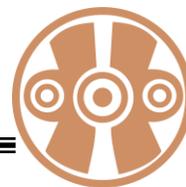




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MORELOS



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD
DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS

**INTERACCIÓN DE TILIRÓSIDO CON FÁRMACOS
NORADRENÉRGICOS EN UN MODELO MURINO DE DEPRESIÓN**

**TESIS PROFESIONAL POR ETAPAS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
B I O L O G O
P R E S E N T A:
TAMARA ALEJANDRA AYALA CASTILLO**

**DIRECTORA: DRA. NAYELI MONTERROSAS BRISSON
CODIRECTOR: DR. JESÚS ENRIQUE JIMÉNEZ FERRER**

CUERNAVACA, MORELOS

DICIEMBRE, 2021

DEDICATORIAS

A mi papá, por siempre apoyarme y no dejar que nada me faltara, por siempre brindarme las herramientas necesarias para poder alcanzar mis sueños, mis metas y mis objetivos. Por ser una inspiración y por todas las pláticas que en su momento no entendí pero que el día de hoy me han ayudado a convertirme en la persona que soy. Te amo papá.

A mi mamá, por siempre motivarme y no dejar que me diera por vencida cuando ya no quise continuar. Por celebrar cada uno de mis pasos, por más pequeños que hayan sido. Eres la razón por la que quiero ser mejor cada día, en algún momento no muy lejano, me encargaré de que goces de todo lo que te mereces. Te amo mamá.

Todos mis logros se los debo a ustedes, gracias, mamá y papá, por motivarme constantemente a alcanzar todos mis anhelos.

A mi ángel en el cielo, espero que donde quiera que estes, te sientas orgulloso de mi y de lo lejos que he llegado. El amor que siento por ti llega hasta la eternidad.

A mi hermanita, eres mi razón de ser y mi amor más grande. Todo lo que hago es por ti. Te amo.

A mis angelitos con colita y patas. Su llegada salvo mi vida y la mejoro radicalmente, su lealtad y amor incondicional ha sido lo mejor que le ha pasado a mi vida. Las amo.

Y por último a mi familia, por creer en mí, por motivarme, por todo su amor y todos nuestros momentos y aventuras vividos juntos. Los amo a todos.

AGRADECIMIENTOS

Al CIBIS, por prestarme sus instalaciones y brindarme todo lo necesario para poder llevar a cabo el trabajo de investigación.

A los miembros del sínodo, por las observaciones y consejos brindados durante todo este proceso. Los admiro y respeto a todas.

A la Dra Nayeli, por invitarme a realizar el trabajo de investigación con ella, por siempre estar al pendiente de mí, por toda la orientación, apoyo y ayuda en todo lo que necesite.

Al Dr Enrique, por aceptarme en el CIBIS, por apoyarme y brindarme lo que necesite durante mi estadía ahí.

A la Dra Maribel, por su ternura, carisma y su conocimiento, por enseñarme todo lo que sé ahora, por su confianza y la libertad que me brindo para hacer los proyectos yo misma. La aprecio, la admiro y la respeto mucho.

A mi psicóloga, por decirme las palabras adecuadas en el momento indicado, esa sesión en específico le dio un giro significativo al desarrollo del trabajo de investigación. Gracias por tu toda tu orientación, dedicación y ayuda. Todo lo aprendido contigo significa el mundo para mí. Te respeto mucho.

A mi abuelita y a mis chonitos, gracias por todo su amor, es mi más grande fortaleza. Los adoro con todo mi corazón.

A mis amigos y compañeros, a los que estuvieron en su momento y los que siguen conmigo, su amistad me hizo pasar momentos increíbles.

Gracias a esa persona en especial, por jamás abandonarme y siempre creer en mí, te amo.

RESUMEN

A partir de las investigaciones hechas en los años 60, se ha involucrado a la noradrenalina en la etiología del episodio depresivo mayor. Actualmente, la depresión afecta aproximadamente a 350 millones de personas en el mundo y representa una de las principales causas de discapacidad.

