

# Evaluación del efecto antidepresivo de una infusión de *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) en ratas Wistar macho

*Evaluation of the antidepressant effect of an infusion of Hypericum perforatum (St. John's wort) in Wistar male rats*

Nancy Montserrat Vidal-Aceves<sup>1</sup>\*, Esbeidy Lugo Jiménez<sup>1</sup>, Marisol Luna Sánchez<sup>1</sup>, Assael Gabriel Rivera Moreno<sup>1</sup>.

## RESUMEN

**Introducción:** La depresión es un trastorno mental frecuente que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, pensamientos suicidas, entre otros. Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como la fluoxetina resultan útiles en el tratamiento de este y otros trastornos mentales. Sin embargo, presentan reacciones adversas de importancia, por esto, surge la necesidad de encontrar tratamientos alternativos a este padecimiento, tal es el caso de *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), una planta de tallo rígido y flores amarillas que se ha utilizado desde la antigua medicina tradicional europea como tratamiento de la depresión.

**Metodología:** Se emplearon 25 ratas macho de la cepa Wistar de un peso de entre 150-250 g, a las cuales se les administraron dosis controladas de infusión de *H. perforatum* o fluoxetina, respectivamente. Se evaluó su actividad antidepresiva mediante la prueba de nado forzado (PNF), la cual se comparó mediante la prueba estadística ANOVA.

**Resultados:** Se obtuvieron resultados con diferencias estadísticamente no significativas en el tiempo de inmovilidad entre los grupos.

**Conclusiones:** Los efectos esperados no deseados obtenidos con la fluoxetina, fueron observados en el comportamiento de las ratas de este grupo, mientras que las ratas con *H. perforatum* presentaron un comportamiento más alerta y activo. Además, los resultados obtenidos mediante la PNF permiten concluir que *H. perforatum* presenta una actividad antidepresiva equiparable al efecto conseguido por fluoxetina, en las dosis estudiadas.

**Palabras Clave:** Depresión, Antidepresivos, Hierba de San Juan, Fluoxetina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Depression is a frequent mental disorder, characterized by the presence of sadness, loss of interest for pleasure, feelings of guilt or lack of self-esteem, sleep or appetite disorders, suicidal thoughts, among others. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants such as fluoxetine are useful in the treatment of this and other mental disorders. However, they present significant adverse reactions, so there is a need to find alternative treatments for this disease, such as *Hypericum perforatum* (St. John's wort) a plant with a hard stem and yellow flowers that has been used since old traditional medicine as a treatment for depression.

**Method:** Twenty-five male Wistar rats weighing 150-250 g was used to administer controlled doses of *H. perforatum* or fluoxetine, respectively. Antidepressant activity was assessed by forced swimming test (FST), which was compared using the ANOVA test.

**Results:** Were obtained with statistically non-significant differences in the immobility time between the groups.

**Conclusions:** The expected undesired effects of fluoxetine were observed in the behavior of the rats of this group, while the rats with *H. perforatum* showed a more alert and active behavior, and the results obtained by the PNF allow to conclude that *H. perforatum* has an antidepressant activity comparable to the effect achieved by fluoxetine, at the doses studied.

**Keywords:** Depression, Antidepressants, St. John's Wort, Fluoxetine.

## INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad que se caracteriza por presentar cambios en el estado de ánimo y comportamiento, sentimiento de frustración, desesperación, disminución del apetito y dificultad para conciliar el sueño. Esta enfermedad afecta a un gran número de personas en alguna etapa de su vida, se estima que más del 20% de los adultos sufren en la actualidad de este trastorno. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha predicho que, en el 2020, la depresión se convertirá en la segunda causa de muerte prematura o incapacidad laboral, por lo que surge la necesidad de la industria farmacéutica para mejorar la calidad y accesibilidad de los medicamentos antidepressivos.<sup>1</sup>

