnus flavescens* (L.) P.Beauv. ex Rchb. (Cyperaceae), la cual es nativa, también se incluyen a otra planta, la cual corresponde a *Cyperus esculentus* L. (Cyperaceae) (Guzmán Gutiérrez *et al.*, 2014). En el caso de *C. esculentus* se trata de una planta exótica originaria de Eurasia e introducida en México, esta especie causa problemas en cultivos de interés comercial debido a que es una hospedera de virosis y nematodos (Vibrans, 2009).

***Libellus de medicinalibus indorum herbis* o Códice de la Cruz-Badiano**

El Códice de la Cruz Badiano, Librito de las hierbas medicinales de los indios o *Libellus de medicinalibus indorum herbis* se considera el texto más antiguo de medicina en América. Su elaboración fue encargada por Don Francisco de Mendoza, quien era hijo del virrey de la Nueva España Antonio de Mendoza, con la finalidad de obsequiárselo al Rey Carlos V. Quienes estuvieron a cargo de elaborarlo fueron Martín de la Cruz y Juan Badiano, ambos pertenecían al Colegio de la Santa Cruz de Tlatelolco o de Santiago

Tlatelolco. El colegio fue creado por los frailes franciscanos de la Nueva España y tenía la finalidad de enseñar los principios de la cultura occidental a los hijos de indígenas nobles que pertenecían a la monarquía del emperador Moctezuma. Los hijos de estos indígenas eran capaces de hablar y escribir latín, además de la lengua náhuatl, así como la lengua castellana (Rios Castillo *et al.*, 2012; Somolinos-Palencia, 1990; INAH, s/f;).

La obra se realizó bajo la supervisión de Fray Jacobo De Grado, el médico indígena Martín de la Cruz dictó en náhuatl el uso y las propiedades que poseían los elementos terapéuticos que se obtenían de la naturaleza y que se empleaban en la medicina indígena mexicana, mientras que un estudiante del Colegio de la Santa Cruz, llamado Juan Badiano, se encargó de pasar al latín el texto. Los glifos pictóricos presentes en el códice se considera que fueron elaborados por una persona o personas que poseían el oficio de “*tlacuilo*”, las personas con este oficio confeccionaban documentos pictográficos de tradición indígena conocidos como códices (Somolinos-Palencia, 1990; Galarza, 1997; Noguez y Wood, 1998; González Morales, 2015; INAH, s/f).

Dentro de este texto se encuentra descrito en el folio 41r el remedio para la sangre negra o “*nigri remedium sanguinis*”, el cual se preparaba con las plantas Huitzquilitl identificada como *Cirsium ehrenbergii* Tlatlancuaye identificada como *Peperomia galioides*, en conjunto con otros ingredientes de origen animal y mineral (Figura 4).

El remedio para la sangre negra se describe a continuación:

Se cuecen en agua las ramas y raíces molidas de las hierbas cuauhtla huitzquilitl y tlatlancuaye; se les agrega perla, hígado de lobo y pulque. Debe beber ese líquido así preparado. Separadamente, ha de beber antes de la comida el jugo exprimido de diversas flores que huelen bien. Ha de andar en lugar sombreado y se ha de abstener de trato carnal. Beberá muy moderadamente el pulque y mejor no lo bebe si no es como medicina. Dedíquese a cosas alegres, como es el canto, la música, el tocar los instrumentos con los que acostumbramos acompañar nuestras danzas públicas (Bye y Linares, 2013).

El remedio para la sangre negra se encuentra asociado al humoralismo Hipocrático. Los hipocráticos explicaron el organismo humano al emplear el concepto de humor, el cual era un elemento secundario del cuerpo, era el soporte y sustrato de las cuatro cualidades

elementales que eran el calor, la sequedad, la frialdad y la humedad, estos eran equivalentes a los elementos de la naturaleza fuego, tierra, aire y agua, el humor se caracterizaba por su fluidez y miscibilidad, la tierra se encontraba asociada con el humor de la *bilis negra*. Además, cada uno de estos humores estaba asociado a un temperamento, cuando las personas tenían un temperamento melancólico era el resultado del predominio de la tierra, el cual era transportado por el humor *bilis negra* (De Sagrera, 2008; De Freitas, 2016). Teniendo en cuenta lo anterior, se puede decir que el “remedio para la sangre negra” se encuentra asociado al humor *bilis negra* que hacía referencia a la melancolía, y a los sentimientos de tristeza y temor, pueden ser algunos de los síntomas que se observan en las personas que padecen depresión.



Figura 4. Remedio para la sangre negra o “*nigri remedium sanguinis*”. En la imagen se observa a *C. ehrenbergii* y *P. galoides* en el Códice de la Cruz Badiano, Folio 41r. Nota. Adaptado de INAH, 2022. (<https://mediateca.inah.gob.mx/repositorio/islandora/object/codice:851#page/1/mode/1up>) CC BY-NC

Género *Cirsium* Mill. (Asteraceae)

Cirsium Mill. es un género de hierbas perennes y anuales, comprende cerca de 250-300 especies en todo el mundo, generalmente se encuentran distribuidas en Norteamérica, Asia Central y Europa Central (Shi y Werner, 2011; Ghimire *et al.*, 2018).

El género pertenece a la familia Asteraceae, antes llamada Compositae, que es considerada la más grande de la flora en México, ya que cuenta con 26 tribus, 417 géneros y 3 113 especies, de las cuales 3 050 se consideran especies nativas y 1 988 se consideran endémicas de México (Villaseñor, 2018). Muchas especies del género *Cirsium* se han usado en la medicina tradicional china y japonesa, reportándose que presentan gran diversidad de actividades biológicas (Jeong *et al.*, 2018). También se ha reportado su uso en la medicina tradicional mexicana, principalmente en el centro del país y al norte en Estado Unidos se han registrado usos por nativos americanos como los comanches (Southwest Desert Flora, 2020).

***Cirsium ehrenbergii* Sch. Bip. (Asteraceae)**

Es una planta endémica de México que se distribuye en las zonas montañosas y húmedas del Valle de México (Figura 5), a una altura de 400-2600 m.s.n.m, en bosques perturbados de coníferas y encinos, así como en praderas alpinas y subalpinas. Se emplea en la medicina popular en los estados de Durango, Nuevo León, Jalisco, Hidalgo, Morelos y Veracruz. *C. ehrenbergii* tiene una altura de 70 cm a 1.5 m, su tallo es erecto de color amarillento, rojizo con pubescencia. Las hojas son pecioladas y constan de segmentos triangulares con margen espinoso dentado. Las cabezuelas van de color rosa a rojo y constan de inflorescencias con 100 a 250 flores (Figura 6). Florece de agosto a mayo. (Rzedowski *et al.*, 2005).

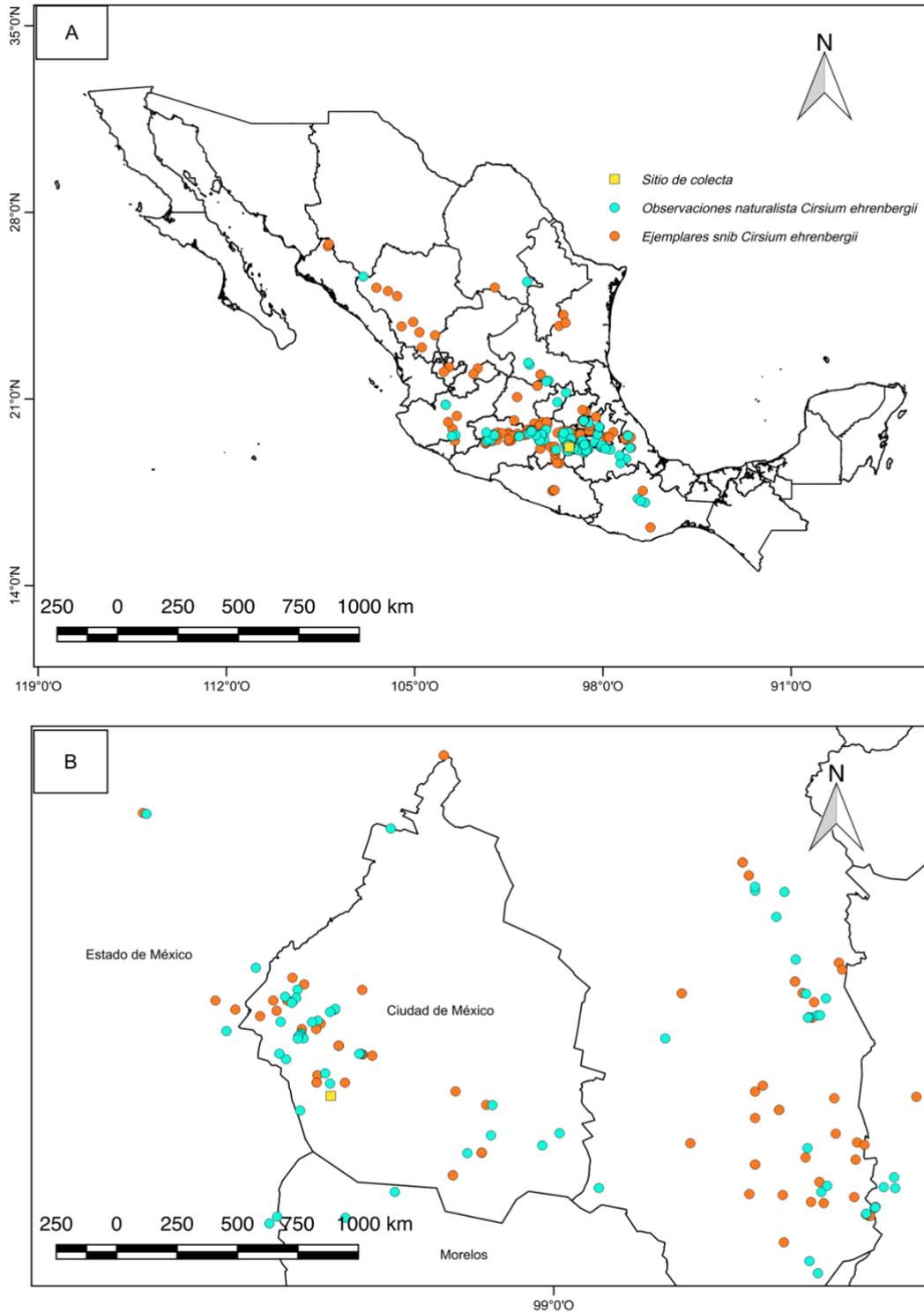


Figura 5. A) Distribución de *Cirsium ehrenbergii* Sch. Bip. (Asteraceae) en México. B) Sitio de colecta. Datos de Naturalista, 2019 se tomaron en cuenta las observaciones y ejemplares SNIB. Mapa elaborado con QGIS versión 2.18 Las Palmas.



Figura 6. *Cirsium ehrenbergii* Sch. Bip. (Asteraceae). A) se observan las cabezuelas rojas-rosas, tallo con pubescencia y hojas pecioladas con margen espinoso dentado. B) y C) Cabezuelas, D) Raíces tuberosas. Nota. Guzmán Gutiérrez, 2020.

Química y Farmacología del género *Cirsium* Mill.

No se cuenta con artículos científicos, químicos, farmacológicos o que reporten actividad sobre el SNC para la especie *C. ehrenbergii*. La estudiante González Diego (2019) quien pertenece a nuestro grupo de investigación, estudió la actividad antiinflamatoria y el perfil farmacológico del extracto etanólico de partes aéreas de *C. ehrenbergii*. Con respecto a la actividad antidepresiva realizó las pruebas de CA, NF, CE y cruz elevada, concluyendo que el extracto etanólico de hojas no tuvo efecto sedante a dosis de 300 mg/kg y tampoco presentó actividad antidepresiva a una dosis de 300 mg/kg; también concluyó que los extractos de baja polaridad tenían actividad antiinflamatoria y contenían triterpenos como el taraxasterol y β -sitosterol, entre otros (González Diego, 2019).

Existen artículos científicos que corresponden a otras especies del género *Cirsium*. En donde se han descrito diversos compuestos como flavonoides, esteroides y derivados de ácidos grasos, también se ha reportado actividad biológica sobre el SNC (Chung *et al.*, 2016; Nugroho *et al.*, 2011; Walesiuk *et al.*, 2010). Se cuenta con la evaluación de la actividad antidepresiva por Park *et al.* (2006), a partir del extracto metanólico del ejemplar completo de *C. japonicum* el cual se administró a ratones ICR machos a una dosis de 20, 100, 300, 500 mg/kg y posteriormente se realizaron las pruebas conductuales de NF y CA, encontrándose que a una dosis de 300 mg/kg el tiempo de inmovilidad en el modelo de NF se veía reducido por lo que se determinó que presentaba un efecto

antidepresivo. Posteriormente, De la Peña *et al.* (2014) determinaron nuevamente un efecto antidepresivo al administrar el extracto etanólico a ratones macho ICR a una dosis de 200 mg/kg y concluyendo que este efecto pudo deberse a uno de los metabolitos aislados del extracto el cual correspondía a la luteolina.

JUSTIFICACIÓN

Debido al incremento de trastornos mentales y específicamente al incremento en la incidencia del trastorno depresivo, es necesario buscar alternativas para su tratamiento, ya que el tratamiento convencional con antidepresivos puede presentar efectos secundarios, generar tolerancia o puede perder su eficacia, entre otros. México cuenta con una diversidad de plantas que tienen registro de ser empleadas como medicinales y posee un acervo histórico en donde se han registrado algunos de sus usos.

Como se mencionó en los antecedentes de este escrito, ejemplo de lo antes mencionado es el Códice de la Cruz-Badiano (siglo XVI), donde aparece descrita la especie *C. ehrenbergii*, incluida en el remedio contra la sangre negra, en el que se utilizaban sus raíces y pulque, entre otros. La sangre negra es una enfermedad relacionada con la melancolía y la depresión. Por otra parte, está reportado que la especie *C. japonicum* presentó efecto antidepresivo en ratones (De la Peña *et al.*, 2014). Por lo que, en este trabajo, siguiendo un criterio etnomédico y quimiotaxonómico se determinó la actividad antidepresiva del extracto etanólico de las raíces de *C. ehrenbergii*.

HIPÓTESIS

Con base en los antecedentes etnomédicos y quimiotaxonómicos de *C. ehrenbergii*, el extracto etanólico obtenido a partir de su raíz presentará actividad antidepresiva.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la actividad antidepresiva del extracto etanólico de raíces de *C. ehrenbergii*.

OBJETIVOS PARTICULARES

Realizar una revisión sobre los usos medicinales actuales de *C. ehrenbergii* y de otras especies del género *Cirsium*.

Determinar la actividad antidepresiva en ratones en el modelo de campo abierto y nado forzado.

Identificar al menos uno de los componentes activos del extracto etanólico de raíz de *C. ehrenbergii*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda de información acerca de la química y actividad biológica, así como de las especies del género *Cirsium* se llevó a cabo mediante el motor de búsqueda Google Académico, las bases de datos SCOPUS, TesiUNAM, y BidiUNAM así como en la página de la Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Además, se consultaron ejemplares digitalizados que se encuentran en el sitio web del Herbario Nacional de México (MEXU). Con la finalidad de obtener el nombre común o información sobre el uso medicinal de las especies.

Colecta del material vegetal y obtención del extracto etanólico a partir de la raíz de *Cirsium ehrenbergii*

Se colectó *C. ehrenbergii* en el Parque Nacional Cumbres del Ajusco, Ciudad de México, sobre la carretera Xalatlaco-El Ajusco (19° 11' 49 " N, 99° 15' 29" O a 3420 m.s.n.m), en 2017 (Figura 6). A partir de uno de los ejemplares se obtuvieron las raíces, mientras que el segundo ejemplar colectado fue depositado en el herbario de la Facultad de Ciencias UNAM (FCME) con el número de registro 0163435.

Las raíces se dejaron secar a temperatura ambiente, se limpiaron, se fragmentaron de forma manual, se pesaron y se maceraron por una semana en etanol (EtOH). El extracto se filtró y posteriormente se concentró al evaporar el disolvente en un rotavapor (BÜCHI R-II). Este procedimiento se repitió un total de 3 veces. El rendimiento del extracto se obtuvo empleando la siguiente fórmula.

$$\frac{100 * \text{Peso del extracto (g)}}{\text{Peso del material vegetal seco utilizado (g)}} = \% \text{ de rendimiento del extracto}$$

Extracción de linarina a partir de las hojas de *Buddleja cordata*

Debido a la poca cantidad de extracto que se obtuvo de las raíces de *C. ehrenbergii* se decidió buscar una fuente alterna para la obtención de linarina. Fue seleccionada la especie *Buddleja cordata* Kunth. (Scrophulariaceae) (Figura 7), donde se ha reportado su

presencia, el método que se siguió para realizar la extracción de linarina estaba basado en el artículo de Rodríguez-Zaragoza *et al.* (1999). *B. cordata* es una especie que se encuentra ampliamente distribuida en las áreas verdes del Instituto de Química, las cuales forman parte de la Reserva Ecológica del Pedregal de San Ángel, (REPSA).