Los fármacos antidepresivos, aunque clínicamente eficaces, también se ha demostrado que tienen una actividad de inicio retardada y producen efectos secundarios adversos significativos que afectan la calidad de vida del paciente. Debido a ello, la ciencia se ha enfocado en la búsqueda de alternativas útiles, como el uso de las plantas medicinales y su utilización como posibles fármacos. Un ejemplo, de estos son los flavonoides. De los cuales, el tilirósido (Tli) ha sido evaluado se le ha demostrado su actividad antidepresiva en las pruebas etológicas de natación forzada (NF) y suspensión por la cola (SC).

En este se realizaron experimentos con el Til, tratando de indagar si el modo de acción antidepresivo está asociado a su interacción con el sistema noradrenérgico. Se utilizaron ratones macho de la cepa ICR y se pudo observar que el tilirósido a la dosis de 2.0 mg/kg tiene efecto antidepresivo en el tiempo de inmovilidad de los ratones sometidos al ensayo de NF y efecto sedante al disminuir la conducta motora de los ratones en el campo abierto (CA). Se realizaron las mismas pruebas pero con una interacción entre tilirósido y fármacos noradrenérgico como la Yohimbina, la Prazosina y el Propranolol, siendo los fármacos Yohimbina y Propranolol los que no modifican el tiempo de inmovilidad y la Prazosina sí. Mientras que en la prueba de campo abierto los tres disminuyen los rearing (R, elevamientos verticales) y cruces totales (CT).

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	3
2.1. Depresión.....	3
2.1.1. Definición.....	3
2.1.2. Clasificación.....	4
2.1.3. Epidemiología.....	6
2.1.4. Tratamiento.....	7
2.1.5. Fisiopatología: Hipótesis monoaminérgica de la depresión.....	9
2.2. Depresión y sistema noradrenérgico.....	11
2.2.1. Síntesis y mecanismo de transmisión.....	12
2.2.2. Receptores.....	14
2.2.3. Mecanismo de transporte.....	16
2.2.4. Fármacos que actúan sobre el sistema noradrenérgico.....	18
2.3. Flavonoides.....	23
2.3.1. Estructura.....	24
2.3.2. Síntesis.....	25
2.3.3. Tilirósido.....	26
2.4. Modelos animales de experimentación.....	28
2.5. Prueba de natación forzada.....	28
2.6. Prueba de campo abierto.....	29
3. Justificación.....	30
4. Hipótesis.....	30
5. Objetivo general.....	31

5.1. Objetivos específicos.....	31
6. Materiales y métodos	31
6.1. Animales de laboratorio.....	31
6.2. Diseño experimental.....	32
6.3. Prueba de natación forzada	32
6.4. Prueba de campo abierto	33
6.5. Análisis estadístico de los datos.....	33
7. Resultados	34
7.1. <i>Efecto de tilirósido sobre la conducta de ratones en NF.</i>	34
7.2. <i>Efecto de tilirósido sobre la conducta de ratones en CA.</i>	35
7.3. <i>Efectos de fármacos noradrenérgicos (NA) sobre la conducta de ratones en NF.</i>	36
7.4. <i>Efecto de fármacos NA sobre la conducta de ratones en CA.</i>	37
7.5. <i>Efecto de la interacción de tilirósido con fármacos NA sobre la conducta de ratones en NF.</i>	38
7.6. <i>Efecto de la interacción de tilirósido con fármacos NA sobre la conducta de ratones en CA.</i>	39
8. Discusión.....	41
9. Conclusiones.....	45
10. Referencias.....	46

ÍNDICE DE CUADROS

No. De cuadro	Título	Página
1	Clasificación de la depresión según su etiología.	4

ÍNDICE DE FIGURAS

No. De figura	Título	Página
1	Clasificación de acuerdo con el DSM-IV y CIE-10.	5
2	Síntesis de la noradrenalina.	13
3	Acciones de NE en sinapsis neuronales.	15
4	Estructura química de Praz.	20
5	Estructura química de Yoh.	21
6	Estructura química de Prop.	22
7	Estructura química general de los flavonoides.	25
8	Estructura química de Til.	26
9	Prueba de natación forzada.	29
10	Prueba de campo abierto.	29