Por lo general estos tratamientos pueden generar gran cantidad de efectos adversos y algunos de gravedad entre los que destacan aquellos que afectan directamente al Sistema Nervioso Central. Debido a esto, surge la necesidad de encontrar tratamientos alternativos, tal es el caso de *Hypericum perforatum*, también conocida como Hierba de San Juan, a la que se le ha atribuido una gran actividad antidepressiva, por lo que resulta de importancia realizar un estudio comparativo a distintas dosis para evaluar la respuesta que tiene este en el organismo.<sup>2</sup>

## Epidemiología de la Depresión

La depresión constituye uno de los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes en la población general. La OMS estima que los trastornos neuropsiquiátricos representan un total del 28% del global de las enfermedades, de éste, más de un tercio es causado por el trastorno depresivo, y estableció que la depresión afecta a unos 350 millones de personas en el mundo y menos del 25% tienen acceso a tratamientos; advierte que una de cada cinco personas llegará a desarrollar un cuadro depresivo en su vida, aumentando este número si concurren otros factores como comorbilidad o situaciones de estrés. Actualmente es la cuarta causa principal de carga de morbilidad a nivel mundial y se prevé que subirá hasta ser la segunda causa principal en el 2030.<sup>3</sup>

La media de la edad de inicio para el trastorno depresivo mayor gira alrededor de los 40 años; 50% de los pacientes comienzan a sufrir el trastorno entre los 20 y los 50 años. El trastorno depresivo mayor también puede iniciarse en la infancia o en la vejez, aunque esto es poco frecuente. Algunos resultados epidemiológicos recientes sugieren que la incidencia del trastorno depresivo mayor puede estar incrementándose entre las personas menores de 20 años.<sup>3</sup>

## Signos Clínicos y Etiología

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) define la depresión como un trastorno mental frecuente que se presenta como un conjunto de síntomas de predominio afectivo (tristeza patológica, apatía, anhedonia, desesperanza, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de males-

tar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo y somático, por lo que podría hablarse de una afectación global psíquica y física, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva.<sup>4</sup>

La Clasificación Internacional de Enfermedades describe que, durante los episodios depresivos típicos, existe una disminución del estado de ánimo, reducción de la energía y disminución de la actividad, además de una reducción de la capacidad para el disfrute, el interés y la concentración, es común el cansancio excesivo incluso sin esfuerzo, generalmente hay una alteración del sueño y una disminución del apetito. La autoestima y la confianza en uno mismo casi siempre se reducen.<sup>5</sup>

Los tipos de depresión más comunes son: episodio depresivo leve, moderado y el grave con o sin síntomas psicóticos, los cuales se van a diferenciar por el número de síntomas presentes en el paciente y su capacidad para sobrellevarlos.<sup>5</sup>

Existen 8 síntomas generales: cambio en el apetito, alteraciones del sueño, agitación o retardo psicomotor, pérdida del interés en las actividades cotidianas, disminución del interés sexual, aumento de fatiga, sentimientos de culpa o disminución de la autoestima, lentitud en el pensamiento o trastornos de la concentración; sin embargo, puede estar presente el intento de suicidio o las ideas suicidas, los cuales sirven como criterios diagnósticos.<sup>6</sup>

Durante un episodio depresivo leve, dos o tres de los síntomas están generalmente presentes pero el paciente es capaz de continuar con la mayoría de sus actividades cotidianas; durante un episodio depresivo moderado, se presentan cuatro o más de los síntomas presentes y es probable que el paciente tenga grandes dificultades para continuar con las actividades normales, mientras que en un episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos se trata de un episodio de depresión en el que varios de los síntomas anteriores son marcados y angustiosos, por lo general, pérdida de autoestima e ideas de inutilidad o culpa, los pensamientos y actos suicidas son comunes; sin embargo, durante un episodio depresivo severo con síntomas psicóticos, existe la presencia de alucinaciones, delirios, retraso psicomotor o estupor tan severo que las actividades sociales normales son imposibles; puede haber peligro a la vida por suicidio, deshidratación o inanición. Las alucinaciones y los engaños pueden ser o no congruentes con el estado de ánimo.<sup>5</sup>