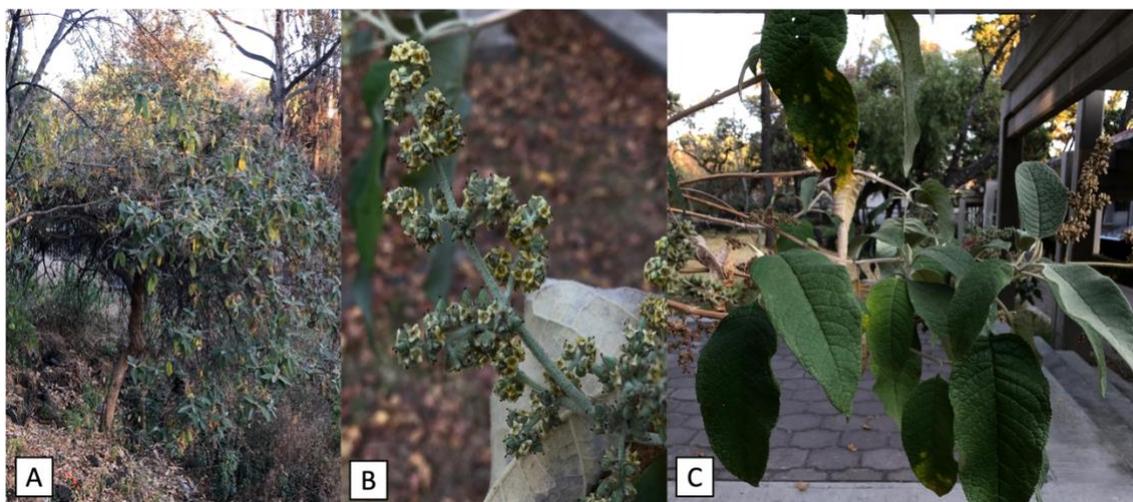


Figura 7. *Buddleja cordata* Kunth. (Scrophulariaceae). A) árbol o arbusto dioico de 2 a 15 m de altura, B) Inflorescencia paniculada terminal, flores en grupos de 5-10 por címula, corola blanca, amarilla o crema, C) Hojas lanceoladas, ovadas u oblongas a elíptica, ápice agudo acuminado, margen entero serrado o serrulado, textura coriácea, el haz de las hojas jóvenes es tomentoso, haz de las hojas maduras glabras o glabrescente, envés con tomento adpreso y a veces con espeso tomento flocoso (Ocampo-Acosta, 2003).

Colecta del material vegetal y obtención del extracto metanólico a partir de las hojas de *Buddleja cordata*

La colecta de hojas de *B. cordata* se llevó a cabo en las áreas verdes del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, con las coordenadas 19°19'55"N 99°10'55"O. Un ejemplar fue depositado en el Herbario de la Facultad de Ciencias, UNAM (FCME) con el número de voucher 178430.

Las hojas de *B. cordata* se dejaron secar durante dos semanas sobre papel periódico a temperatura ambiente, posteriormente se molieron de forma manual y se pesaron en una báscula digital.

Las hojas se maceraron durante una semana en hexano, se filtró el extracto y posteriormente se eliminó el disolvente en un rotavapor (BÜCHI- II), después se maceraron durante otra semana en metanol (MeOH), se filtró el extracto y se concentró en un rotavapor, durante este proceso se observó que precipitó un sólido amorfo de color

blanco. Esta observación correspondió a lo que se ha reportado por Martínez Vázquez *et al.* (1996) y Rodríguez Zaragoza *et al.* (1999).

Purificación y aislamiento de linarina a partir del extracto metanólico de las hojas de *Buddleja cordata*

El aislamiento de linarina a partir del extracto metanólico de hojas de *B. cordata*, se realizó utilizando diferentes técnicas cromatográficas, como cromatografía en columna (CC) y cromatografía en capa fina (CCF). El compuesto aislado fue identificado mediante las técnicas espectroscópicas de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN), en este último caso analizando espectros homonucleares (^1H y ^{13}C), bidimensionales homonucleares COSY y heteronucleares HMBC y HSQC. Otra técnica no espectroscópica empleada fue la espectrometría de masas (EM).

El extracto metanólico de hojas de *B. cordata* se fraccionó por CC fase normal (Figura 14). Se pesaron 132.5 g de extracto, se mezclaron con silica gel 70/230 y se dejó evaporar el disolvente sobre una parrilla de calentamiento a 100 °C dentro de la campana de extracción.

Posteriormente, la columna cromatográfica se empaquetó con silica gel 70/230 y CH_2Cl_2 , y se vertió el extracto de *B. cordata*. Se comenzó a eluir empleando CH_2Cl_2 y a la fase móvil se le incrementó la polaridad de forma gradual agregando MeOH hasta alcanzar un gradiente de MeOH- CH_2 - Cl_2 . 80:20. Las fracciones obtenidas se concentraron en un rotavapor y se monitoreó su composición mediante CCF fase normal y bajo luz UV a 254 nm y 366 nm, posteriormente se revelaron con sulfato cérico.

Evaluación de la actividad antidepresiva

Todos los procedimientos que involucran el uso de animales de experimentación se llevaron a cabo conforme a lo descrito en la Norma Oficial Mexicana: Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999), acorde con las reglas internacionales sobre el uso de animales de experimentación. Además, el protocolo experimental fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Química de la UNAM (CICUAL-IQ-002-17).

La actividad antidepresiva se evaluó mediante la prueba de NF, como modelo conductual

(Figura 10). Se emplearon ratones macho CD1 con un peso entre 25-30 g, proporcionados por la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Se administraron los tratamientos por vía esofágica (p.o.). Los ratones se mantuvieron en jaulas en grupos de 10, con acceso libre a agua y alimento, en el cuarto de alojamiento de animales de experimentación del Instituto de Química, a temperatura controlada (20-26 °C) y un ciclo luz/obscuridad de 12/12 h.

Se emplearon 30 ratones divididos en tres grupos, al grupo control se le administró el vehículo, solución salina (S.S.) (0.9 %) con tween 80 (0.5 %); al grupo control positivo se le administró imipramina (Imi) 30 mg/kg, antidepresivo tricíclico ampliamente utilizado como fármaco de referencia (Porsolt *et al.*, 1977; Birkenhäger *et al.*, 2005); al tercer grupo se le administró el ETr de *C. ehrenbergii* 300 mg/kg, los tratamientos se administraron por triplicado a las 24 h, 18 h, y 1 h antes de realizar las pruebas conductuales, este esquema de administración ya ha sido estandarizado por nuestro grupo de investigación (Guzmán-Gutiérrez *et al.*, 2012; Díaz Cantón, 2018; González Diego, 2019). Además, la dosis a evaluar del extracto se determinó con base en un estudio sobre la actividad antidepresiva de la especie *C. japonicum* (Park *et al.*, 2006).

Prueba de campo abierto (CA)

Previo a la prueba de NF se realiza la prueba de CA la cual comenzó a emplearse por Hall (1934), (Figura 8), el modelo CA se usa para validar la prueba de NF, para determinar si la reducción en la inmovilidad observada se debe a un efecto antidepresivo y no a un aumento en la actividad motora espontánea. Consiste en introducir al ratón dentro de un área delimitada (18 x 28 cm) y dividida en 12 cuadrantes, el ratón se coloca al centro y durante dos minutos se graba, posteriormente se cuenta cuantos cuadrantes recorrió. Solo se cuentan los cuadrantes en donde el ratón colocó las 4 patas. Una modificación significativa del número de cuadrantes recorridos del grupo de prueba con respecto al grupo de control, indica que la sustancia de prueba modifica la actividad motora espontánea (Mora Gallegos y Salas Castillo, 2014).

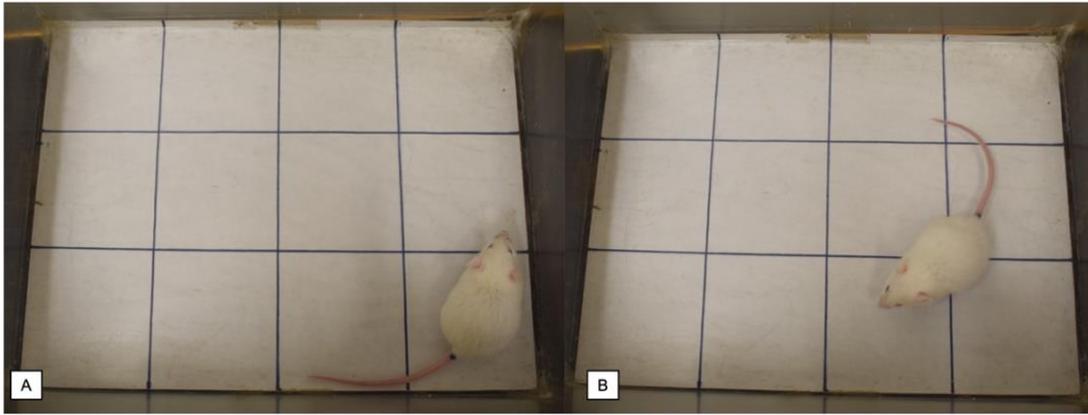


Figura 8. Campo abierto (CA). A) A) Ratón con sus 4 patas sobre un cuadrante y B) Ratón recorriendo el cuadrante de forma transversal, lo cual no cuenta como un cuadrante recorrido debido a que no posa sus 4 patas sobre un solo cuadrante. Imágenes tomadas durante la prueba de CA.

Cilindro de exploración (CE)

Es una prueba empleada para determinar la actividad sedante (Figura 9). Para llevar a cabo la prueba se utiliza un cilindro de vidrio transparente de 30 cm de altura x 11 cm de diámetro y 3 mm de grosor. En la base se colocó un papel blanco y posteriormente se introdujo al ratón. Se contabilizó el número de levantamientos que realizó el ratón sobre sus extremidades posteriores durante un periodo de 5 min. Entre cada ratón el cilindro se limpió con solución etanólica al 10% v/v y se cambió el papel blanco. Una disminución del número de levantamientos con respecto al grupo control se interpreta como un efecto sedante (Guzmán-Gutiérrez *et al.*, 2012).

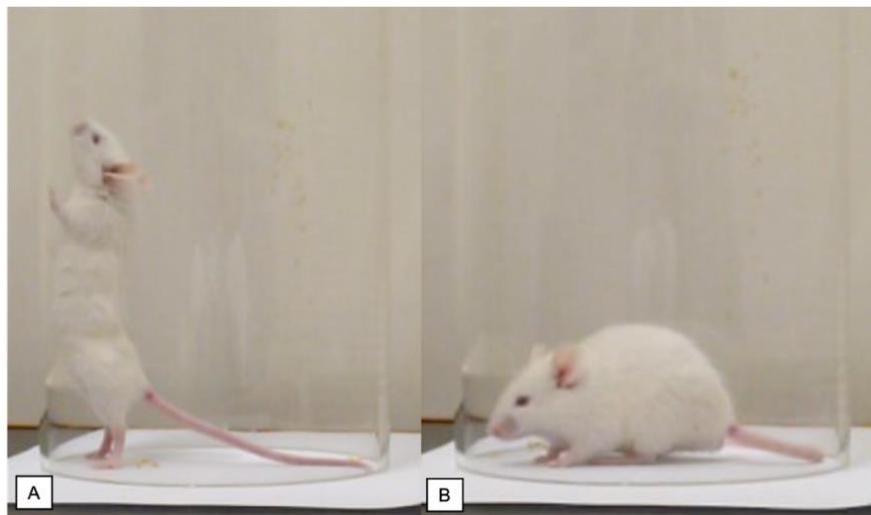


Figura 9. Cilindro de exploración (CE). A) Ratón realizando levantamientos sobre sus dos patas traseras con la finalidad de inspeccionar y familiarizarse con el espacio. B) Ratón sin realizar levantamientos dentro del CE. Imágenes tomadas durante la prueba de CE.

Prueba de nado forzado (NF)

Fue desarrollada por Porsolt *et al.* (1977). Consiste en introducir a un ratón en un cilindro de acrílico con agua del que no puede salir y no toca el fondo (27 cm de altura x 10 cm de diámetro). El agua debe tener una temperatura de 24 ± 1 °C y se añade hasta los 15 cm de la altura total del cilindro. El ratón al intentar salir presenta una serie de conductas características, como el nado e intentos de escalamiento, alternando con periodos en los que se queda inmóvil. La inmovilidad es considerada una conducta de desesperanza y se considera que está asociada con mecanismos y factores relacionados con la depresión (Mora Gallegos y Salas Castillo, 2014). La prueba tuvo una duración de 6 minutos, los ratones fueron grabados durante ese tiempo dentro el cilindro con agua, al finalizar la prueba solo se leyeron los últimos 4 minutos (240 s) (Guzmán-Gutiérrez *et al.*, 2012). La disminución en el tiempo de inmovilidad del grupo de prueba con respecto al control, indica un potencial efecto antidepresivo de la sustancia evaluada. La prueba de NF se valida con la prueba de CA (Hall, 1934).

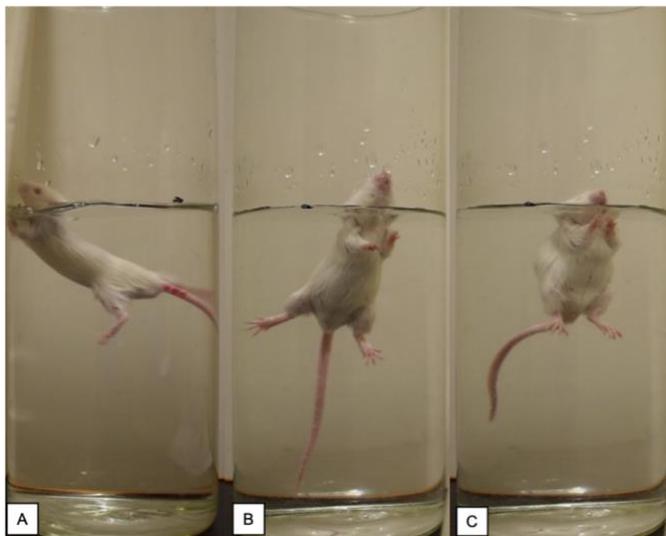


Figura 10. Nado forzado (NF). A) y B) intentos de nado, C) ratón inmóvil sin intentos de nado o escalamiento. Imágenes tomadas durante la prueba de NF.

Análisis estadístico

Respecto a los resultados obtenidos en los bioensayos, se empleó el modelo estadístico de el Análisis de la Varianza (ANOVA), seguido por la prueba de Dunnett, para determinar diferencias significativas entre grupos. El nivel de significación fue de $p < 0.05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Información bibliográfica sobre las especies del género *Cirsium* Mill a nivel mundial

Se encontró que 3 especies del género *Cirsium*, las cuales corresponden a *Cirsium setidens*, *C. japonicum* y *C. rivulare* cuentan con artículos en donde se reportan compuestos químicos y actividad biológica sobre el SNC. Cabe destacar que existen artículos en donde se han descrito fitoquímicamente a otras especies del género, pero debido a los intereses del presente trabajo, solo se consideró a las especies que contaban con estudios sobre su actividad sobre el SNC, además de estar relacionadas con el trastorno depresivo.

Cirsium setidens Nakai

Los estudios han demostrado que las partes aéreas de *C. setidens* contienen abundantes cantidades de vitaminas, proteínas y compuestos fenólicos (Lee, 1966; Jeong *et al.*, 2018), también se ha descrito la presencia de glucósidos como pectolarina y linarina extraídos a partir de las hojas (Nugroho *et al.*, 2011). Mientras que otros autores como Chung *et al.* (2016) reportaron la presencia de β -sitosterol, daucosterol y pectolarina en un extracto de acetato de etilo (AcOEt) (Cuadro 1).

Con respecto a los estudios farmacológicos, Nugroho *et al.* (2011) administró pectolarina aislada de *C. setidens* a ratones a una dosis de 10 y 20 mg/kg, comprobando la actividad biológica sedante de este glucósido al mejorar el tiempo de sueño inducido por pentobarbital (Nugroho *et al.*, 2011) (Cuadro 1). Además, Chung *et al.* (2016) realizó pruebas empleando daucosterol, pectolarina y astragalina obtenida de *Aster scaber* a concentraciones de 5 y 10 $\mu\text{g/mL}$ y observó una reducción en la muerte celular inducida por estrés oxidativo y la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares en la línea celular SK-N-SH (células humanas de neuroblastoma). Con este estudio demostró que estos compuestos son antioxidantes y por ende poseen efectos neuroprotectores. Los efectos neuroprotectores actualmente se consideran un factor importante de la acción de los antidepresivos debido a que se han descrito nuevos aspectos relacionados con la fisiopatología de la depresión, en donde se incluye a la neuroprotección y a la neuroplasticidad. Debido a que se relaciona la depresión con la pérdida de volumen del hipocampo, así como con degeneración neuronal, específicamente en los casos de depresión mayor, la cual se caracteriza por una pérdida

de células gliales, contracción dendrítica y disminución de la neuroplasticidad (Álamo *et al.*, 2019) (Cuadro 1). Con base en estos antecedentes, un compuesto como la pectolarina el cual produce un efecto neuroprotector puede ser un buen candidato para probarse también como un antidepresivo.