ÍNDICE DE GRÁFICAS

No. De gráfico	Título	Página
1	Efecto de tilirósido en NF	34
2	Efecto de tilirósido en CA	35
3	Efecto de fármacos NA en NF	36

4	Efecto de fármacos NA en CA	37
5	Interacción de tilirósido con fármacos NA en NF	38
6	Interacción de tilirósido con fármacos NA en CA	40

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
CA	Campo abierto
CT	Cruces totales
DA	Dopamina
IP	Intraperitoneal
NA	Noradrenalina
NF	Natación forzada
Praz	Prazosina
Prop	Propranolol
R	Rearing
TDM	Trastorno depresivo mayor
Til	Tilirósido
Tinm	Tiempo de inmovilidad
VO	Vía oral
Veh	Vehículo
Yoh	Yohimbina

1. Introducción

Se estima que los trastornos neuropsiquiátricos contribuyen al 13% de la carga global por enfermedad (OMS, 2018). Así, los trastornos mentales constituyen una carga significativa para la familia, que va más allá de lo definido por los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). Estos reflejan una disfunción de los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que están implicados en su función mental (American Psychiatric Association, 2013). Existe una gran variedad de estos trastornos y cada uno se manifiesta de diferente manera, cuenta con características fisiopatológicas particulares y son resultado de la alteración en la salud mental. Entre estas afecciones podemos encontrar a la demencia, esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar, discapacidades intelectuales, trastornos del desarrollo, ansiedad y depresión.

Actualmente, la depresión afecta aproximadamente a 350 millones de personas en el mundo y representa una de las principales causas de discapacidad, la cual se presenta con un alto nivel de prevalencia en individuos de todas las edades, causando afectaciones a nivel individual, familiar, social y económico. Es poco lo que se conoce acerca de la fisiopatología de la depresión, pero la teoría monoaminérgica de la depresión postula que el origen etiológico de la depresión se debía a un déficit en la neurotransmisión monoaminérgica (noradrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica). Dicha hipótesis se basó en el mecanismo de acción de aquellos fármacos que incrementaban la biodisposición de las monoaminas y representó un descubrimiento importante para el desarrollo de nuevos medicamentos antidepresivos. A partir de las investigaciones hechas en los años 60 y la respuesta al tratamiento con antidepresivos tricíclicos, se ha involucrado a la noradrenalina en la etiología del episodio depresivo mayor.

Para tratar la depresión, se atiende con diferentes fármacos, como aquellos que tengan una acción predominante serotoninérgica (inhibidores selectivos y no selectivos), noradrenérgica o dual, con antidepresivos tricíclicos, entre otros. Estos fármacos, aunque clínicamente eficaces, también se ha demostrado que tienen una actividad de inicio retardada y producen efectos secundarios adversos significativos que afectan la calidad de vida del paciente. Debido a ello, la ciencia se ha enfocado en la búsqueda de alternativas útiles, como el uso de las plantas medicinales y su utilización como posibles fármacos.,

El uso de plantas medicinales o productos naturales derivados de estas ha sido objeto de estudios farmacológicos para la búsqueda de tratamientos que puedan ser útiles para el tratamiento de múltiples trastornos entre estos, la depresión. Un ejemplo, de estos posibles fármacos antidepresivos de origen natural, es el grupo de los flavonoides. De estos, el tilirósido se le ha demostrado su actividad antidepresiva en las pruebas etológicas de NF y SC. El presente estudio pretende abundar sobre el conocimiento del posible modo de acción de tilirósido y específicamente se propone la evaluación de la coadministración de este compuesto con fármacos que modulan de diferentes maneras la transmisión mediada por NA, utilizando para ello la prueba de NF, y como una forma de evaluar la actividad motora los animales serán sometidos al ensayo de CA.