La hipótesis de las monoaminas propone que el trastorno depresivo mayor se debe a deficiencia en los neurotransmisores serotonina, norepinefrina y en menor grado dopamina. El sistema serotoninérgico juega un papel crítico en la regulación del humor y el temperamento, mientras que el sistema dopaminérgico es importante en la regulación de las funciones motoras, cognitivas y emocionales, además se ha sugerido una disminución en la liberación o producción de la norepinefrina en individuos deprimidos, lo que señala una desregulación del sistema noradrenérgico que juega un papel importante en la fisiopatología de los trastornos afectivos.<sup>7</sup>

Muchas personas con una enfermedad depresiva nunca buscan tratamiento. Pero la gran mayoría, incluso aquellas con los casos más graves de depresión, pueden mejorar con tratamiento. Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) resultan útiles en el tratamiento de éste y otros trastornos mentales.<sup>8</sup>

### Tratamiento de la depresión: Clorhidrato de fluoxetina

Los antidepresivos se agrupan tomando en consideración sus características químicas y en función de su efecto sobre los sistemas neurotransmisores. En la actualidad se encuentran disponibles en México seis antidepresivos ISRS: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram. De manera general, el mecanismo de acción de estos fármacos es mediante el bloqueo del receptor de recaptura de serotonina a nivel de la neurona presináptica, inhibiendo el sistema de retroalimentación negativa y aumentando así la síntesis del neurotransmisor. Aunque su mecanismo de acción esencial es la inhibición de la recaptura de serotonina, cada uno de los antidepresivos pertenecientes a este grupo tiene un perfil ligeramente diferente con actividad clínica y efectos secundarios distintos e interacciones farmacológicas particulares. Este grupo antidepresivo tiene en común su seguridad, incluso en sobredosis, y que pueden administrarse desde el principio a dosis terapéuticas.<sup>8</sup>

El clorhidrato de fluoxetina de administración oral está indicado en el tratamiento de la depresión, este medicamento se absorbe muy bien en el tracto digestivo, obteniendo concentraciones plasmáticas máximas a las 6-8 horas, la eficacia de este se estableció en estudios de 5 a 6 semanas con pacientes ambulatorios deprimidos mayores de 18 años de edad, cuyo diagnóstico corresponde más cercanamente a desórdenes de depresión mayor. Sin embargo, se sabe que las concentraciones en el estado de equilibrio de la fluoxetina y de su metabolito más importante, la norfluoxetina, se alcanzan a las 2-4 semanas.<sup>6</sup>

La fluoxetina se une en gran medida a las proteínas del plasma y se distribuye ampliamente por todo el organismo, cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y, muy probablemente, la placentaria, también se excreta en la leche materna. La fluoxetina es desmetilada en el hígado, produciéndose varios metabolitos, de los cuales, el único activo es la norfluoxetina que parece ser tan efectivo como la fluoxetina en el bloqueo de la recaptación de serotonina. De todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la fluoxetina es el que se elimina más lentamente. La semivida de eliminación de la fluoxetina es de 2-3 días, y la de su principal metabolito, de 7 a 9 días.<sup>9</sup>

Sin embargo, este tratamiento presenta una gran cantidad de efectos adversos, entre los más frecuentes se encuentran los que afectan principalmente al sistema nervioso central e incluyen ansiedad, nerviosismo, insomnio, somnolencia, sedación, fatiga, mareos, temblores, cefaleas, escalofríos, hemorragia, hipertensión, aumento del apetito, náusea, vómito, aumento de peso, agitación, amnesia, confusión, inestabilidad emocional, dolor de oído, conjuntivitis, midriasis, fobia y polaquiuria. Estudios han demostrado que el fármaco produce somnolencia en el 11.6% de los casos, mientras que la sensación de sedación sólo afecta al 1.9%.<sup>9</sup>