Cuadro 1. Compuestos descritos para *Cirsium setidens* Nakai.

Compuestos		Parte de la planta	Actividad reportada	Referencias
Flavonoides	Esteroles			
setidenósidos A y B, linarina, Éster metílico del ácido 5-O-E-p-cumarolíquínico, siringina		partes aéreas (flores)		Jeong <i>et al.</i> , 2018
pectolarina	daucoesterol β-sitosterol		neuroprotector	Chung <i>et al.</i> , 2016
linarina pectolarina hiperósido	ácido clorogénico, ácido 3,4-di-O-cafeoilquínico, cafeato de metilo	hojas	sedativo	Nugroho <i>et al.</i> , 2011

***Cirsium japonicum* (Thunb.) Fisch. Ex DC.**

En la farmacopea de la medicina tradicional china y japonesa se ha descrito que la preparación herbal de *C. japonicum* se ha usado para el tratamiento y control de desórdenes mentales y físicos (De la Peña *et al.*, 2014). También se ha empleado para tratar hepatitis, hipertensión, cáncer uterino, hemorragia traumática, cáncer de hígado y leucemia (Ma *et al.*, 2019; Llorent-Martínez *et al.*, 2020). Con respecto a la actividad antidepresiva *C. japonicum* es la única especie del género que cuenta con estudios sobre la enfermedad. Por ejemplo, Park *et al.* (2006) comprobaron la eficacia del efecto antidepresivo del extracto de *C. japonicum* usando el modelo de CA y NF administrado a ratones Umseong ICR a una dosis de 300 mg/kg. En el modelo de NF se observaron diferencias significativas con respecto a los antidepresivos fluoxetina e imipramina. Mientras que con respecto al NF no se observaron diferencias significativas al compararlo contra diazepam como control positivo.

Posteriormente, De la Peña *et al.* (2014) determinaron que el extracto etanólico de partes aéreas de *C. japonicum* también produjo un efecto antidepresivo en ratones (200 y 400 mg/kg), esto se determinó mediante la prueba de NF. Además, establecieron que el extracto etanólico es un modulador positivo sobre el complejo GABA_A-canal iónico Cl⁻

en células de neuroblastoma humano. También determinaron que este extracto carece de los efectos sedativos. Por otra parte, se observó que la luteolina en conjunto con la linarina, pectolarina y ácido clorogénico son de los compuestos más abundantes del extracto (Cuadro 2) y que la luteolina era el compuesto que en mayor medida aportada a la actividad antidepresiva. Los autores sugirieron realizar más estudios debido a que se desconoce cómo podría actuar sobre el complejo GABA_A- canal iónico Cl⁻ y cómo podrían estar actuando el resto de los compuestos de forma sinérgica.

Cuadro 2. Compuestos descritos para *C. japonicum* (Thunb.) Fisch. Ex DC.

Compuestos			Parte de la planta	Actividades reportadas	Referencia
Flavonoides	Esteroles	Derivados de ácidos grasos			
luteolina 7-O- β-D-glucurónido, éster metílico de luteolina 7-O- β-D glucurónido, apigenina 7-O- β-D-glucurónido, linarina, éster metílico de apigenina 7-O- β-D-glucurónido, pectolarina.				antiinflamatorio	Ma <i>et al.</i> , 2019
linarina pectolarina luteolina		ácido clorogénico (ácido 5-O-cafeoilquínico)	partes aéreas	antidepresivo	Park <i>et al.</i> , 2006 De la Peña <i>et al.</i> , 2014
pectolarina, 5,7-dihidroxi- 6,4'-dimetoxiflavona			raíces	anticáncer	Liu <i>et al.</i> , 2007
siringina linarina cis-8, 9-epoxi-heptadeca-1-eno-11, 13-diino-10-ol 8,9,10-triacetoxiheptadeca-1-ene-11,13-diino	daucosterol β-sitosterol ácido p-cumárico	ciryneol A ciryneol C ciryneol F ciryneol G ciryneol H	raíces		Zhi <i>et al.</i> , 2003
linarina siringina, sinapilaldehído 4-O-β-D-glucopiranosido, ferulilaldehído 4-O-β-D-glucopiranosido, taquiósido		ácido clorogénico (ácido 5-O-cafeoilquínico), ácido 1,5-di-O-cafeoilquínico	raíces		Miyaichi <i>et al.</i> , 1995

***Cirsium rivulare* (Jacq.) All.**

Walesiuk *et al.* (2010) probaron y compararon el efecto nootrópico del extracto metanólico de flores y hojas de *C. rivulare* (metilcelulosa, 0.5 % p.p., 100 mg/kg) en ratas macho Wistar al emplear el modelo de conducta de evitación pasiva y la tarea de reconocimiento de objetos basado en Ennaceaur y Delacour (1988). Los animales que recibieron el extracto metanólico de hojas no mostraron diferencia en su memoria de reconocimiento con respecto a los controles, mientras que los animales tratados con el extracto metanólico de flores revelaron una memoria de reconocimiento de objetos significativamente mejor en comparación con el control. Por lo que, los autores determinaron que el extracto metanólico de flores obtenido a partir de *C. rivulare* tiene efectos nootrópicos en tareas motivadas por apetito y aversión. Por otra parte, la concentración (mg/g) de los flavonoides presentes en el extracto metanólico de hojas y flores se elucidó por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) obteniéndose que el extracto de flores poseía 3 mg/g apigenina, 13 mg/g apigenina 7-O-glucuronide y 20 mg/g linarina+pectolarina (Cuadro 3). Los autores sugieren que el efecto nootrópico puede deberse a que el extracto de flores contenía una concentración 30 veces mayor de apigenina que el extracto de las hojas, por lo que este flavonoide sería el responsable del efecto. Cabe destacar que el efecto nootrópico de un compuesto se considera importante, ya que en el trastorno depresivo mayor se puede presentar una disfunción cognitiva que afecta principalmente la atención, la memoria verbal y la habilidad para ejecutar acciones, estos padecimientos influyen en cómo las personas se integran a su entorno social, familiar y laboral ocasionando que puedan presentarse recaídas e impidiendo la recuperación de las personas (Rosenblat *et al.*, 2015). Posteriormente, los autores evaluaron los extractos metanólicos de hojas y flores en modelo de CA basándose en la metodología de Braszko *et al.* (1987) encontrándose que los tratamientos no mostraron diferencias significativas por lo que no afectaron el desempeño musculo esquelético o psicomotor de las ratas. En caso del modelo de cruz elevada, se demostró que las ratas que recibieron los extractos metanólico de flores y hojas tuvieron más entradas en los brazos abiertos en comparación con el control, siendo mejor en el caso del extracto de hojas. Por lo que concluyeron que el extracto de hojas presentaba un efecto ansiolítico. Para este caso, el análisis por HPLC determinó que el extracto de hojas poseía 0.9 mg/g de apigenina, 0 mg/g de apigenina 7-O-glucuronide y 170 mg/kg de linarina + pectolarina (Cuadro 3). Debido a que el extracto de hojas en su mayoría presentaba

linarina y pectolarina, a estos compuestos se les atribuyeron los efectos ansiolíticos. Cabe destacar, que el hecho de que los extractos evaluados presenten un efecto ansiolítico y nootrópico puede ser benéfico para la salud mental de las personas que padecen ansiedad y/o depresión.

Cuadro 3. Compuestos descritos para *C. rivulare* (Jacq.) All.

Compuestos			Parte de la planta	Actividades reportadas	Referencias
Flavonoides	Esteroles	Derivados de ácidos grasos			
linarina pectolarina apigenina hispidulina			flores y hojas	nootrópico ansiolítico	Walesiuk <i>et al.</i> , 2010
isokaemferida 7-O-(6"-metilglucurónido) siringina	campesterol, stigmasterol, β-sitosterol, β-sitosterol 3-O-glucósido	ácido linoleico	raíces	antioxidante y antibacteriano	Strawa <i>et al.</i> , 2016
7-O-β-D-(6"-metilglucurónido), apigenina 7-(6"-metilglucurónido), hispidulina 7-glucósido, isokaempferida 7-glucurónido, kaempferol 3-galactósido, pectolarina,			flores y hojas	antimicrobiano	Nazaruk y Jakoniuk, 2005
tricina, apigenina, luteolina, hispidulina, acacetina 7-O-β-D-rutinósido (linarina), apigenina 7-O-β-D-glucurónido, apigenina 7-O-β-D-glucósido			flores		Nazaruk y Gudej, 2003

Información bibliográfica sobre las especies del género *Cirsium*. Mill en México

De las 58 especies pertenecientes al género *Cirsium* que se han reportado para México, incluyendo a las 12 especies descritas en 2022, solo 4 cuentan con artículos en donde se reportan compuestos y/o actividad biológica. Con respecto a su actividad biológica sobre el SNC, *C. ehrenbergii* cuenta con una tesis realizada por González Diego (2019), en donde se evaluó el perfil neurofarmacológico de la especie.

A continuación, se describen brevemente los estudios realizados para *Cirsium mexicanum* DC., *Cirsium pascuarense* (Kunth) Spreng y *Cirsium subcoriaceum* (Less.) Sch.Bip. ex Sch.Bip.

***Cirsium mexicanum* DC.**

De las partes aéreas y las flores de *C. mexicanum* se han aislado saponinas, taninos, terpenoides y flavonoides. También se comprobó que los extractos metanólicos presentaban una toxicidad baja ($CC_{50} = 323 \mu\text{g/ml}$ y $CC_{50} = 250 \mu\text{g/ml}$) y no presentaron actividad antibacteriana al evaluarlos mediante el método de Kirby-Bauer (Knauth *et al.*, 2018).

***Cirsium pascuarense* (Kunth) Spreng.**

Esta especie cuenta con dos artículos científicos con respecto a actividad biológica e identificación de compuestos químicos como son triterpenos. En el artículo de Perez *et al.* (2001) se indica que al probar el extracto hexánico de hojas a dosis de 100, 150 y 200 mg/kg se produjo un efecto hipoglicemiante en ratones diabéticos y no diabéticos y también se produjo tolerancia a la glucosa en ratas diabéticas.

Gutiérrez (2005) preparó un extracto clorofórmico de hojas. Mediante cromatografía en columna y con fase móvil de $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (25:3) que produjo un color verde en la prueba de Liebermann-Buchars. Se obtuvieron 90 mg del compuesto lupa-12,20(29)-dien-3b, 28-diol ($\text{C}_{30} \text{H}_{48} \text{O}_2$) y 60 mg del compuesto ácido 16b-hidroxibetulínico ($\text{C}_{30} \text{H}_{48} \text{O}_4$).

***Cirsium subcoriaceum* (Less.) Sch.Bip. ex Sch.Bip.**

Martínez-Vázquez *et al.* (1998) evaluaron la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto acuoso obtenido a partir de las partes aéreas de *C. subcoriaceum* y *B. cordata* y de sus principales flavonoides glucosilados, linarina y pectolarina. El efecto analgésico se evaluó en ratones con la prueba de contorsiones abdominales Siegmund (1957) y con la prueba de placa caliente Woolfe (1944), la actividad antiinflamatoria se evaluó en ratas mediante el edema de pata inducido por carragenina Winter *et al.* (1962). Para las pruebas que evalúan la actividad analgésica se administró el extracto acuoso y la pectolarina a una dosis de 10, 50, 100 y 200 mg/kg, en el caso de la prueba de la placa caliente el extracto acuoso y la pectolarina se administraron a una dosis de 100 mg/kg (p.o.). En el caso de la prueba antiinflamatoria, los extractos acuosos se administraron a 10, 50 y 100

mg/kg y la pectolinarina y linarina a 2.5, 5 y 7.5 mg/kg. Se encontró que el extracto acuoso de *B. cordata* mostraba un mayor efecto analgésico, mientras que los extractos de *B. cordata* y *C. subcoriaceum* mostraron actividad antiinflamatoria dependiente de la dosis en la prueba de edema, pero *B. cordata* fue más efectivo, esto debido a la presencia de linarina. Mientras que la pectolinarina aislada presentó un mejor efecto analgésico en comparación con la linarina.

Usos reportados en la medicina tradicional mexicana para las especies del género *Cirsium* nativas y endémicas de México

Hasta 2021 en México se habían reportado para el género *Cirsium* 46 especies, 28 endémicas y 5 consideradas microendémicas (Ver final del Cuadro 4). (Villaseñor, 2016, 2018; Nesom y García, 2021). En 2022, Nesom describió 12 especies nuevas para el género *Cirsium* en México, las cuales se enlistan a continuación; se indica su distribución geográfica, con el nombre de los estados abreviados (Ver final del Cuadro 4).

<i>C. dasyphyllum</i> Nesom, sp. nov.	NLE y TAM
<i>C. pabliko</i> Nesom, sp. nov.	NLE
<i>C. mollissimum</i> Nesom, sp. nov.	COAH
** <i>C. pacificum</i> Nesom, sp. nov.	SON-NAY
** <i>C. magdalenense</i> Nesom, sp. nov.	BCS
** <i>C. heliorhaphis</i> Nesom, sp. nov.	DUR y ZAC
** <i>C. tenorioanum</i> Nesom, sp. nov.	DUR
** <i>C. arctorhaphis</i> Nesom, sp. nov.	Desierto CHIH
** <i>C. notorhaphis</i> Nesom, sp. nov.	PUE y OAX
** <i>C. chiapanum</i> Nesom, sp. Nov.	CHIS
<i>C. macvaughii</i> Nesom, sp. nov.	JAL
<i>C. basaseachense</i> Nesom, sp. nov	CHIH

Cabe mencionar que al menos 7 de estas especies fueron identificadas como *C. mexicanum* y *C. raphilepis* (**), respectivamente (Nesom, 2022). Por lo que en el Cuadro 4 los usos asociados con estas últimas dos especies en la medicina tradicional mexicana podrían corresponder a alguna de las 7 especies nuevas y no estrictamente a *C. mexicanum* o a *C. raphilepis* debido a la similitud entre algunos caracteres taxonómicos. Aun así, es necesario continuar realizando estudios para apoyar el uso tradicional de estas 2 especies contra diversos padecimientos, los cuales se describen en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Usos reportados en la medicina tradicional mexicana para las especies del género *Cirsium* nativas y endémicas de México.

Especie	Nombre común	Endémica	Distribución	Usos en la medicina tradicional	Referencia
<i>Cirsium acantholepis</i> (Hemsl.) Petr.	cardo santo, spiny, scaly thistle (inglés).	Si	CDMX, HGO, GTO, JAL, MEX, MICH, MOR, QRO, TLAX	Sin datos	Tucker y Janick, 2019
<i>Cirsium acrolepis</i> (Petr.) G.B. Ownbey	cardo, cardo santo	Sí	COAH, GTO, HGO, JAL, NLE, QRO, SLP, TAMS, ZAC	Sin datos	García y Koch, 1995
<i>Cirsium anartiolepis</i> Petr.	cardo santo, Xucurhi aparhicu (purépecha)	Sí	AGS, COL, DGO, GTO, GRO, HGO, JAL, MEX, MICH, NAY, NLE, OAX, PUE, TAMS, VER, ZAC	Granos, heridas y asma. Retraso menstrual. Pulmonía	García y Koch, 1995 Argueta <i>et al.</i> , 1994 Hanan-Alipi y Mondragón-Pichardo, 2009 Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, s/f
<i>Cirsium arizonicum</i> (A. Gray) Petr.	cardo santo, Arizona Thistle (inglés).	No	CHIH, SON	Sin datos	Keil, s/f. CONABIO, 2021
<i>Cirsium bicentenariale</i> Rzed.		Si	HGO, QRO, SLP	Sin datos	

Especie	Nombre común	Endémica	Distribución	Usos en la medicina tradicional	Referencia
<i>Cirsium californicum</i> A. Gray		No	BCN	Sin datos	-
<i>Cirsium cernuum</i> Lag.		Si	MEX, VER	Sin datos	-
<i>Cirsium coahuilense</i> G.B. Ownbey & Pinkava		Si	COAH	Sin datos	-
<i>Cirsium conspicuum</i> (G. Don) Sch. Bip.	cardo santo	Si	GRO, MEX, JAL, OAX, PUE, VER	Dolor de pulmón y corazón Cardíaco Tos	Aguilar y Camacho, 1994 Pérez y Reyes, 2002 Cano <i>et al.</i> , 1997
<i>Cirsium chionanthum</i> Nesom & García-Mor		Si	NL, TAM		
<i>Cirsium durangense</i> (Greenm.) G.B. Ownbey		Si	DGO, ZAC	Sin datos	-
<i>Cirsium ehrenbergii</i> Sch. Bip.	cardo, cardo santo, cardo colorado, cardo de las nieves, cardo de montaña, cuautlahuizquilitl, mala mujer, cardo rojo, espuela del diablo, espina de cardo o espina roja, rosa de las nieves.	Si	COAH, COL, CDMX, DGO, GTO, GRO, HGO, JAL, MEX, MICH, MOR, NAY, NLE, OAX, PUE, QRO, SLP, SIN, TAMS, TLAX, VER, ZAC	Enfermedades de las vías respiratorias, tos, pulmonía. Regula la presión arterial, detiene el flujo vaginal, irritación en los ojos y como antiinflamatorio de heridas. Hemorragia, tos, dolor de corazón. Reumas	García y Koch, 1995 Molina-Mendoza <i>et al.</i> , 2012 Argueta <i>et al.</i> , 1994 Pérez-Escandón <i>et al.</i> , 2003 Villavicencio-Nieto y Pérez-Escandón <i>et al.</i> , 1995 Varo-Rodríguez, 2018 Zamudio <i>et al.</i> , 2013.