2. Antecedentes

2.1. Depresión

2.1.1. Definición

La depresión es una enfermedad frecuente en todo el mundo y es distinta de las variaciones habituales del estado de ánimo y de las respuestas emocionales breves a los problemas de la vida cotidiana. Puede convertirse en un problema de salud grave, causar gran sufrimiento, alterando las actividades laborales, escolares y familiares (OMS, 2020). Esta es una de las enfermedades psiquiátricas más comunes de la población, no solo se caracteriza por irregularidades del afecto y del estado de ánimo, sino también por anormalidades cognitivas, alteraciones en el apetito y el sueño, fatiga, trastornos metabólicos, endocrinos o inflamatorios, por lo que se considera una enfermedad sistemática y multifactorial (Villanueva, 2013). A diferencia de la tristeza, la depresión se puede convertir a crónica o recurrente, provocando incapacidad en el individuo para realizar sus actividades cotidianas, conduciendo finalmente a un aislamiento de la sociedad (Martínez, 2013).

Se han estudiado los factores relacionados con el desarrollo de la depresión, dentro de los cuales se encuentran rasgos de personalidad como la inestabilidad emocional, baja autoestima, desorden de ansiedad de aparición temprana, historia previa de depresión y factores externos de esfera psico-social como traumas de la infancia, eventos vitales estresantes, pérdida parental, problemas maritales, pobre soporte social y bajo nivel educativo, de hecho se ha demostrado que de los pacientes con el trastorno, del 60% al 70% sufrieron una situación estresante de moderada a severa antes de la aparición de los síntomas. También está relacionada con otras

conductas como adicciones, suicidio y violencia (Kendler *et al.*, 2006; Kessing y Bukh, 2013).

2.1.2. Clasificación

Los episodios depresivos clásicamente se clasifican en función de su etiología (Cuadro 1), sin embargo, actualmente se emplean dos sistemas de clasificación diferentes: el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) y de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (Alarcón *et al.*, 2007).

Cuadro 1. Clasificación de la depresión según su etiología (Alarcón *et al.*, 2007).

Clasificación	¿Qué es?
Endógena	Causa desconocida, sin embargo, se cree que es provocada por un desbalance biológico del individuo.
Psicógena	Asociada a la personalidad o reactiva a acontecimientos vitales, por ejemplo, después de un periodo de estrés como la pérdida del trabajo o de un ser querido.
Orgánica	Secundaria a un fármaco o enfermedad médica por un mecanismo fisiológico.

Entre los sistemas de clasificación DSM-IV y CIE-10 existe una similitud en los diagnósticos y, en realidad, el DSM-IV toma los códigos de la CIE-10 (Alarcón *et al.*, 2007). Dentro de los trastornos depresivos están el trastorno depresivo mayor (TDM) y

el trastorno distímico pueden clasificarse dependiendo del número e intensidad de los síntomas y las causas (Figura 1).

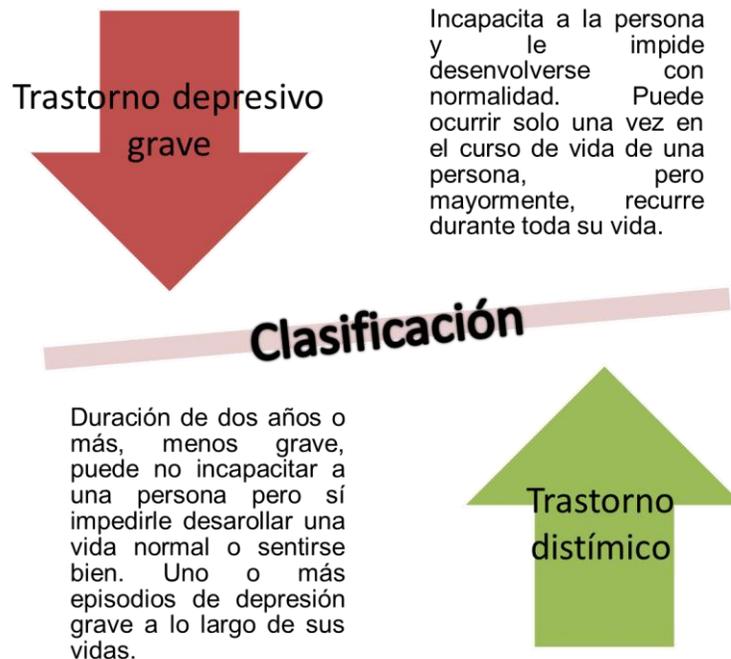


Figura 1. Clasificación de acuerdo con el DSM-IV y CIE-10. (Grupo Gestión de Información en Salud, 2018)

El DSM-IV-TR (2002) incluye otros trastornos más, como el trastorno de estado de ánimo debido a enfermedad médica, el trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, el trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo o mixto y, en cierto modo, el trastorno esquizoafectivo (Alarcón *et al.*, 2007).