### *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) en el tratamiento de la depresión

*H. perforatum* pertenece a la familia Hypericaceae y es conocido también con el nombre de altamisa, corazoncillo, hipericón o hierba de San Juan. Es una planta perenne de 30 a 60 cm de altura que procede de los bosques y setos de Europa y Asia. Crece en prados o colinas soleadas y secas, y en bosques poco frondosos y húmedos. Tolerancia cualquier tipo de suelo mientras esté bien drenado, a ser posible duro y rico en calcio, pero se debe proteger del frío durante el primer año de vida.<sup>10</sup>

*Hypericum* deriva del griego hyperikon (por encima de una aparición o de lo imaginado). El término *perforatum* se debe a que las glándulas de aceite situadas en sus hojas y sépalos dan a la planta un aspecto perforado, si se mira a trasluz.

*H. perforatum* es una planta de tallo rígido y flores amarillas que se ha utilizado desde la antigua medicina tradicional europea como astringente, antiséptico y cicatrizante por vía externa y como tratamiento de las alteraciones del sueño, la depresión y la ansiedad, por vía oral.<sup>10</sup>

En el año 2000 el uso de *H. perforatum* fue la terapia preferida contra la depresión en Alemania, desde hace siglos se había empleado por sus diversos usos terapéuticos. Esta hierba es preparada como té y bebida caliente para calmar los nervios y como estimulante en personas deprimidas, aunque también era usada tópicamente en forma de aceite como tratamiento de infecciones cutáneas.

Existe registros de que, en 1994 los médicos alemanes recetaron alrededor de 66 millones de dosis diarias de *H. perforatum* como tratamiento de la depresión. En Alemania es un tratamiento aprobado, inclusive se sabe que los médicos solo recurren a tratamientos farmacológicos cuando no obtienen resultados favorables con esta hierba. *H. perforatum* es vendido 20 veces más que la patente de clorhidrato de fluoxetina en este país.<sup>11</sup>

Su mecanismo de acción no está totalmente establecido y los extractos de *H. perforatum* contienen al menos diez constituyentes farmacológicamente activos (hipericina, flavonoides, xantonas y biflavonoides) que podrían actuar de diferentes formas: inhibiendo de forma débil la monoamina oxidasa (MAO) A y B, inhibiendo la recaptación selectiva de serotonina y reduciendo la expresión de la interleucina seis.

El hipérico se tolera bien y es eficaz como antidepresivo, aunque es menos efectivo que los antidepresivos tricíclicos en la depresión grave. Parece ser que su eficacia es igual a la de éstos en la depresión moderada, estados de ansiedad y como inductor del sueño y en ocasiones es utilizada en un intento de evitar los efectos adversos asociados con los antidepresivos recetados.<sup>10</sup>

Estudios han encontrado que los efectos de *H. perforatum* son comparables a los controles activos, tales como son la amitriptilina, la imipramina, y la fluoxetina.<sup>12</sup>

Las reacciones adversas más comunes son problemas de tipo gastrointestinal, fatiga, confusión y sedación. La administración de *H. perforatum* pueden inducir a la aparición de problemas de fotosensibilidad, es capaz de producir fotodermatitis en anima-

les, también se han descrito aparición de síndromes de tipo serotoninérgicos (dolor de cabeza, agitación, fatiga).<sup>13</sup>

Por lo anterior, el objetivo de esta investigación es demostrar que *H. perforatum* presenta actividad antidepressiva similar a la de fluoxetina, por lo que puede ser empleada como un tratamiento efectivo contra la depresión.

## METODOLOGÍA

### Tipo de Estudio

Se realizó un estudio experimental en el mes de diciembre del año 2016, el cual tuvo una duración aproximada de una semana, en los laboratorios de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Los animales se mantuvieron en un área aislada del laboratorio, debido que no se contaba con acabados sanitarios.

### Animales

Se utilizaron 25 ratas macho de la cepa Wistar de edad indistinta con un peso de entre 150-250 g, las cuales se dividieron en 5 grupos de 5 ratas cada uno. Obtenidas del bioterio de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Para evitar un mayor rango de error se utilizó un grupo control, el cual mostró las características y comportamientos normales de la especie.