Especie	Nombre común	Endémica	Distribución	Usos en la medicina tradicional	Referencia
<i>Cirsium faucium</i> Petr.		Si	MEX, OAX, PUE	Sin datos	-
<i>Cirsium grahamii</i> A. Gray	Graham's thistle (inglés)	No	CHIH, DGO, JAL, NAY, SON, ZAC	Sin datos	Flora of North America, s, f.
<i>Cirsium horridulum</i> Michx.	Bristly thistle, horrid thistle, yellow thistle, bull thistle (inglés). Cardo santo	No	CAM, CHIS, COL, DGO, GTO, GRO, JAL, NLE, QRO, QROO	Infusión de hojas y raíces como expectorante, para aclarar la garganta y pulmones del catarro. Como remedio para la tos se hierven las hojas y se toma como té. Induce el aborto y promueve la menstruación	CONABIO, 2019 Quattrocchi, 2012 Alfaro <i>et al.</i> , 1995
<i>Cirsium imbricatum</i> (B.L. Rob. & Greenm.) Petr.		Si	OAX	Sin datos	-
<i>Cirsium jorullense</i> (Kunth) Spreng.	cardo santo cuauhtlauptzquilitl cardo cenizo	Si	CDMX, GTO, HGO, JAL, MEX, MICH, MOR, PUE, QRO, SLP, TAMS, TLAX, VER	Vías respiratorias y problemas gastrointestinales	CONABIO, 2022 Zamudio <i>et al.</i> , 2013. Argueta <i>et al.</i> , 1994 Varo-Rodríguez, 2018
<i>Cirsium lappoides</i> (Less.) Sch. Bip.	cardo santo	Si	COAH, GTO, HGO, NLE, OAX, PUE, QRO, SLP, TAMS, VER	Sin datos	García y Koch, 1995 Vibrans, 2009.
<i>Cirsium liebmannii</i> Klatt		Si	VER	Sin datos	-
<i>Cirsium lomatolepis</i> (Hemsl.) Petr.		Si	CDMX, MEX, MOR, PUE	Sin datos	-

Especie	Nombre común	Endémica	Distribución	Usos en la medicina tradicional	Referencia
<i>Cirsium mexicanum</i> DC.	cardo santo, cardo, cardo bronco, cardo santo cimarrón, corona de cristo, espina de sol, espino de sol, Mexican thistle (inglés)	No	BCN, BCS, CAM, CHIS, COAH, COL, DGO, GTO, GRO, HGO, JAL, MEX, MOR, NLE, OAX, PUE, QRO, QROO, SLP, TAB, TAMS, VER, YUC, ZAC	Control de la presión, y como complemento de otras recetas. Mal de orín Dolor de costado Laxante Cura del susto Cáncer Diabetes Sin datos	Gheno-Heredia <i>et al.</i> , 2011 Estrada-Muñoz <i>et al.</i> , 2006 Knauth <i>et al.</i> , 2018 CONABIO, 2019 Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, s/f
<i>Cirsium mohavense</i> (Greene) Petr.	Mojave thistle (inglés)	No	BCN		Flora of North America, s, f.
<i>Cirsium neomexicanum</i> A. Gray	New Mexico Thistle, Utah Thistle, Desert Thistle, Foss Thistle, Lavender Thistle, Powderpuff Thistle, (inglés) Cardo santo	No	CHIH, SON	Se prepara en infusión por los nativos americanos (comanches). Fiebre, medicina veterinaria, infusión fría de raíz para lavar ojos.	Lady Bird Johnson Wildflower Center, 2022 Southwest Desert Flora, 2020. Quattrocchi, 2012
<i>Cirsium novoleonense</i> Nesom & García-Mor.		No	NL, TAM, COAH	Sin datos	Nesom y García, 2021
<i>Cirsium nigriceps</i> Standl. & Steyererm		No	CHIS	Sin datos	-
<i>Cirsium nivale</i> (Kunth) Sch. Bip.	Cardo de los volcanes	Si	CDMX, JAL, MEX, MICH, MOR, PUE, TLAX, VER	Sin datos	CONABIO, 2021

Espece	Nombre común	Endémica	Distribución	Usos en la medicina tradicional	Referencia
<i>Cirsium ochrocentrum</i> A. Gray	cardo, Yellow-Spine Thistle, , thistle (inglés)	No	BCN, CHIH, COAH, DGO, SON, ZAC	<p>Diaforético, emético y como tratamiento para la sífilis se usa en infusión toda la planta.</p> <p>Anticonceptivo y para tratar la diabetes, se prepara una infusión de la raíz.</p> <p>Mágico-religioso ya que se ha registrado que en la tribu comanche se esparcen las flores en sitios de entierro para evitar que los lobos excaven el cuerpo.</p>	SEINet, s. f. Quattrocchi, 2012 Southwest Desert Flora, 2020.
<i>Cirsium orizabensis</i> Sch. Bip. ex Klatt		Si	VER	Sin datos	
<i>Cirsium pascuarense</i> (Kunth) Spreng.	aponse cardo santo	Si	CDMX, JAL, MEX, MICH	Tratamiento de diabetes, se consume el extracto acuoso de las hojas.	García y Koch, 1995 Perez <i>et al.</i> , 2001.
<i>Cirsium pinetorum</i> Greenm.	Tepoquequeyol, cardo, espuela del diablo o chicalote grande (Morelos) Cardo santo (guerrero) dayo (mazateco) kujpy (mixe) (Oaxaca) palo de espina, deyare (mazateco)	Si	CDMX, GTO, GRO, HGO, JAL, MEX, MICH, MOR, OAX, PUE, QRO, SLP, VER, ZAC	<p>Se menciona que la flor es medicinal en Guerrero.</p> <p>Ojos irritados, los ojos se lavan una vez al día por 3-4 días a cualquier hora. Las hojas se hierven y se cuelan (Morelos).</p> <p>Para quitar mezquinos, se pica con la espina y se secan (Oaxaca).</p> <p>Comestible, se le quitan las espinas al tallo y se ingiere con tortilla y frijoles (Oaxaca).</p>	Zamudio <i>et al.</i> , 2013. CONABIO, 2020 Consultar ^{1 2 3 4 y 5} en el pie de página

Especie	Nombre común	Endémica	Distribución	Usos en la medicina tradicional	Referencia
<i>Cirsium radians</i> Benth.		No	CHIS, VER	Sin datos	-
<i>Cirsium reglense</i> Sch. Bip. ex Klatt		Si	CHIH, JAL, PUE	Sin datos	-
<i>Cirsium raphilepis</i> (Hemsl.) Petr.	cardo santo cardo morado	Si	COAH, CDMX, DGO, GTO, GRO, HGO, JAL, MEX, MICH, NAY, NLE, OAX, PUE, QRO, SLP, SIN, SON, TLAX, VER, ZAC	Dolor de riñón, bronquitis y tos.	García y Koch, 1995 Molina-Mendoza <i>et al.</i> , 2012 Pérez-Escandón <i>et al.</i> , 2003 Pérez-Escandón <i>et al.</i> , 2003
<i>Cirsium scariosum</i> (Poir.) Nutt.	Dwarf thistle, Elk thistle (inglés)	No	BCN	Alimenticio, las raíces se pueden comer crudas u horneadas.	Calflora, 2021
<i>Cirsium subcoriaceum</i> (Less.) Sch. Bip. ex Sch.Bip.	cardo santo, espinilla, flor de la cruz, scinba aparhicu (purépecha), ktqeqnihuke (totonaco)	No	CHIS, CDMX, GTO, GRO, HGO, JAL, MEX, MICH, MOR, OAX, PUE, QRO, QROO, SLP, TLAX, VER	Reumas Dolor de corazón Inflamación de pecho (infusión de toda la planta) Ansiedad (Michoacán) Inflamación de senos. Enfermedades del sistema respiratorio (infusión de flores de forma tópica)	García y Koch, 1995 Alfaro <i>et al.</i> , 1995 Martínez-Vázquez <i>et al.</i> , 1998 Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, s/f
<i>Cirsium subuliforme</i> G.B. Ownbey	cardo	Si	CDMX, HGO, MEX, MOR, PUE, QRO, TLAX, VER	Lavado vaginal	Pérez-Escandón <i>et al.</i> , 2003 Rzedowski- Rotter,s,f.

Especie	Nombre común	Endémica	Distribución	Usos en la medicina tradicional	Referencia
<i>Cirsium texanum</i> Buckley	Texas or Texas purple or southern thistle (inglés) Escobilla	No	CHIH, COAH, DGO, NLE, SLP, TAMS	Abortivo se hierve y se bebe la infusión, las partes usadas son las hojas y la flor (Güémez, Tamaulipas)	Flora of North America, s, f. Jasso Gandara, 2015.
<i>Cirsium tolucanum</i> (B.L. Rob. & Seaton) Petr.	Cardo	Si	COL, CDMX, JAL, MEX, MICH, MOR	Sin datos	Ver ⁶ en el pie de página
<i>Cirsium trachylomum</i> S.F. Blake		Si	BCN, BCS	Sin datos	-
<i>Cirsium turneri</i> Warnock		No	CHIH, COAH	Sin datos	-
<i>Cirsium undulatum</i> (Nutt.) Spreng.	Wavyleaf or gray or pasture thistle. [(inglés)	No	BCN, CHIH, COAH, DGO, NLE, SON	La tribu Comanche usa las raíces cocidas y las beben para tratar la gonorrea. También se usa como fin alimenticio.	Campbell, 2007. Flora of North America, s, f. Ver ^{7 y 8} en el pie de página
<i>Cirsium velatum</i> (S. Watson) Petr.	Cardo santo, checámequa, cardo santo cimarrón, corolla, corolla rosada.	Si	COL, GTO, GRO, HGO, JAL, MEX, MICH, NAY, OAX	Sin datos	
<i>Cirsium wrightii</i> A. Gray	Wright's marsh thistle (inglés)	No	CHIH, SON	Sin datos	New Mexico Rare Plant Technical Council,1999.
<i>Cirsium zamoranense</i> Rzed.		Si	GTO, QRO	Sin datos	-

Especie endémica y microendémica, con base en lo reportado por Villaseñor y Ortiz (2014), se considera a una especie endémica cuando solo se ha registrado dentro de los límites políticos de la República Mexicana. Mientras que una especie microendémica no se distribuye más allá del límite político de un estado.

Abreviaturas de los estados de la República Mexicana: NLE: Nuevo León, NAY: Nayarit, CHIH: Chihuahua, JAL: Jalisco, MICH: Michoacán, TAMS: Tamaulipas, BCS: Baja California Sur, PUE: Puebla, CDMX: Ciudad de México, MOR: Morelos, COAH: Coahuila, DUR: Durango, OAX: Oaxaca, HGO: Hidalgo, QRO: Querétaro, SON: Sonora, ZAC: Zacatecas, CHIS: Chiapas, MEX: Estado de México, TLAX: Tlaxcala, SLP: San Luis Potosí, VER: Veracruz, BCN: Baja California Norte, GRO: Guerrero, CAM: Campeche, COL: Colima, SIN: Sinaloa, DGO: Durango, GTO: Guanajuato, QROO: Quintana Roo, TAB: Tabasco, YUC: Yucatán.

Ejemplares revisados: MEXICO. ⁸ **Campeche:** Cercanías de Palizada, 17 de agosto de 1956, Matuda, E. 32614 (MEXU). ¹ **Guerrero:** Tixtla de Guerrero, La Estancada (Laguna de Xihuapa), 19 de octubre de 1996, Barrera, E. 49 (MEXU). ^{2 y 7} **Michoacán:** Erongarícuaro, 5 km al SW de Arocutin, C, 16 de noviembre de 1978, Caballero, J y Mapes, C. 799 (MEXU); Morelia, Chemin des Pasos, 1950 m, 01 de agosto de 1909, 2383 (MEXU). ^{3 y 6} **Morelos:** Huitzilac, al sur de la admon. del Parque Nal. Lagunas de Zempoala, 2500 m, 01 de diciembre de 1985, Ortíz S. A. 83 (MEXU); Huitzilac, Parque Nacional Lagunas de Zempoala (Laguna Tonatiahua), 2900 m, 9 de septiembre de 1986, Cardoso V. L. 1352 (MEXU). ^{4 y 5} **Oaxaca:** San Lorenzo Cuaunecuiltitla, Etnoregión Cañada (RTP-121) “Shguinde (Flor de niño)”, 1897 m, 17 de febrero de 2013, Bravo Avilez D. *et al.* 22 (MEXU); Huauteppec, Etnoregión Sierra Marzateca (RTP-130) “Agua Evangelista”, 1887 m, 23 de febrero de 2013, Bravo Avilez D. 113 (MEXU).

Discusión acerca de los usos reportados en la medicina tradicional mexicana para las especies del género *Cirsium* nativas y endémicas de México

Con respecto a la búsqueda de información sobre el uso medicinal que se le da a cada una de las 58 especies del género *Cirsium* que se distribuyen en México (Cuadro 4) se encontró que dentro de las afecciones para las cuales se utilizan destacan las enfermedades de las vías respiratorias, así como enfermedades asociadas al corazón como hipertensión.

Con respecto a las especies que se emplean para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC se encontró que *C. mexicanum* es empleada por grupos indígenas, mixes, zacatecas y totonacos para tratar *susto* (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, s/f). Es importante destacar que el *susto* es una enfermedad de filiación cultural la cual está relacionada con el SNC (Guzmán Gutiérrez *et al.*, 2014; Mata-Pinzón *et al.*, 2018). El *susto* se considera un fenómeno complejo y para intentar comprenderlo se tienen que tomar en cuenta los factores culturales, así como el propio contexto del sitio en el que usa (Castaldo, 2004). A pesar de esto, el *susto* se puede considerar una enfermedad o un causante de enfermedades, cuando es considerado una enfermedad puede originarse por una repentina y fuerte impresión o por un episodio traumático que amenaza la vida. Además, en diversas partes del mundo y culturas como en América (América Latina y Estados Unidos) y Europa (Italia), las personas han comentado padecer *susto* (Castaldo, 2004). El *susto* presenta una sintomatología común, esta puede aparecer después del hecho traumático o después de semanas y permanecer por días, semanas, años o incluso llega a no tener cura. Generalmente, las personas afectadas presentan, debilidad, sueño excesivo, apatía, insomnio, falta de apetito, adelgazamiento, ataques de ira, diarrea y vómito. Algunos de estos síntomas como la apatía, debilidad e insomnio se ven relacionados con el trastorno depresivo, por lo que son enfermedades que comparten síntomas (Castaldo, 2004).

Además de la evidencia actual del uso medicinal de *C. mexicanum*, también se cuenta con el registro histórico del siglo XVII, en donde Gregorio López sugiere que se puede emplear para alegrar el corazón. Asimismo, gasta malos humores y engendra los buenos (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, s/f). Esto también presenta similitud con lo que se describe en la receta del remedio para la sangre negra en el Códice de la Cruz Badiano, folio 41r. Por lo que esta especie también se podría considerar candidata para evaluar su actividad antidepresiva.

Además, por el momento *C. mexicanum* solo cuenta con un estudio realizado por Knauth *et al.* (2018) con respecto a toxicidad y actividad antimicrobiana.

Otra de las especies que se puede destacar es *C. subcoriaceum* la cual se utiliza para tratar la ansiedad en el estado de Michoacán (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, s/f), pero no cuenta con estudios sobre actividad antidepresiva, solo cuenta con un estudio realizado por Martínez-Vázquez *et al.* (1998), en donde se comprobó la actividad antiinflamatoria y analgésica de la pectolarina obtenida a partir del extracto acuoso de las partes aéreas.

Rendimiento del extracto etanólico de la raíz de *Cirsium ehrenbergii*

El rendimiento del ETr de *C. ehrenbergii* fue de 2.37 % con respecto al peso seco de la raíz (1.0669 g de extracto por 45.04 g de raíz seca).