Podemos encontrar de igual manera, trastornos depresivos como: trastorno depresivo persistente, depresión psicótica, depresión posparto, trastorno afectivo estacional y el trastorno bipolar (National Institute of Mental Health, 2015).

2.1.3. Epidemiología

La depresión es uno de los trastornos mentales más frecuentes y de acuerdo con las proyecciones hechas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), alerta que para el año 2050 será el principal problema de salud a nivel mundial (OMS, 2018).

El impacto adverso de la depresión en las personas y la sociedad es considerable en términos de sufrimiento humano, reducción de la calidad de vida, aumento de los costos de atención médica y mortalidad prematura (Virtanen *et al.*, 2017).

Se calcula que la depresión afecta a más de 350 millones de personas, es la principal causa mundial de discapacidad y contribuye de forma muy importante a la carga mundial general de morbilidad, afecta más a la mujer que al hombre y a las personas de la tercera edad. El hecho de que los trastornos depresivos caractericen con mayor frecuencia a mujeres y personas mayores pone de manifiesto la necesidad de acciones preventivas efectivas en los grupos de personas antes mencionados (Chrysohoou, 2018; Flores, 2020).

Una de cada 5 personas que nacen padecerá depresión al menos una vez en su vida, el 70% tendrá más de un episodio, es más recurrente durante la adolescencia, entre los 20 y 50 años y se da con más frecuencias en áreas rurales (Sadock y Sadock, 2008). En México, en 2012 la prevalencia de la depresión fue del 14% y de 13.8% en 2018; en ambas mediciones las mujeres presentaron niveles más altos que los varones: en 2012 alcanzaron 19.1% y 17.6% en 2018 (Cerecero-García *et al.*, 2020). Actualmente, durante la pandemia por COVID-19, en abril de 2020, que fue el primer mes de confinamiento por la pandemia, la prevalencia de depresión fue de hasta 27.3%, un incremento muy importante con respecto al 2018 que midió la Encuesta Nacional de

Salud y Nutrición (Ensanut), y resultó la más alta en los meses en que se midió con la Encovid-19 (encuesta mensual recolectada por el Instituto de Investigación para el Desarrollo con Equidad (Equide) de la Universidad Iberoamericana, en alianza con Quantos Investigación Cuantitativa) (Teruel *et al.*, 2021). De acuerdo con Olsson y von Knorring (1999), el 25% de los adultos con depresión mayor informan que el primer episodio de la enfermedad ocurrió antes de los 18 años. En el peor de los casos puede llevar al suicidio. Cada año se suicidan cerca de 800,000 personas, y este fenómeno es la segunda causa de muerte dentro del periodo de edades de 15 a 29 años (Grupo Gestión de Información en Salud, 2018).

La depresión es un problema importante de salud pública debido tanto a su prevalencia relativamente alta de por vida del 4.4% al 20% en la población general como a la importante discapacidad que causa. En 2002 fue responsable del 4.5% de la carga mundial de morbilidad (expresada como años de vida ajustados en función de la discapacidad, AVAD) (Dowlati, 2010; Mazzota, 2011).

2.1.4. Tratamiento

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 (Grupo Gestión de Información en Salud, 2018).

La única manera de establecer un buen plan de abordaje terapéutico en caso de depresión es realizando un diagnóstico apropiado. Esto incluye (De Diego *et al.*, 2020):

- Caracterización minuciosa del cuadro.
- La pormenorización de los síntomas predominantes.