Se realizó la identificación con marcas de tinta en la cola de cada rata y con etiquetas en las cajas para facilitar la identificación de los grupos; la alimentación y agua se mantuvieron a libre demanda siguiendo con lo establecido en los procedimientos de la NOM-062-ZOO-1999; los ciclos de luz/obscuridad, la humedad y temperatura fueron controlados gracias al personal del bioterio de la unidad. Durante el experimento se dejaron las ratas en cajas lo suficientemente grandes, con bordes redondeados y tapa de rejilla, una para cada grupo.

### Tratamiento

Se administraron tratamientos específicos para cada uno de los grupos durante un periodo de 3 días, una dosis cada 24 horas.

**Grupo I:** Grupo control, 1 ml de solución salina.

**Grupo II:** Fluoxetina vía oral 10mg/kg.

**Grupo III:** Infusión de *H. perforatum* vía oral 10mg/kg.

**Grupo IV:** Infusión de *H. perforatum* vía oral 25mg/kg.

**Grupo V:** Infusión de *H. perforatum* vía oral 50mg/kg.

Con la finalidad de evitar una sobre-ingesta de líquidos y disminuir la variabilidad, se realizó la infusión de *H. perforatum* en tres concentraciones distintas, las cuales se comentarán más adelante.

### Preparación de Fluoxetina

Se realizó la disolución del contenido en una cápsula de 20 mg, en un matraz aforado de 10 ml con solución salina, obteniendo una concentración de 2mg/ml.

### Preparación de infusiones de *H. perforatum*

Las infusiones de *H. perforatum*, se prepararon a tres concentraciones distintas y para ello se utilizaron respectivamente, 200 mg, 500 mg y 1000 mg de la planta completa, todas en 100 ml de agua estéril.

Para preparar las infusiones, el agua estéril se llevó a ebullición durante cinco minutos, posteriormente se retiró del fuego y se le agregó la planta previamente molida y seca al sol, dejándola reposar durante diez minutos; se filtró y almacenó en envases estériles, en un lugar fresco y seco, protegido de la luz solar.

### Prueba de nado forzado

Los 5 grupos de animales fueron sometidos a una prueba de nado forzado (PNF) colocando de forma individual a cada una de las ratas en un recipiente de plástico liso con agua a 23-25°C, se mantuvieron a un nivel adecuado para obligar a las ratas a nadar, aproximadamente 30 cm de profundidad, dejando espacio suficiente para que no pudieran escapar.

Esta prueba consiste en el estudio del comportamiento de los roedores ante una situación que les induce depresión, si el roedor genera movimientos vigorosos, tal es el caso del nado, escalamiento o buceo, se considera que el animal no se encuentra deprimido; sin embargo, una disminución de los movimientos durante la prueba es indicador de un estado de depresión en el animal. Para realizar esta prueba se debe realizar en dos sesiones.

Durante la primera sesión, de entrenamiento, el proceso de nado fue por un tiempo de 15 minutos, con la finalidad generar un ambiente de estrés y que los animales aprendieran a reaccionar ante este.

Posterior a la primera prueba se dieron inicio a las aplicaciones de los tratamientos específicos para cada uno de los grupos durante un periodo de 3 días, administrándoles una dosis cada 24 horas.

Para realizar la segunda prueba de nado forzado, se aplicaron los antidepressivos previstos para cada grupo de ratas, con una hora de anticipación, el tiempo determinado de nado fue de 5 minutos por rata, se videograbaron las pruebas con la finalidad de ser analizadas posteriormente.