Evaluación de la actividad antidepresiva del extracto etanólico de la raíz de *Cirsium ehrenbergii*

Al momento de redactar esta tesis para *C. ehrenbergii* no estaban reportados artículos científicos en donde se reporte su actividad sobre el SNC o composición química, solo estaban reportados sus usos en la medicina tradicional mexicana (Cuadro 4) (Argueta *et al.*, 1994; Villavicencio-Nieto y Pérez-Escandón, 1995; Pérez-Escandón *et al.*, 2003; Molina-Mendoza *et al.*, 2012; Zamudio *et al.*, 2013; Varo-Rodríguez, 2018). Actualmente, nuestro grupo de investigación publicó un estudio acerca de la determinación de varias actividades farmacológicas y la composición química de *C. ehrenbergii*, parte de los resultados de esta tesis formaron parte de esta publicación (Guzmán-Gutiérrez *et al.*, 2023). Además, cuenta con el estudio que realizó en su tesis de licenciatura González Diego (2019), en donde evaluó el efecto antidepresivo del extracto EtOH de hojas (300 mg/kg, p. o.) en ratones, utilizando el modelo de NF, sin embargo, no presentó actividad antidepresiva. Debido a estos resultados se decidió evaluar el ETr de *C. ehrenbergii* mediante el mismo modelo. Es importante destacar que en la receta que se encuentra descrita en el Código de la Cruz-Badiano se indica que para preparar el remedio contra la sangre negra se deben cocer en agua las ramas y raíces molidas (Bye y Linares, 2013). Debido a lo anterior se decidió evaluar el efecto antidepresivo del ETr de *C. ehrenbergii* en el mismo modelo y el resultado fue positivo, el grupo experimental al cual se le administró el extracto presentó un menor tiempo de inmovilidad en comparación con el grupo control (vehículo). Además, el control positivo imipramina, también

presentó un tiempo de inmovilidad menor, de manera significativa (Figura 11). La imipramina es un fármaco antidepresivo tricíclico que incrementa la neurotransmisión de serotonina y norepinefrina y se emplea como fármaco de referencia en diversos estudios sobre fármacos antidepresivos (Porsolt *et al.*, 1977; Birkenhäger *et al.*, 2005; Fayeze y Gupta, 2022). Estos resultados se validaron con la prueba de CA donde se observó que la actividad motora espontánea no se modificó (Figura 11). Lo que indica que la disminución en el tiempo de inmovilidad se debió a una respuesta antidepresiva y no a una alteración en la actividad motora espontánea.

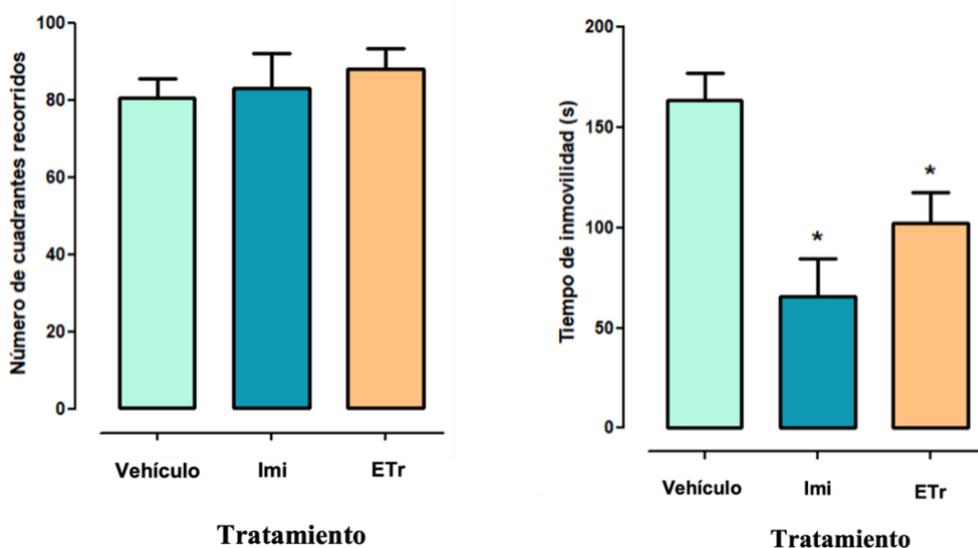


Figura 11. Evaluación de la actividad antidepresiva del extracto etanólico de la raíz de *C. ehrenbergii*, prueba de CA y NF. Ratonés CD1 (n=10), machos, 25-30 g. Tratamientos (p.o.): Vehículo solución salina (S.S.) (0.9%) con tween 80 (0.5%), Imipramina (Imi) 30 mg/kg y Extracto EtOH de raíz de *C. ehrenbergii* (ETr) 300 mg/kg. Cada barra representa $\bar{x} \pm$ EEM. *Indican diferencias significativas con respecto al vehículo determinadas por ANOVA y prueba de Dunnett ($p < 0.05$).

Purificación y aislamiento de linarina a partir del extracto etanólico de raíz de *Cirsium ehrenbergii*

El extracto ETr de *C. ehrenbergii* (85 mg), se fraccionó mediante CC fase reversa. Se empleó una fase móvil H₂O-MeOH 4:6 y se obtuvieron 22 fracciones. A un gradiente de H₂O-MeOH 1:9 se obtuvieron 12 mg de un sólido amorfo blanco, el cual se disolvió en DMSO. Se identificó por RMN ¹H y ¹³C como linarina (Figura 12).

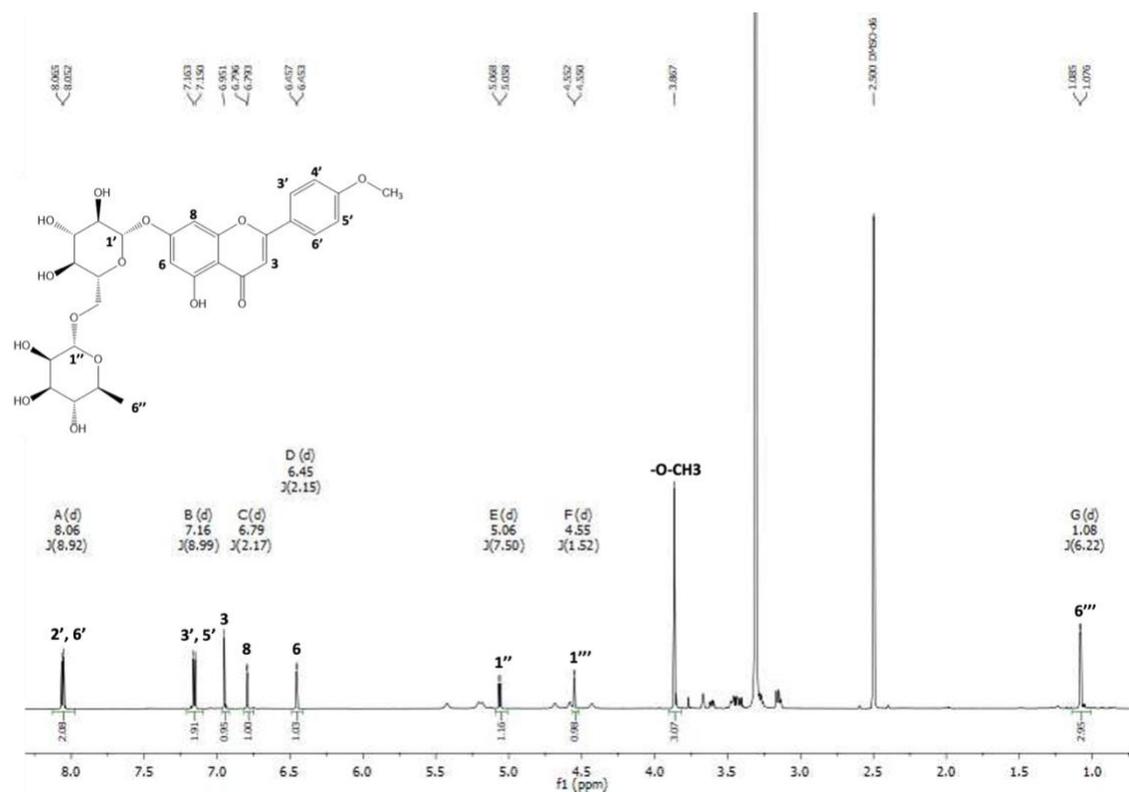


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H en donde se pueda observar que las señales del sólido blanco amorfo obtenido corresponden con la molécula de la linarina.

Linarina

La linarina es un flavonoide que se encuentra en forma de β -glicósidos en las plantas. Los flavonoides son metabolitos secundarios, tienen estructuras polifenólicas y en las plantas son utilizados para crecimiento o defensa contra agentes patógenos. Actualmente, se consideran indispensables en el área farmacéutica debido a las propiedades farmacológicas que poseen, entre ellas se encuentran efectos antioxidantes y antiinflamatorios (Panche *et al.*, 2016). La linarina se ha reportado en al menos 13 familias de plantas. Es posible encontrar a este flavonoide en abundancia en las familias Asteraceae y Lamiaceae. El género que presenta el mayor número de especies que contienen este flavonoide es *Cirsium* (Asteraceae). En donde se ha reportado en *Cirsium japonicum*, *Cirsium setidens*, *Cirsium rivulare*, *Cirsium arvense* y *Cirsium canum*, también se tiene presencia de este flavonoide en los géneros *Micromeria* (Lamiaceae) y *Buddleja* (Scrophulariaceae) (Mottaghipisheh *et al.*, 2021), específicamente en las especies *Buddleja cordata*, *Buddleja officinalis* Maxim, *Buddleja davidii* Franch. Se ha reportado que la linarina posee propiedades, sedativas, analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias y neuroprotectoras

(Martínez-Vázquez *et al.*, 1996; Fernández *et al.*, 2004; Walesiuk *et al.*, 2010; De la Peña *et al.*, 2014; Feng *et al.*, 2015; González Diego, 2019).

Obtención de linarina a partir del extracto metanólico de las hojas de *Buddleja cordata*

Se obtuvo un rendimiento del extracto metanólico de hojas de *B. cordata* de 13.22 % con respecto al peso de hojas (129.71 g de extracto por 981 g de hojas secas). Por CCF se determinó la presencia de linarina en el extracto (Figura 13).

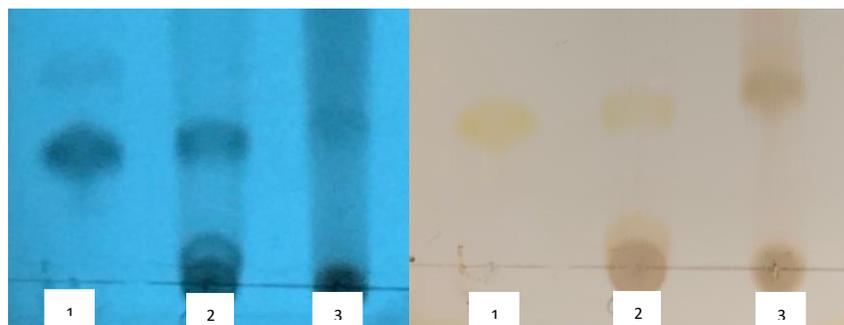


Figura 13. Cromatoplaqueta de sílica gel, fase inversa, observada bajo luz UV (254 nm) (izquierda) y revelada con sulfato cérico observada con luz visible (derecha), con una fase móvil MeOH - H₂O 6:4. En el carril 1 se observa el control positivo linarina, en el 2 el extracto EtOH de raíz de *C. ehrenbergii* y en el 3 el extracto MeOH de hojas de *B. cordata*. En los dos casos se observa la presencia de linarina, Rf 1: 0.20, Rf 2: 0.22, Rf 3: 0.24.

El extracto MeOH se fraccionó por CC fase normal eluída con mezclas de CH₂Cl₂-MeOH de polaridad creciente (Figura 14). De las fracciones 80-96 se obtuvieron 908 mg de linarina. La linarina obtenida se analizó mediante CCF fase inversa y se observó bajo luz UV (254 nm y 366 nm), posteriormente se reveló con sulfato cérico (Figura 15).

El sólido obtenido se identificó por comparación de los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C de la linarina obtenida a partir de la raíz de *C. ehrenbergii*.



Figura 14. Fraccionamiento del extracto metanólico de hojas de *B. cordata* mediante CC, fase normal. El fraccionamiento inició con una fase móvil 100 % CH₂Cl₂, de forma subsecuente se incrementó la polaridad con MeOH hasta llegar a una fase móvil de 100 % MeOH, a una polaridad de CH₂Cl₂-MeOH 40:60 se obtuvo linarina.

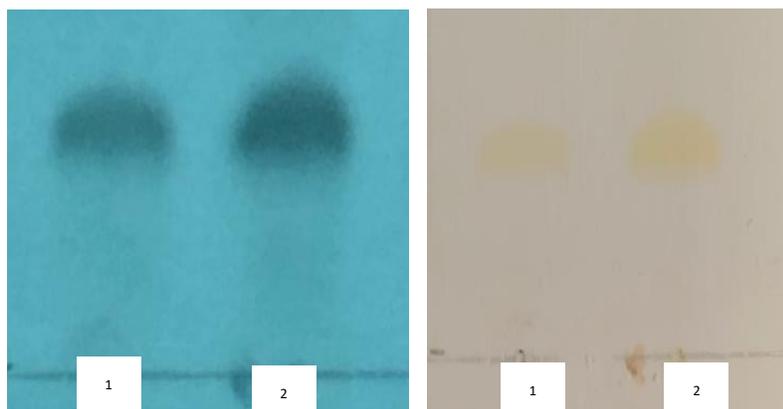


Figura 15. Cromatoplaqa de silica gel, fase reversa, 1) control positivo linarina, 2) sólido amorfo blanco (linarina) que precipitó durante la concentración del extracto metanólico de hojas de *B. cordata* y que se obtuvo durante el fraccionamiento de la CC, se empleó una fase móvil MeOH- H₂O 6:4, la placa cromatográfica se observó bajo luz UV (254 nm) (izquierda) y bajo luz visible después de revelar con sulfato cérico (derecha), Rf: 0.24.

Evaluación de la actividad antidepresiva de la linarina obtenida a partir del extracto metanólico de hojas de *Buddleja cordata*

La linarina se administró a ratones macho CD1 y se probó en tres modelos; CA, CE y NF con la finalidad de determinar su efecto en la actividad motora espontánea, sedante y antidepresivo, respectivamente (Figura 8, 9 y 10). La linarina cuenta con artículos científicos en donde se ha reportado su actividad sobre el SNC, por ejemplo, como analgésico y sedante (Martínez-Vázquez *et al.*, 1996; Fernández *et al.*, 2004; Fernández *et al.*, 2006; Chow *et al.*, 2011).

La linarina (30 y 60 mg/kg p.o.) presentó un efecto antidepresivo, ya que se redujo el tiempo de inmovilidad de los roedores en la prueba de NF en comparación con el grupo control (vehículo) (Figura 16) esto debido a una disminución en el tiempo de inmovilidad lo que sugiere un efecto antidepresivo.

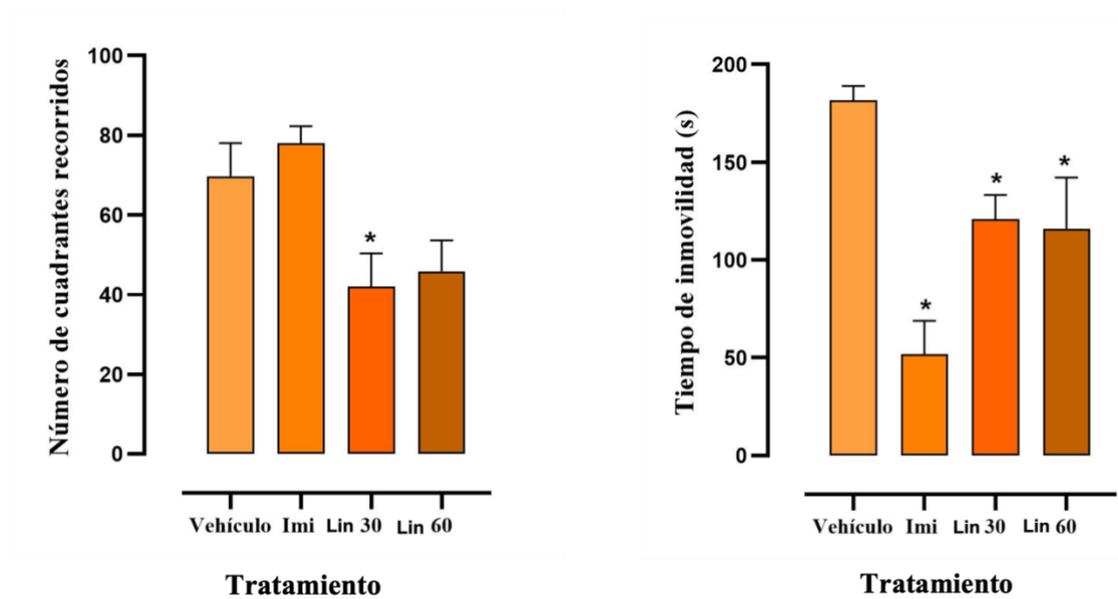


Figura 16. CA y NF en ratones CD1 (n=7), machos, 25-30 g. Tratamientos (p.o.): Vehículo solución salina (S.S.) (0.9%) con tween 80 (0.5%) (x3), Imipramina (Imi) 30 mg/kg, linarina (Lin) 30 y 60 mg/kg (x3) y Cada barra representa $\bar{x} \pm$ EEM. *Indican diferencias significativas con respecto al vehículo determinadas por ANOVA y prueba de Dunnett ($p < 0.05$).