- Su gravedad e impacto funcional y la exclusión de factores estresantes psicosociales, de otros trastornos psiquiátricos o de otras enfermedades médicas generales.
- Uso de fármacos o sustancias tóxicas que pueden justificar el desarrollo o mantenimiento del cuadro.

Intensivas investigaciones de la enfermedad han resultado en el desarrollo de tratamientos eficaces para la depresión como lo son las psicoterapias y los fármacos antidepresivos, o ambos a la vez (Alarcón *et al.*, 2007; Grupo Gestión de Información en Salud, 2018).

2.1.4.1. Fármacos para la depresión

En el tratamiento de la depresión se utiliza una familia de psicofármacos, los antidepresivos, heterogénea en cuanto a su estructura química y efecto sobre la neurotransmisión cerebral. En función de su mecanismo de acción se pueden delimitar varios grupos de antidepresivos, los cuales a su vez se pueden clasificar en tres categorías según tengan una acción predominantemente serotoninérgica (ISRS e IRAS), predominantemente noradrenérgica (ACC e IRNA) o dual (IRSN, NASSA y ATC) (Alarcón *et al.*, 2007).

Para el uso de fármacos (OMS, 2011):

- Se tiene que analizar con la persona y decidir juntos si se recetaran o no. Se tiene que explicar que:
 - ✓ Los antidepresivos no causan adicción.
 - ✓ Se tienen que tomar todos los días como se prescriba.

- ✓ Se pueden experimentar algunos efectos secundarios en los primeros días, pero generalmente remiten en forma espontánea.
- ✓ Por lo general pasan varias semanas antes de que se noten mejoras en el estado de ánimo, el interés o la energía.
- Es necesario considerar la edad de la persona, padecimientos médicos concurrentes y el perfil de efectos secundarios del medicamento.
- Se tiene que comenzar con un solo medicamento en la dosis inicial más baja.
- Los medicamentos antidepresivos, en general, deben ser administrados durante al menos 9 a 12 meses después de la remisión de los síntomas.
- Los medicamentos nunca se deben suspender solo porque la persona experimenta alguna mejoría.

Los tratamientos actuales pueden causar efectos secundarios que afectan la calidad de vida del paciente y no son del todo efectivos. Algunos de los efectos secundarios no-deseables de estos fármacos incluyen toxicidad cardiaca y neurológica en sobre dosis, efectos antihistamínicos y anticolinérgicos, disfunción sexual, hipotensión postural, náuseas, dolores de cabeza y temblores (Nash y Nutt, 2007).

2.1.5. Fisiopatología: Hipótesis monoaminérgica de la depresión

Es poco lo que se conoce acerca de la fisiopatología de la depresión. En la década de 1950, se pudo observar que medicamentos como la iproniazida, empleada para el tratamiento de la tuberculosis, mejoraba el estado de ánimo de los pacientes. Por otro lado, la imipramina, un fármaco antipsicótico, produjo un efecto antidepresivo y finalmente la reserpina, empleada como antihipertensivo, inducía un efecto depresivo en los pacientes que la consumían, además de antagonizar la actividad antes

mencionada del fármaco Imipramina (Krishnan y Nestler, 2008). Dado que estas sustancias modifican la biodisponibilidad de catecolaminas, se postuló inicialmente la hipótesis catecolaminérgica de la depresión, la cual proponía que al menos algunos tipos de depresión podrían estar asociadas con una reducción en los niveles de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en la hendidura sináptica (Schildkraut, 1965). Sin embargo, tiempo después se conoció el papel de la serotonina (5-HT) en la respuesta antidepresiva, conduciendo a una hipótesis más ampliamente aceptada, la teoría monoaminérgica de la depresión. Esta postulaba que el origen etiológico de la depresión se debía a un déficit en la neurotransmisión monoaminérgica (noradrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica) (Hindmarch, 2002). Dicha hipótesis se basó en el mecanismo de acción de aquellos fármacos que incrementaban la biodisposición de las monoaminas y representó un descubrimiento importante para el desarrollo de nuevos medicamentos antidepresivos (Pérez-Caballero *et al.*, 2019).