Las anotaciones se efectuaron cada 5 segundos, reportando conductas de inmovilidad, definida como todos los episodios en los cuales el animal hizo únicamente los movimientos mínimos para mantenerse a flote, el cual se interpretó como un estado de depresión y los movimiento de nado, definido como los movimientos de desplazamiento en el recipiente, incluyendo el buceo y escalamiento definido como los movimientos vigorosos de las patas anteriores dirigidos a las paredes del recipiente, que indicaron in-

tento de trepado y escape, los cuales garantizaron el efecto de los antidepresivos.<sup>14</sup>

### Disposición de animales y residuos

El método utilizado en el procedimiento de eutanasia fue el de asfixia con cámara de CO<sub>2</sub> ya que es confiable y reproducible por lo que causa inconsciencia rápidamente, el cual se realizó de acuerdo a las especificaciones en la NOM-062-ZOO-1999.<sup>15</sup>

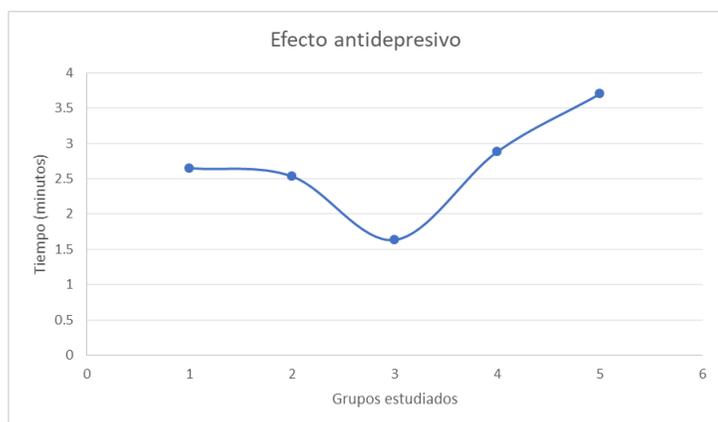
Posteriormente se realizó la disposición de los residuos conforme a lo establecido en la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.<sup>16</sup>

### Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico JMP aplicando la prueba ANOVA considerando un valor de  $p < 0.05$  como diferencia estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Se observó que el grupo tratado con fluoxetina presentó 7 segundos menos de movimientos con respecto al grupo control, así mismo el grupo de ratas con el tratamiento de *H. perforatum* con dosis de 54mg/kg presentó 98 segundos menos de movimientos en comparación con el grupo tratado con fluoxetina, mostrando así un menor efecto antidepresivo; sin embargo, se observó que los grupos tratados con dosis de 25mg/kg y 50mg/kg, obtuvieron 21 segundos y 70 segundos más respectivamente en relación a la movilidad dada por la fluoxetina viéndose así un mejor efecto antidepresivo. El valor de Prob>F que se obtuvo del ANOVA fue de 0.0931 y considerando un valor de  $p$  menor de 0.05 como diferencia estadísticamente significativa, indica una diferencia no significativa.



**Figura 1.** Efecto antidepresivo en diferentes grupos de ratas macho. 1.Grupo control. 2. Fluoxetina 10mg/kg. 3. *H. perforatum* 10mg/kg. 4. *H. perforatum* 25mg/kg. 5. *H. perforatum* 50mg/kg.

## DISCUSIÓN

Estudios han demostrado que el tratamiento de la depresión con fármacos como la fluoxetina presenta una gran canti-

**Tabla 1.** Tiempo de inmovilidad en diferentes grupos de ratas macho medidos con la prueba de nado forzado.

GRUPO	Control	Fluox. 10 mg/kg	H. perf. 10 mg/kg	H. perf. 25 mg/kg	H. perf. 50 mg/kg
TIM	12.35	12.467	13.367	12.1167	11.3

Abreviaciones: Fluox. > Fluoxetina; H. perf. > Hypericum perforatum; TIM > Tiempo de inmovilidad en minutos

dad de efectos adversos, como son ansiedad, nerviosismo, insomnio, somnolencia, sedación, fatiga, mareos, temblores, entre otros;6 sin embargo, con la prueba de nado forzado no se pudo apreciar una diferencia significativa con respecto a los efectos obtenidos con *H. perforatum*, sugiriendo que a las dosis estudiadas no se generaron efectos adversos con ningún tratamiento.