Por otra parte, De la Peña *et al.* (2014) administraron linarina obtenida de *C. japonicum* a ratones que posteriormente realizaron la prueba de NF y no encontraron un efecto antidepresivo, ya que no disminuyó el tiempo de inmovilidad de los ratones. La diferencia en el resultado debe estar relacionada con las diferencias en el protocolo experimental. Por una parte, De la Peña *et al.* (2014) administraron en una única ocasión la linarina a una menor dosis (10 mg/kg) de la que nosotros usamos (30 y 60 mg/Kg), mientras que nosotros administramos en tres ocasiones, a las 24 h, 18 h y 1 h antes de realizar las pruebas. Nuestro esquema de administración también se apoya con lo observado para humanos, en donde para observar un efecto antidepresivo es necesario administrar el fármaco antidepresivo de forma crónica, ya que hay un periodo de latencia de respuesta (Romero y González, 2005).

En la prueba de CA (Figura 16) se observó una disminución en la actividad motora espontánea de los ratones a una dosis de 30 mg/kg. Con la finalidad de evaluar si existía un efecto sedante se realizó la prueba de CE (Figura 17) obteniendo que a una dosis de 30 y 60 mg/kg no hay una disminución significativa en el número de levantamientos de los ratones, por lo que no hubo un efecto sedante.

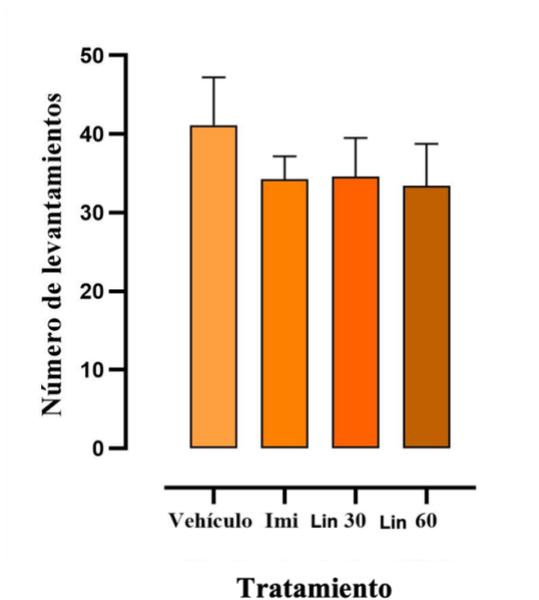


Figura 17. CE en ratones CD1 (n=7), machos, 25-30 g. Tratamientos (p.o): Vehículo solución salina (S.S.) (0.9%) con tween 80 (0.5%) (x3), Imipramina (Imi) 30 mg/kg, linarina (Lin) 30 y 60 mg/kg (x3). Cada barra representa $\bar{x} \pm$ EEM. *Indican diferencias significativas con respecto al vehículo determinadas por ANOVA y prueba de Dunnett ($p < 0.05$).

Con respecto al efecto sedante que ha presentado la linarina, Fernández *et al.* (2004) reportó, que la linarina obtenida a partir del extracto de *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae) a una dosis de 4 y 7 mg/kg (i.p.) presentaba un efecto sedante en la prueba de tablero de orificios. Mientras que otros autores como Chow *et al.* (2011) mostraron que linarina (p.o.) obtenida de *V. officinalis* produjo efecto sedante en ratones (12 mg/kg), debido a que hubo una reducción significativa de la actividad locomotora. Los datos obtenidos en el presente trabajo pueden ser comparados con los de Chow *et al.* (2011) debido a que la vía de administración es oral, mientras que la administración de linarina por Fernández *et al.* 2004 fue por vía i.p., por lo que no fue posible realizar una comparación entre ambos esquemas. Cabe destacar que Chow *et al.* (2011) propone que la linarina pudiera tener un perfil farmacocinético interesante, ya que, con base en sus resultados, el efecto sedante de la linarina podría tener una vida media corta.

Los resultados obtenidos durante el CA (Figura 16) no invalidan la prueba de NF debido a que los ratones no presentaron un efecto estimulante al incrementar su actividad motora espontánea, por lo que se descarta que la reducción en el tiempo de inmovilidad en el NF se deba a un efecto estimulante. Además, se descartó el posible efecto sedante, ya que en la prueba de CE no se observaron diferencias entre los grupos (Figura 17). Aun así, es necesario evaluar si la linarina presenta un efecto ansiolítico, para determinar esto se propone la evaluación mediante las pruebas de laberinto de cruz elevado o la prueba de tablero de orificios. También sería necesario realizar una curva dosis-respuesta con la finalidad de determinar si hay una correlación entre la dosis administrada y el efecto producido.

Con base en los resultados anteriormente presentados, podemos decir que el ETr de *C. ehrenbergii* administrado a una dosis de 300 mg/kg, presenta un efecto antidepresivo al disminuir el tiempo de inmovilidad en la prueba de NF. La linarina presente en el extracto ETr de *C. ehrenbergii* administrada a una dosis de 30 y 60 mg/kg también presenta un efecto antidepresivo en la prueba de NF al disminuir el tiempo de inmovilidad. El conocimiento de esta información nos aporta evidencia científica sobre su uso etnobotánico, registrado en Códice de la Cruz-Badiano, folio 41r, “remedio para la sangre negra”, el cual está relacionado con la melancolía y los *nervios*. Además, en la receta descrita en el Códice de la Cruz-Badiano indica que se deben moler las raíces y ramas de *C. ehrenbergii* por lo que este es el primer trabajo que da evidencia de esta actividad. Anteriormente, González Diego (2019) había evaluado la actividad antidepresiva del extracto

EtOH de las hojas de *C. ehrenbergii* al administrarlo en ratones una dosis de 300 mg/kg y no encontró un efecto antidepresivo en la prueba de NF y tampoco se observó un efecto sedante en la prueba de CE, sin embargo, se observó un efecto ansiolítico en la prueba de cruz elevada. Cabe destacar que es necesario evaluar el ETr de *C. ehrenbergii* en la prueba de laberinto de cruz elevada con la finalidad de determinar un efecto ansiolítico, respectivamente. También es necesario evaluar la linarina en el modelo de cruz elevada con la finalidad de determinar un efecto ansiolítico. Así como la realización de curvas-dosis respuestas con la finalidad de determinar si el efecto sedante observado en la linaria es dosis-dependiente.

CONCLUSIONES

El género *Cirsium* consta de cerca de 350 especies a nivel mundial, mientras que en México cuenta con 58 especies. *C. ehrenbergii* es una especie endémica de México, posee un antecedente histórico sobre su uso etnobotánico en el Códice de la Cruz-Badiano. En este libro se describe su uso para el tratamiento de la “sangre negra”, la cual es una enfermedad con origen europeo que hoy en día se relaciona con el trastorno depresivo, debido a que comparten síntomas. Esta especie no contaba con artículos científicos sobre su fitoquímica y/o de actividad biológica sobre el SNC.

Con base en estos antecedentes etnobotánicos y quimiotaxonómicos se decidió determinar la actividad antidepresiva del ETr de *C. ehrenbergii* mediante el modelo conductual de NF, así como aislar al menos uno de los principios activos, que en este caso fue la linarina.

El ETr de *C. ehrenbergii* a una dosis de 300 mg/kg presentó actividad antidepresiva, ya que en la prueba de NF, se redujo el tiempo de inmovilidad de los ratones en comparación con el control (vehículo). Además, en la prueba de CA la actividad motora espontánea no se vio afectada. Mientras que la linarina administrada a una dosis de 30 y 60 mg/kg presentó un efecto antidepresivo debido a que disminuyó el tiempo de inmovilidad en la prueba de NF y no presentó un efecto sedante, lo cual se comprobó mediante la prueba de CE, al comparar los resultados con el control (vehículo).

Con respecto a la búsqueda de información compilada en la revisión bibliográfica sobre los usos que se les dan a las especies del género *Cirsium* que se distribuyen en México, se encontró que, de 58 especies, solo 18 cuentan con antecedentes etnobotánicos. Se reporta su uso contra diversos padecimientos, por ejemplo, para tratar enfermedades de las vías respiratorias, inflamación o como alimenticio. Dentro de estas especies se pueden destacar dos, *C. mexicanum* y *C. subcoriaceum*, las cuales tienen potencial para realizar estudios sobre su actividad sobre el SNC. En el caso de *C. mexicanum* se indica que se usa para tratar *susto*, enfermedad de filiación cultural también relacionada con la depresión al compartir síntomas. Mientras que *C. subcoriaceum* se emplea para tratar ansiedad en el estado de Michoacán. Cabe destacar que es la primera compilación que se realiza sobre los usos etnobotánicos de las especies en los distintos estados de la República

Mexicana, por lo que esta revisión podría abrir las puertas para futuros estudios etnobotánicos que quisieran realizarse con alguna/s de las especies o estudios sobre su actividad biológica contra diversas enfermedades y/o padecimientos.

El presente trabajo contribuyó al conocimiento fitoquímico y de actividad biológica de la especie *C. ehrenbergii* así también aportó evidencia científica acerca de su uso histórico descrito en el Códice de la Cruz-Badiano.

Parte de los resultados generados en este trabajo, formaron parte de una publicación científica (Guzmán-Gutiérrez *et al.* 2023)

PERSPECTIVAS

Es necesario evaluar el ETr de *C. ehrenbergii* en la prueba de laberinto de cruz elevada con la finalidad de determinar si hay un efecto ansiolítico.

El mecanismo de acción de la linarina todavía no es claro y mucho menos sus sitios de acción o su interacción de forma sinérgica con otras moléculas, por lo que es necesario continuar realizando estudios farmacológicos de la molécula.

Publicar la revisión realizada en la presente tesis.

REFERENCIAS

- Aguilar, A. y Camacho, J. R. (1994). Información Etnobotánica. Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social. México, 42-4.
- Al-Harbi K. S. (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient preference and adherence*, 6, 369–388. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>
- Álamo, C., García-García, P., López-Muñoz, F., y Zaragoza, C. (2019). Tianeptina, un abordaje farmacológico atípico de la depresión. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 12(3), 170-186. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.09.002>
- Alfaro, M. Á. M., Oliva, V. E., Cruz, M. M., García, G. M., Olazcoaga, G. T., & León, A. W. (1995). Catálogo de plantas útiles de la Sierra Norte de Puebla, México. Universidad Nacional Autónoma de México, 48-49
- Alvarez-Monjaras, M., y González, D. (2016). Depression in Mexico: stigma and its policy implications. *Yale Global Health Review*, 4(November), 13-16.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington, D.C. & London, England. <https://doi.org/10.3917/sh.marmi.2016.01.0038>
- Argueta, V. A., Cano A. L. y Rodarte M. E. (1994). Atlas de la Medicina Tradicional Mexicana.
- Baer, R. D., Weller, S. C., de Alba Garcia, J. G., Glazer, M., Trotter, R., & Pachter, L., (2003). A cross-cultural approach to the study of the folk illness nervios. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 27(3), 315–337 <https://doi.org/10.1023/a:1025351231862>
- Benjet, C., Borges, G., Medina-Mora, M. E., Méndez, E., Fleiz, C., Rojas, E., y Cruz, C. (2009). Sex differences in the prevalence and severity of psychiatric disorders in adolescents from Mexico City | Diferencias de sexo en la prevalencia y severidad de trastornos psiquiátricos en adolescentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 32(2), 155–163.
- Berenzon, S., Lara, M. A., Robles, R., & Medina-Mora, M. E. (2013). Depresión: estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud pública de México*, 55(1), 74-80.
- Berrios G. (2008). Historia de los síntomas de los trastornos mentales. La psicopatología descriptiva desde el siglo XIX. México, D.F., Fondo de Cultura Económica.

- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (s/f). *Cirsium anartiolepis* Petrak. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=cirsium-anartiolepis>
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (s/f). *Cirsium mexicanum* DC.
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (s/f). *Cirsium ehrenbergii* Schultz-Bip. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=cirsium-ehrenbergii>
- Birkenhäger, T. K., Van den Broek, W. W., Moleman, P., Vulto, A. G., & Bruijn, J. A. (2005). Imipramine dose in relation to therapeutic plasma level: are clinical trials using imipramine as a positive control flawed? *Psychopharmacology*, 181, 595-599.
- Botto, A, Acuña, J & Jiménez, J, P. (2014). La depresión como un diagnóstico complejo: Implicancias para el desarrollo de recomendaciones clínicas. *Revista médica de Chile*, 142(10), 1297-1305. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014001000010>
- Braszko, J.J., Wisniewski, K., Kupryszewski, G., Witczuk, B. (1987). Psychotropic effects of angiotensin II and III in rats: locomotor and exploratory vs cognitive behaviour. *Behavioural Brain Research*, 25, 195–203. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(87\)90068-4](https://doi.org/10.1016/0166-4328(87)90068-4)
- Bye., R y Linares., E. (2013). Códice De la Cruz Badiano (interpretación), Segunda parte, *Arqueología Mexicana*, edición especial núm. 51, p. 30.
- Calflora. (2021). Information on California plants for education, research, and conservation, with data contributed by public and private institutions and individuals, including the Consortium of California Herbaria. Berkeley, California: The Calflora Database [a non-profit organization]. <https://www.calflora.org/>.
- Campbell, G. (2007). An Ethnological and Ethnohistorical Assessment of Ethnobotanical and Cultural Resources at the Sand Creek National Historic Site and Bents Old Fort National Historic Site. University of Montana. http://files.cfc.umt.edu/cesu/NPS/UMT/2004/Campbell_Etnobotony%20Report/c_haptereight.pdf
- Castaldo, M. (2004). Susto o espanto: en torno a la complejidad del fenómeno. *Dimensión Antropológica*, 32, 29–67. <https://revistas.inah.gob.mx/index.php/dimension/article/view/5998>
- Cano, L., Torres, M. V., & Castillo, E. J. (1997). Flora medicinal de Veracruz: inventario etnobotánico. 1 (Vol. 1). Universidad Veracruzana. p.107.