*H. perforatum* se tolera bien y es eficaz como antidepresivo, parece ser que su eficacia es igual a la de éstos en la depresión moderada, estados de ansiedad y como inductor del sueño y en ocasiones es utilizada en un intento de evitar los efectos adversos asociados con los antidepresivos recetados.<sup>10</sup> Los resultados arrojaron que, efectivamente, en bajas concentraciones el tratamiento parece actuar más como un relajante, demostrado en la inhibición de la actividad, en comparación con la generada por el grupo control y el tratado con fluoxetina; sin embargo, en dosis más elevadas puede alcanzar los efectos producidos por la fluoxetina e incluso superarlos.

Sin embargo, *H. perforatum* llega a presentar algunas reacciones adversas como son problemas de tipo gastrointestinal, fatiga, confusión y sedación, fotosensibilidad, fotodermatitis, entre otros.<sup>13</sup> Durante el estudio únicamente se presentó un menor efecto antidepresivo en dosis de 10mg/kg, incluso con menor actividad en relación con la obtenida con el grupo control, lo que sugiere un probable estado de sedación o fatiga.

En conclusión, *H. perforatum* presenta una actividad antidepresiva equiparable al efecto conseguido por fluoxetina, en las dosis estudiadas, sin embargo, en dosis bajas presenta actividad sedante.

Las ratas control y las ratas con tratamiento de fluoxetina no presentaron diferencias significativas, lo cual podría estar relacionado con que el tiempo del tratamiento no fue el adecuado o la presencia de efectos adversos relacionados con la dosis.

## REFERENCIAS

- Díaz-Véliz, G., & Mora, S. Uso de modelos animales en el estudio de plantas medicinales con propiedades ansiolíticas y antidepresivas. *Rev Farmacol Chile*, 2012; 5 (1): 21.
- Berti, M., Hevia, F., Wilckens, R., Joublan, J. P., Serri, H., & Allende, J. Fertilización nitrogenada del cultivo de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.) en Chillan, Provincia de Nuble, Chile. *Journal Ciencia e Investigación Agraria*, 2000; 27 (2).
- CENETEC. Diagnóstico y tratamiento de la depresión en el adulto mayor en el primer nivel de atención. México: Con-

- sejo de Salubridad General, 2015.
4. Black, D. & Andreasen, N. Texto introductorio de psiquiatría. 1a ed. México, D.F.: Editorial El Manual Moderno; 2015
  5. World Health Organization. V. Mental and behavioural disorders. ICD-10 [internet], 2016 [acceso octubre 2017]; Decima revisión, F32 Depressive episode. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F32>
  6. Universidad Nacional Autónoma de México, Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general. [internet], 2007 [acceso diciembre, 2016] Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Fluoxetina.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Fluoxetina.htm)
  7. Díaz, B. & González, C. Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Latinoam Psiquiatría, 2012; 11(3):106-115.
  8. Chávez-León, E., Ontiveros, M., & Serrano, C. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). Salud mental, 2008; 31 (4): 307-319.
  9. Carranza, R. Vademécum académico de medicamentos. 4ª ed. McGraw-Hill, 2005.
  10. Sánchez, E. El hipérico en el tratamiento de la depresión. Revista de Fitoterapia, 2000; 1: 37-42.
  11. Knishinsky, R. Alternativas para el prozac, remedios naturales para la depresión. 1a ed. México, D. F.: Lasser Press; 2000.
  12. Hypericum Depression Trial Study Group. Efecto de *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) en el trastorno depresivo mayor, un ensayo controlado aleatorio. JAMA, 2002; 287 (14): 1807-1814.
  13. Blasco, J. B., Ruiz, A N., & Delgado, M. G. Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* sp). Farmacia hospitalaria, 2001; 25 (6): 356.
  14. Martínez-Mota, L., Herrera-Pérez, J. J., Olivares Nazario, M., & Fernández-Guasti, A. Participación de las hormonas gonadales en el efecto de los fármacos antidepresivos en la rata macho. Salud mental, 2012; 35 (5): 359-366.
  15. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación, 2001.
  16. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo. Diario Oficial de la Federación, 2003.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.