- Castillo, T. R., Quijano, L., & Chilpa, R. R. (2012). Some current reflections on pre-hispanic herbalists from the chemist's point of view. [Algunas reflexiones actuales sobre la herbolaria prehispánica desde el punto de vista químico] *Revista Latinoamericana De Química*, 40(2), 41-64.
- Chand SP, Arif H. (2022, Julio 18). Depression. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>
- Chow, N. K., Fretz, M., Hamburger, M., & Butterweck, V. (2011). Telemetry as a tool to measure sedative effects of a valerian root extract and its single constituents in mice. *Planta medica*, 77(08), 795-803.
- Chung, M. J., Lee, S., Park, Y. I., Lee, J., & Kwon, K. H. (2016). Neuroprotective effects of phytosterols and flavonoids from *Cirsium setidens* and *Aster scaber* in human brain neuroblastoma SK-N-SH cells. *Life sciences*, 148, 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.035>
- Cofepris. (2017). Listado actualizado de medicamentos de referencia 2017/09. En Diario Oficial de la Federación (Vol. 01). <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/listado-actualizado-de-medicamentos-de-referencia-2017-10>
- CONABIO. (2019, noviembre 17). *Cirsium horridulum*. EncicloVida. <https://enciclovida.mx/especies/181503>
- CONABIO. (2019, noviembre 17). *Cirsium mexicanum* DC. EncicloVida. <https://enciclovida.mx/especies/182359>
- CONABIO. (2020, junio 24). *Cirsium pinetorum*. EncicloVida. <https://enciclovida.mx/especies/183358>
- CONABIO. (2021, noviembre 19). *Cirsium bicentenaryale*. EncicloVida. <https://enciclovida.mx/especies/179598>
- CONABIO. (2021, noviembre 19). *Cirsium nivale*. EncicloVida. <https://enciclovida.mx/especies/182719>
- CONABIO. (2022, marzo 26). *Cirsium jorullense*. EncicloVida. <https://enciclovida.mx/especies/181712>
- CONABIO. (s,f). *Cirsium arizonicum* (A. Gray) Petr. Naturalista. <https://colombia.inaturalist.org/taxa/76343-Cirsium-arizonicum>
- CONABIO. (s,f). *Cirsium jorullense* (Kunth) Spreng. Naturalista. <https://www.naturalista.mx/taxa/274047-Cirsium-jorullense>

- CONABIO. (s,f). *Cirsium nivale* (Kunth) Sch. Bip. Naturalista.
<https://www.naturalista.mx/taxa/148357-Cirsium-nivale>
- CONABIO. (s,f). *Cirsium horridulum* Michx. Naturalista.
<https://www.naturalista.mx/taxa/127269-Cirsium-horridulum>
- Cuomo, A., Beccarini Crescenzi, B., Bolognesi, S., Goracci, A., Koukouna, D., Rossi, R., & Fagiolini, A. (2020). S-Adenosylmethionine (SAME) in major depressive disorder (MDD): a clinician-oriented systematic review. *Annals of general psychiatry*, 19, 50. <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00298-z>
- Dattani., S, Ritchie., H and Roser., M. (2021). "Mental Health". [En línea]. OurWorldInData.org. Disponible en: 'https://ourworldindata.org/mental-health'
- De Freitas, J. H. (2016). Elogio de la Melancolía. Una historia marginal de la *bilis negra*. *Daimon. Revista Internacional de Filosofía*, Suplemento 5, 817-826. ISSN: 1130-0507, <http://dx.doi.org/10.6018/daimon/269091>
- De la Peña, J. B., I., Kim, C. A., Lee, H. L., Yoon, S. Y., Kim, H. J., Hong, E. Y., Kim, G. H., Ryu, J. H., Lee, Y. S., Kim, K. M., & Cheong, J. H. (2014). Luteolin mediates the antidepressant-like effects of *Cirsium japonicum* in mice, possibly through modulation of the GABAA receptor. *Archives of pharmacal research*, 37(2), 263-269. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0229-9>
- De Sagrera, E. J. (2008). La farmacia: de las proporciones armónicas. De Tales a Hipócrates, *Offarm*, 27 (2), 66-72.
- DeBattista, C. (2012). Capítulo 30 Agentes Antidepresivos en Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. *Farmacología básica y clínica*. McGraw Hill Educación.
- Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cirsium pinetorum* Greenm., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En *Portal de Datos Abiertos UNAM* (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:846793>. Fecha de actualización: 31/05/2016, 8:41:53 a.m. Fecha de consulta: 15/01/2021, 4:13:27 p.m.
- Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cirsium pinetorum* Greenm., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En *Portal de Datos Abiertos UNAM* (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:1204577>. Fecha de actualización: 31/05/2016, 9:07:55 a.m. Fecha de consulta: 15/01/2021, 4:15:50 p.m.
- Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cirsium pinetorum* Greenm., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En *Portal*

de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:926924>. Fecha de actualización: 31/05/2016, 8:24:50 a.m. Fecha de consulta: 15/01/2021, 4:22:56 p.m.

Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cirsium pinetorum* Greenm., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En Portal de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:1430326>. Fecha de actualización: 04/10/2018, 2:19:43 p.m. Fecha de consulta: 15/01/2021, 4:27:21 p.m.

Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cirsium pinetorum* Greenm., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En Portal de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:1381452>. Fecha de actualización: 31/05/2016, 10:08:04 a.m. Fecha de consulta: 15/01/2021, 4:32:48 p.m.

Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cirsium pringlei* (S.Watson) Petr., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En Portal de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:296494> Fecha de actualización: 31/05/2016, 10:06:44 a.m. Fecha de consulta: 15/01/2021, 4:58:56 p.m.

Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cirsium tolucanum* (B.L.Rob. & Seaton) Petr., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En Portal de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:443639> Fecha de actualización: 04/10/2018, 2:19:43 p.m. Fecha de consulta: 15/01/2021, 9:17:50 p.m.

Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cirsium velatum* (S.Watson) Petr., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En Portal de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:187655> Fecha de actualización: 15/02/2016, 9:29:49 a.m. Fecha de consulta: 15/01/2021, 9:47:00 p.m.

Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cirsium velatum* (S.Watson) Petr., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En Portal de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:1433070> Fecha de actualización: 04/10/2018, 2:19:43 p.m. Fecha de consulta: 15/01/2021, 9:54:08 p.m.

- Díaz Cantón, J. K. (2018). Estudio temporal de la composición química del aceite esencial de *Litsea glaucescens* y evaluación de la actividad biológica de sus volátiles, Tesis para obtener el título de Licenciado en Biología. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México. TesiUNAM https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/GYVYE3GY8RA7PGY4HRV1AGBH6G18CS6QGSX75JUSTFK645SGGH-17394?func=full-set-set&set_number=841294&set_entry=000003&format=999
- Ennaceur, A., Delacour, J., 1988. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural brain research*, 31(1), 47–59. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-x)
- Estrada-Muñiz, E., Guerrero-Palomo, G., & Vega, L. (2006). Natural products: New anti-cancer agents derived from plants. *Current Topics in Toxicology*, 8(1), 19-32.
- Fawcett, J., Kravitz, H. M., Zajecka, J.M., & Schaff, M. R. (1991). CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *Journal of clinical psychopharmacology*, 11(2), 127-132.
- Fayez R, Gupta V. Imipramine. (2022, julio 16). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557656/>
- Feng, X., Wang, X., Liu, Y., & Di, X. (2015). Linarin Inhibits the Acetylcholinesterase Activity *In-vitro* and *Ex-vivo*. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 14(3), 949–954.
- Fernández, S. P., Wasowski, C., Loscalzo, L. M., Granger, R. E., Johnston, G. A., Paladini, A. C., & Marder, M. (2006). Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *European journal of pharmacology*, 539(3), 168-176. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.04.004>
- Fernández, S., Wasowski, C., Paladini, A. C., & Marder, M. (2004). Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 77(2), 399-404. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2003.12.003>
- Flora of North America. (s, f). *Cirsium texanum* Buckley. Vol.19,20 y 21.p.119. http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=242416296
- Flora of North America. (s,f). *Cirsium grahamii* A. Gray, Asteraceae. Vol.19, 20 y 21.p. 124. http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=250066374
- Flora of North America. (s,f). *Cirsium mohavense* (Greene) Petrak. Vol.19, 20 y 21.p. 134. [En línea]. Disponible en: http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=250066383

- Flora of North America. (s,f). *Cirsium undulatum* (Nutt.) Spreng. Vol.19,20 y 21.p. 120.
http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=242416297
- Flora, S. D. (2020). *Cirsium neomexicanum*, *New Mexico Thistle*.
http://southwestdesertflora.com/WebsiteFolders/All_Species/Asteraceae/Cirsium%20neomexicanum,%20New%20Mexico%20Thistle.html
- Galarza, J. (1997). “Los códigos mexicanos”, *Arqueología Mexicana*, n. 23, 6-13.
<https://raices.com.mx/tienda/revistas-codices-prehispanicos-AM023>
- Galderisi, S., Heinz, A., Kastrup, M., Beezhold, J., & Sartonus, N. (2015). Toward a new definition of mental health. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 14(2), 231–233.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/wps.20231>
- García, L., E. y S. D. Koch. (1995). Compositae. Tribu Cardueae. En: Rzedowski, G. C. de y J. Rzedowski (eds.). *Flora del Bajío y de regiones adyacentes*. Fascículo 32. Instituto de Ecología-Centro Regional del Bajío. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Pátzcuaro, Michoacán, México.
<http://www1.inecol.edu.mx/publicaciones/resumeness/FLOBA/Flora%2032.pdf>
- Gheno-Heredia, Y. A., Nava-Bernal, G., Martínez-Campos, Á. R., y Sánchez-Vera, E. (2011). Las plantas medicinales de la organización de parteras y médicos indígenas tradicionales de Ixhuatlancillo, Veracruz, México y su significancia cultural. *Polibotánica*, (31), 199-251.
- Ghimire, B., Suh, G.U., Lee, C.H., Heo, K., & Jeong, M.J. (2018.) Cypsel morphology of *Cirsium* species (Asteraceae) and its taxonomic implications. *Flora*, 249, 40–52.
<https://doi.org/10.1016/j.flora.2018.09.002>
- González Diego, L. R. (2019). Actividad antiinflamatoria y perfil neurofarmacológico del huitzquilitl (*Cirsium ehrenbergii* Sch. Bip., Asteraceae), una planta del Códice de la Cruz-Badiano. Tesis para obtener el título de Licenciado en Biología. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México. TesiUNAM
https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/GYVYE3GY8RA7PGY4HRV1AGBH6G18CS6QGSX75JUSTFK645SGGH-14462?func=full-set-set&set_number=841226&set_entry=000002&format=999
- González Morales, L. A. (2015). Los tlacuilos y la construcción del espacio novohispano en el siglo XVI. *Revista Digital Universitaria*, 16(4), ISSN: 1607-6079.
<http://www.revista.unam.mx/vol.16/num4/art29/index.html>

- Guzmán-Gutiérrez, S. L., Reyes-Chilpa, R., González-Diego, L. R., Silva-Miranda, M., López-Caamal, A., García-Cruz, K. P., Jiménez-Mendoza, M. S., Arciniegas, A., & Espitia, C. (2023). Five centuries of *Cirsium ehrenbergii* Sch. Bip. (Asteraceae) in Mexico, from Huitzquiltil to Cardo Santo: History, ethnomedicine, pharmacology and chemistry. *Journal of ethnopharmacology*, 301, 115778. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115778>
- Gutiérrez, R. M. P. (2005). Pentacyclic triterpenes from *Cirsium pascuarense*. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 50(3), 109-113. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072005000300011>
- Guzmán Gutiérrez, S. L., Reyes Chilpa, R., & Bonilla Jaime, H. (2014). Medicinal plants for treatment of “nervios”, anxiety, and depression in Mexican Traditional Medicine. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24(5), 591-608.
- Guzmán-Gutiérrez, S. L., Gómez-Cansino, R., García-Zebadúa, J. C., Jiménez-Pérez, N. C., & Reyes-Chilpa, R. (2012). Antidepressant activity of *Litsea glaucescens* essential oil: Identification of β -pinene and linalool as active principles. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 673–679. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.026>
- Hall, C. S. (1934). Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*, 18(3), 385–403. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/h0071444>
- Hanan-Alipi, A. M., Mondragón-Pichardo, J. (2009, julio 9). *Cirsium anartiolepis* Petrak. Malezas de México. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/asteraceae/cirsium-anartiolepis/fichas/ficha.htm>
<http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=cirsium-mexicanum>
- IASC. (2020). Nota informativa, Como abordar la salud mental y brote de COVID-19. *Inter-Agency Standing Committee*, 1–16. https://interagencystandingcommittee.org/system/files/2020-03/IASC%20Interim%20Briefing%20Note%20on%20COVID-19%20Outbreak%20Readiness%20and%20Response%20Operations%20-%20MHPSS%20%28Spanish%29_0.pdf
- INAH. (s/f). Códice Badiano. Mediateca INAH. <https://www.mediateca.inah.gob.mx/repositorio/islandora/object/codice:851#page/1/mode/2up>
- Infobae. (2020, julio 27). Nota informativa, La siguiente pandemia será de presión, advierten especialistas, México. <https://www.infobae.com/america/mexico/2020/07/27/la-siguiente-pandemia-sera-de-depresion-advierten-especialistas/>

- Jasso Gandara, S. N. (2015). Etnobotánica de plantas medicinales del municipio de Güémez, Tamaulipas, México. Tesis para obtener el grado de maestría en ciencias forestales. Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). <http://eprints.uanl.mx/13929/1/1080237741.pdf>
- Jeong, G. H., Park, E. K., & Kim, T. H. (2018). New anti-glycative flavonoids from *Cirsium setidens* with potent radical scavenging activities. *Phytochemistry Letters*, 26, 115-119. ISSN 1874-3900, <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2018.05.029>.
- Keil, D. J. (s.f.). Flora of North America. [http://beta.floranorthamerica.org/Cirsium arizonicum](http://beta.floranorthamerica.org/Cirsium_arizonicum)
- Kessler, R. C., Angermeyer, M., Anthony, J. C., De Graaf, R. O. N., Demyttenaere, K., Gasquet, I., & Kawakami, N. (2007). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World psychiatry*, 6(3), 168-179.
- Khawam, E. A., Laurencic, G., & Malone, D. A., Jr (2006). Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 73(4), 351-361. <https://doi.org/10.3949/ccjm.73.4.351>
- Knauth, P., Acevedo-Hernández, G. J., Cano, M. E., Gutiérrez-Lomelí, M., & López, Z. (2018). In Vitro Bioactivity of Methanolic Extracts from *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Schiede ex Standl., *Chenopodium ambrosioides* L., *Cirsium mexicanum* DC., *Eryngium carlinae* F. Delaroché, and *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth. Used in Traditional Medicine in Mexico. *Evidence-Based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2018, 3610364. <https://doi.org/10.1155/2018/3610364>
- Lady Bird Johnson Wildflower Center. (2022, diciembre 23). *Cirsium neomexicanum* A. Gray. https://www.wildflower.org/plants/result.php?id_plant=CINE
- Lee, S.J. (1966). Korean Folk Medicine. Seoul National University Press, Seoul, 145–146.
- Liu, S., Zhang, J., Li, D., Liu, W., Luo, X., Zhang, R., Li, L., & Zhao, J. (2007). Anticancer activity and quantitative analysis of flavone of *Cirsium japonicum* DC. *Natural product research*, 21(10), 915–922. doi:10.1080/14786410701494686
- Llorent-Martínez, E. J., Zengin, G., Sinan, K. I., Polat, R., Canlı, D., Picot-Allain, M. C. N., & Mahomoodally, M. F. (2020). Impact of different extraction solvents and techniques on the biological activities of *Cirsium yildizianum* (Asteraceae: Cynareae). *Industrial Crops and Products*, 144, 112033. ISSN 0926-6690, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112033>

- López-Rubalcava, C., & Estrada-Camarena, E. (2016). Mexican medicinal plants with anxiolytic or antidepressant activity: Focus on preclinical research. *Journal of ethnopharmacology*, 186, 377–391. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.03.053>
- Ma, Q., Jiang, J. G., Zhang, X. M., & Zhu, W. (2019). Identification of luteolin 7-O-β-D-glucuronide from *Cirsium japonicum* and its anti-inflammatory mechanism. *Journal of Functional Foods*, 46, 521-528. ISSN 1756-4646, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.020>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet (London, England)*, 392(10161), 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Martínez-Vázquez, M., Apan, T. O. R., Aguilar, H., & Bye, R. (1996). Analgesic and antipyretic activities of an aqueous extract and of the flavone linarin of *Buddleia cordata*. *Planta medica*, 62(02), 137-140.
- Martínez-Vázquez, M., Ramírez Apan, T. O., Lastra, A. L., & Bye, R. (1998). A comparative study of the analgesic and anti-inflammatory activities of pectolarin isolated from *Cirsium subcoriaceum* and linarin isolated from *Buddleia cordata*. *Planta Medica*, 64(02), 134–137. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957390>
- Mata-Pinzón., S, Pérez-Ortega., G y Reyes-Chilpa., R. (2018). Plantas medicinales para el tratamiento del susto y mal de ojo. Análisis de sus posibles efectos sobre el sistema nervioso central por vía transdérmica e inhalatoria. *Etnobiología*, 16(2), 30-47. ISSN 1665-2703
- Medical Subject Heading (MSH), (1981). Depressive Disorder. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68003866>
- Medina-Mora, M. E., Borges, G., Lara, C., Benjet, C., Blanco, J., Fleiz, C., Villatoro, J., Rojas, E., & Zambrano, J. (2005). Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 35(12), 1773-1783. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005672>
- Medina-Mora, M.E., Borges, G., Lara, C., Benjet, C., Blanco, J., Fleiz, C., Villatoro, J., Rojas, E., Zambrano, J., Casanova, L., Aguilar-Gaxiola, S. (2003). Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental*, 26(4), 1-16.
- Medina, J., & García de León. (2004). Efectos secundarios de los antidepresivos. *Vigilia y Sueño*, 16(1), 48-57.
- Miyaichi, Y., Matsuura, M., & Tomimori, T. (1995). Phenolic compound from the roots of *Cirsium japonicum* DC. *Nat Med*, 49(1), 92-94.

- Molina-Mendoza, J. L., Galván-Villanueva, R., Patiño-Siciliano, A., & Fernández-Nava, R. (2012). Plantas medicinales y listado florístico preliminar del municipio de Huasca de Ocampo, Hidalgo, México. *Polibotánica*, (34), 259-291.
- Mora Gallegos, A., y Salas Castillo, S. (2014). Modelos animales de miedo y ansiedad: descripciones neuro-conductuales. *Actualidades en Psicología*, 28(117), 1–12. ISSN: 0258-6444, <https://doi.org/10.15517/ap.v28i117.14595>
- Morales Fuhrmann, C. (2017). La depresión: Un reto para toda la sociedad del que debemos hablar. *Rev Cubana de Salud Pública*. 43(2), 136-138. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2015.1103461>
- Mottaghipisheh, J., Taghrir, H., Boveiri Dehsheikh, A., Zomorodian, K., Irajie, C., Mahmoodi Sourestani, M., & Irajie, A. (2021). Linarin, a Glycosylated Flavonoid, with Potential Therapeutic Attributes: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(11), 1104. <https://doi.org/10.3390/ph14111104>
- Nabavi, S. M., Daglia, M., Braidy, N., & Nabavi, S. F. (2017). Natural products, micronutrients, and nutraceuticals for the treatment of depression: A short review. *Nutritional neuroscience*, 20(3), 180–194. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2015.1103461>
- Nahas, R., & Sheikh, O. (2011). Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 57(6), 659-663.
- Nazaruk, J., & Gudej, J. (2003). Flavonoid compounds from the flowers of *Cirsium rivulare* (Jacq.) All. *Acta poloniae pharmaceutica*, 60(1), 87-90.
- Nazaruk, J., & Jakoniuk, P. (2005). Flavonoid composition and antimicrobial activity of *Cirsium rivulare* (Jacq.) All. flowers. *Journal of ethnopharmacology*, 102(2), 208-212. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.06.012>
- Nesom, G.L. (2022). New species of *Cirsium* (Asteraceae: Cardueae) from Mexico. *Phytoneuron* 2022-24: 1–100. Published 27 February 2022. ISSN 2153 733X
- Nesom, G.L. & L.J. García M. (2021). *Cirsium novoleonense*, sp. nov. (Asteraceae), from northeastern Mexico. *Phytoneuron* 2021-61: 1–13. ISSN 2153 733X
- New Mexico Rare Plant Technical Council. (2021, enero 15). *Cirsium wrightii*. *New Mexico Rare Plants*. Albuquerque, NM. <https://nmrareplants.unm.edu/node/52>
- Noguez, X., & Wood, S. G. (1998). De tlacuilos y escribanos: estudios sobre documentos indígenas coloniales del centro de México. El Colegio de Michoacán AC., p. 15
- Nugroho, A., Kim, M. H., Lim, S. C., Choi, J. W., Choi, J. S., & Park, H. J. (2011). Validation of high-performance liquid chromatography analysis on phenolic

substances of *Cirsium setidens* and sedative effect of pectolinarin as the active principle. *Natural Product Sciences*, 17(4), 342-349.

Ocampo-Acosta, G. 2003. Buddlejaceae. En: Rzedowski, G. C. de y J. Rzedowski (eds.). Flora del Bajío y de regiones adyacentes. Fascículo 115. Instituto de Ecología-Centro Regional del Bajío. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Pátzcuaro, Michoacán, México.

OMS. (2004). Salud Mental. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42897/9243562576.pdf?sequence=1>

OMS. (2019). Nota descriptiva, Trastornos mentales. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>

OMS. (2020). Campañas mundiales de salud pública de la OMS, Cuidar nuestra salud mental. <https://www.who.int/es/campaigns/connecting-the-world-to-combat-coronavirus/healthyathome/healthyathome---mental-health>

OMS. (2020). Depresión. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>

OMS. (2021). Suicida. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>

ONU México. (2020). Nota Informativa, La pandemia de COVID-19 ha provocado una crisis de salud mental. <https://coronavirus.onu.org.mx/la-pandemia-por-covid-19-ha-provocado-una-crisis-de-salud-mental>

Palma-Tenango, M., Miguel-Chávez, R. S., & Soto-Hernández, R. M. (2017). Aromatic and Medicinal Plants in Mexico. Chapter 7. Aromatic and Medicinal Plants - Back to Nature. <https://doi.org/10.5772/66507>

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

Park, H. K., Yoon, S. Y., Choi, J. H., Ko, H. S., Suh, Y. W., Lee, Y. S. & Cheong, J. H. (2006). The Antidepressant Effects of *Cirsium japonicum* in ICR Mice Hyung. *Yakhak Hoeji*, 50(6), 429–435.

Parker, G., & Paterson, A. (2014). Melancholia: definition and management. *Current opinion in psychiatry*, 27(1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000024>

Perez G., R. M., Ramirez L. M., E., & Vargas S., R. (2001). Effect of *Cirsium pascuarens* on blood glucose levels of normoglycaemic and alloxan-diabetic mice. *Phytotherapy Research*, 15(6), 552–554. <https://doi.org/10.1002/ptr.882>

- Pérez-Escandón BE, Villavicencio-Nieto MA, Ramírez-Aguirre A. (2003). Lista de las plantas útiles del estado de Hidalgo. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. p. 24. en Rodríguez-Pastén A. (2018). Evaluación del efecto del extracto hexánico de la inflorescencia de *Cirsium vulgare* en un modelo de reversión de la cirrosis en rata. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. [En línea]. Disponible en: <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/bitstream/handle/231104/2379/Evaluaci%C3%B3n%20del%20efecto%20del%20extracto%20hex%C3%A1nico%20de%20la%20inflorescencia%20de%20Cirsium%20vulgare%20en%20un%20modelo%20de%20reversi%C3%B3n%20de%20la%20cirrosis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Pérez, L. D. C. N., & Reyes, S. A. (2002). Flora útil del municipio de Astacinga, Veracruz, México. *Polibotánica*, (14), 67-84. <http://www.polibotanica.mx/pdf/pb14/astaci.pdf>
- Porsolt, R. D., Bertin, A., & Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives internacionales de pharmacodynamie et de therapie*, 229(2), 327–336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/596982/>
- Quattrocchi, U. (2012). CRC world dictionary of medicinal and poisonous plants: common names, scientific names, eponyms, synonyms, and etymology (5 Volume Set). CRC press. p.964
- Rentería-Rodríguez, M., E. (2018). Salud Mental en México. Oficina de información científica y tecnológica para el congreso de la unión (INCYTU), 007. https://www.foroconsultivo.org.mx/INCYTU/documentos/Completa/INCYTU_18-007.pdf
- Rios Castillo, T., Quijano, L., & Chilpa, R. R. (2012). Algunas reflexiones actuales sobre la herbolaria prehispánica desde el punto de vista químico. *Revista Latinoamericana de Química*, 40(2), 41–64.
- Rodríguez-Zaragoza, S., Ordaz, C., Avila, G., Muñoz, J. L., Arciniegas, A., & Romo de Vivar, A. (1999). In vitro evaluation of the amebicidal activity of *Buddleia cordata* (Loganiaceae, H.B.K.) on several strains of *Acanthamoeba*. *Journal of ethnopharmacology*, 66(3), 327–334. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00186-x](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00186-x)
- Romero, C., & González, J. B. (2005). Antidepresivos: revisión. *Farmacia profesional*, 19(10), 76-80.
- Rosenblat, J. D., Kakar, R., & McIntyre, R. S. (2015). The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-

Analysis of Randomized Clinical Trials. *The International journal of neuropsychopharmacology*, 19(2), pyv082. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv082>

Rzedowski-Rotter. (s, f). *Cirsium subuliforme* G.B. Ownbey. CONABIO. <http://bdi.conabio.gob.mx/fotoweb/archives/5023-Plantas/Plantas/2533%20Cirsium%20subuliforme.jpg.info>

Rzedowski, G. C. de, J. Rzedowski y colaboradores, 2005. Flora fanerogámica del Valle de México. Instituto de Ecología, A.C. y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, Pátzcuaro. (Edición digital: INCECOL 2010)

Sánchez-González, A., Granados-Sánchez, D., & Simón-Nabor, R. (2008). Uso Medicinal De Las Plantas Por Los Otomíes Del Municipio De Nicolás Flores, Hidalgo, México. *Revista Chapingo Serie Horticultura*, 14(3), 271–279. <https://doi.org/10.5154/r.rchsh.2007.08.038>

SEDESA. (2017). Nota informativa, Depresión y ansiedad: Principales problemas de salud mental. <https://www.salud.cdmx.gob.mx/comunicacion/nota/depresion-y-ansiedad-principales-problemas-de-salud-mental-sedesa>

Secretaría de Salud de México. (2018). Comunicado, Trastornos mentales afectan a 15 millones de mexicanos. <https://www.gob.mx/salud/prensa/421-trastornos-mentales-afectan-a-15-millones-de-mexicanos>

Secretaría de Salud Pública de México, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). (2011). Informe sobre el sistema de salud mental en México (IESM-OMS). <https://extranet.who.int/mindbank/item/448>

Secretaría de Salud. (2014). Programa de Acción Específico Salud Mental 2013-2018. Programa de acción en salud Mental, 86. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/11918/Salud_Mental.pdf

Secretaría de Salud. (2020). 163. Se creará comisión para la atención integral en salud mental y adicciones. <https://www.gob.mx/salud/prensa/163-se-creara-comision-para-la-atencion-integral-en-salud-mental-y-adicciones?idiom=es>

Secretaría de Salud. (2020). Lineamientos De Respuesta Y De Acción En Salud Mental Y Adicciones Para El Apoyo Psicosocial Durante La pandemia por Covid-19 En México. Secretaría De Salud, 1–37. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/05/Lineamientos_Salud_Mental_COVID-19.pdf

Secretaría de Salud, Gobierno de México. (2020). Lineamientos de respuesta y de acción en salud mental y adicciones para el apoyo psicosocial durante la pandemia por COVID-19 en México.1-37. https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2020/06/Lineamientos_generales_mitigacion_prevencion_COVID-19_hospitales_psiquiatricos.pdf

- SEDESA. (s,f). Salud Mental. Portal Ciudadano del Gobierno del Distrito Federal. <http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/index.php/programas-y-acciones/309>
- Segovia Nieto, L. M. (2016). La experiencia melancólica: una configuración diferencial entre la depresión mayor y la melancolía. *Cuadernos Hispanoamericanos De Psicología*, 14(2), 5–11. <https://doi.org/10.18270/chps.v14i2.1334>
- SEINet. (s,f). *Cirsium ochrocentrum* A. Gray. <https://swbiodiversity.org/seinet/taxa/index.php?taxon=43&clid=3117>
- Sekhon S, Gupta V.(2022, mayo 8). Mood Disorder. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558911/>
- Shelton, R. C., Osuntokun, O., Heinloth, A. N., & Corya, S. A. (2010). Therapeutic Options for Treatment-Resistant Depression. *CNS Drugs*, 24(2), 131–161. doi:10.2165/11530280-000000000-00000sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 77(2), 399–404.
- Shi, Z., & Werner, G. (2011). *Cirsium* Miller. (Z. Y. Wu, P. H. Raven, & D. Y. Hong (eds.)). Science Press (Beijing) y Missouri Botanical Garden Press (St. Louis).
- Siegmund, E., Cadmus, R., & Lu, G. (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 95 (4), 729-731.
- Somolinos-Palencia. (1990). El código de la Cruz Badiano, Salud Pública de México, vol.32, núm. 5, septiembre-octubre, 630-617, ISSN: 0036-3634
- Southwest Desert Flora. (2020). *Cirsium neomexicanum* New Thistle. http://southwestdesertflora.com/WebsiteFolders/All_Species/Asteraceae/Cirsium%20neomexicanum,%20New%20Mexico%20Thistle.html
- Southwest Desert Flora. (2020). *Cirsium ochrocentrum* Yellowspine Thistle. http://southwestdesertflora.com/WebsiteFolders/All_Species/Asteraceae/Cirsium%20ochrocentrum,%20Yellowspine%20Thistle.html
- Strawa, J., Wajs-Bonikowska, A., Leszczyńska, K., Ściepuk, M., & Nazaruk, J. (2016). Chemical composition and antioxidant, antibacterial activity of *Cirsium rivulare* (Jacq) All. roots. *Natural product research*, 30(23), 2730-2733. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1138303>
- Sub Laban T, Saadabadi A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). (2022, julio 19). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539848/>

- Tian, J., Zhang, F., Cheng, J., Guo, S., Liu, P., & Wang, H. (2014). Antidepressant-like activity of adhyperforin, a novel constituent of *Hypericum perforatum* L. *Scientific reports*, 4, 5632. <https://doi.org/10.1038/srep05632>
- Tondo, L., Vazquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2020). Melancholic versus Nonmelancholic Major Depression Compared. *Journal of affective disorders*, 266, 760-765. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.139>
- Touloumis, C. (2021). The burden and the challenge of treatment-resistant depression. *Psychiatrike = Psychiatriki*, 32(Supplement I), 11–14. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.046>
- Tucker, A. O., & Janick, J. (2019). Flora of the Voynich Codex: An Exploration of Aztec Plants. *Springer Nature*. 71-72
- Valencia Collazos, M. (2007). Trastornos mentales y problemas de salud mental. Día Mundial de la Salud Mental 2007. *Salud mental*, 30(2), 75-80.
- Van Rensburg, R., & Reuter, H. (2019). An overview of analgesics-anticonvulsants, antidepressants, and other medications (Part 3). *South African Family Practice*, 59-63. <https://doi.org/10.4102/safp.v61i3.4972>
- Varo-Rodríguez, R. D. (2018). Estructura, firodiversidad y aspectos de uso tradicional del bosque de *Pinus hartwegii* en dos subcuencas del Sistema Volcánico Transmexicano. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma del Estado de México, 40-42. http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/99564/Tesis_MC_Ok_Dennis_e310518.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Vibrans, H. (2009, agosto 16). Malezas de México, *Cyperus esculentus* L. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/cyperaceae/cyperus-esculentus/fichas/ficha.htm>
- Vibrans, H. (2009, julio 10). Malezas de México. Asteraceae= Compositae, *Cirsium lappoides* (Less.) Sch. Bip. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/asteraceae/cirsium-lappoides/fichas/ficha.htm>
- Villaseñor J. L., Ortiz E. (2014). Biodiversidad de las plantas con flores (División Magnoliophyta) en México. *Revista Mexicana de Biodiversidad* S85: S134-S142. DOI: 10.7550/rmb.31987.
- Villaseñor, J. L. (2016). Checklist of the native vascular plants of Mexico. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 87(3), 559-902. <https://doi.org/10.1016/j.rmb.2016.06.017>

- Villaseñor, J. L. (2018). Diversidad y distribución de la familia Asteraceae en México. *Botanical Sciences*, 96(2), 332-358. <https://doi.org/10.17129/botsci.1872>
- Villavicencio-Nieto, M. A., Pérez-Escandón B. E. (1995). Plantas útiles del estado de Hidalgo. México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
- Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 221–234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>
- Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., Charlson, F., Davis, A., Degenhardt, L., Dicker, D., Duan, L., Erskine, H., Feigin, V. L., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Fleming, T., Graetz, N., Guinovart, C., Haagsma, J., ... Murray, C. J. L. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease Study 2013. *The Lancet (London, England)*, 386(9995), 743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)
- Walesiuk, A., Nazaruk, J., & Braszko, J. J. (2010). Pro-cognitive effects of *Cirsium rivulare* extracts in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 129(2), 261–266. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.03.028>
- Weller, S. C., Baer, R. D., Garcia de Alba, Garcia, J., & Salcedo Rocha, A. L. (2008). Susto and nervios: expressions for stress and depression. *Culture, medicine, and psychiatry*, 32(3), 406–420. <https://doi.org/10.1007/s11013-008-9101-7>
- Weng, L., Guo, X., Li, Y., Yang, X., Han, Y. (2016). Apigenin reverses depression-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice. *European journal of pharmacology*, 774, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.01.015>
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37 (10 Pt 1), 2331–2371. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
- Winter, C. A., Risley, E. A., Nuss, G. W. (1962). Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, 111, 544-527. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>
- WMH-CIDI, W. (2017). The World Health Organization World Mental Health Composite International Diagnostic Interview (WHO WMH-CIDI). <https://www.hcp.med.harvard.edu/wmhcid/about-the-who-wmh-cidi/>

- Woolfe, G., & MacDonald, A. D. (1944). The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 80 (3), 300-307.
- Woollands, S. (2016). El concepto de melancolía y su impronta crítica en el Trauerspielbuch de Walter Benjamin. Tesis de grado. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación. En Memoria Académica. <http://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/tesis/te.1505/te.1505.pdf>
- World Health Organization (WHO). (2017). Guía de intervención mhGAP para los trastornos mentales, neurológicos y por uso de sustancias en el nivel de atención de la salud no especializada. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34071>
- Zamudio, S., G. Aguilar-Gutiérrez y J. Rzedowski. (2013). “Flora vascular y endemismos de las partes altas de varios macizos montañosos de Querétaro y norte de Michoacán-1ra Fase”. Instituto de Ecología A. C. Centro Regional del Bajío. Base de datos SNIB-CONABIO, proyecto No. JE011. México, D.F. http://www.snib.mx/iptconabio/resource?r=SNIB-JE011&v=1.4&request_locale=es
- Zhi, F., Kong, L. Y., & Peng, S. X. (2003). Studies on the chemical constituents of *Cirsium japonicum* DC. *Yao xue xue bao= Acta Pharmaceutica Sinica*, 38(6), 442-447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14513805/>