De hecho, varios tipos de antidepresivos facilitan la transmisión monoaminérgica, que implica 5-HT, NE y DA, y reducen los síntomas depresivos, sin embargo, esta facilitación representa sólo una parte de la acción de los antidepresivos (Millan, 2004; Berton y Nestler, 2006; Sequeira *et al.*, 2009). Los antidepresivos actuales están diseñados para incrementar la transmisión de monoaminas de manera aguda, inhibiendo la recaptura o bien la degradación de neurotransmisores (Berton y Nestler, 2006).

Amplios estudios demostraron que la neurotransmisión monoaminérgica ejerce una gran influencia en los circuitos cerebrales relacionados con la regulación del estado de ánimo, la reactividad al estrés psicológico, el autocontrol, la motivación, el impulso y rendimiento cognitivo. Los antidepresivos que se dirigen a las monoaminas afectan

directamente el tono funcional de estos circuitos, especialmente en las áreas límbicas y frontocortical, y se ha proporcionado evidencia de que esta acción juega un papel clave en su eficacia terapéutica. De hecho, al menos algunos de los cambios funcionales detectados por proyecciones de imagen de resonancia magnética funcional (fMRI) en circuitos emocionales y cognitivos, como el que involucra conexiones límbico-cortical-estriatal-pálido-talámico en pacientes deprimidos, pueden revertirse con antidepresivos dirigidos a monoaminas (Hamon y Blier, 2013).

2.2. Depresión y sistema noradrenérgico

A partir de las investigaciones realizadas en los años 60 y la respuesta al tratamiento con antidepresivos tricíclicos se ha involucrado a la NA en la etiología del episodio depresivo mayor. La aparición de los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT, con igual eficacia y menor incidencia de efectos secundarios que los antidepresivos tricíclicos, impulsó y desarrolló la etiología serotoninérgica en los trastornos afectivos. Las investigaciones hechas y el diseño de moléculas antidepresivas, como la reboxetina, consideradas inhibidoras selectivas de la recaptación de noradrenalina (NARI), han puesto de relieve los aspectos noradrenérgicos en la etiología y terapéutica de los episodios depresivos (Tellez, 2000).

Schildkraut, Bunney y Davis postularon en 1965 la teoría que expone el déficit de NA como la causa de la enfermedad depresiva, trabajo que constituyó el primer intento de explicación biológica de este trastorno. Con base en estos postulados se diseñó el tratamiento farmacológico con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (Schildkraut, 1965; Bunney y Davis, 1965). La NA es un neurotransmisor que se ha relacionado con la motivación, el estado de alerta y vigilia, el nivel de conciencia, la percepción de los impulsos sensitivos, la regulación del sueño,

del apetito y de la conducta sexual y la neuro modulación de los mecanismos de recompensa, aprendizaje y memoria, funciones que con frecuencia se encuentran alteradas en el paciente deprimido (Tellez, 2000).

Varias líneas de evidencia sugieren que la NA es un neurotransmisor de gran importancia en la fisiopatología y el tratamiento de los trastornos depresivos, por las siguientes razones (Stahl, 2007; Moret y Briley, 2011):

1. Las proyecciones NA del locus coeruleus inervan el sistema límbico, que está implicado en la regulación de las emociones.
2. Se han encontrado numerosas diferencias en elementos del sistema NA en cerebros post mortem de pacientes deprimidos y controles sanos.
3. Los estudios genéticos muestran que los ratones con mejora funcional del sistema NA mediante ingeniería genética están protegidos de conductas similares a la depresión inducidas por el estrés.
4. El agotamiento experimental de la NA en el cerebro da como resultado la reaparición de los síntomas depresivos después de un tratamiento exitoso con fármacos antidepresivos NA.
5. Los agentes terapéuticos que aumentan específicamente la actividad de la NA son antidepresivos eficaces.

2.2.1. Síntesis y mecanismo de transmisión

La adrenalina y NA se derivan de aminoácidos específicos obtenidos de elementos nutricionales. Algunos estudios llevados a cabo utilizando tirosina y fenilalanina marcadas con C-14 indican que ambos aminoácidos actúan como precursores en la síntesis de catecolaminas (García, 1965).

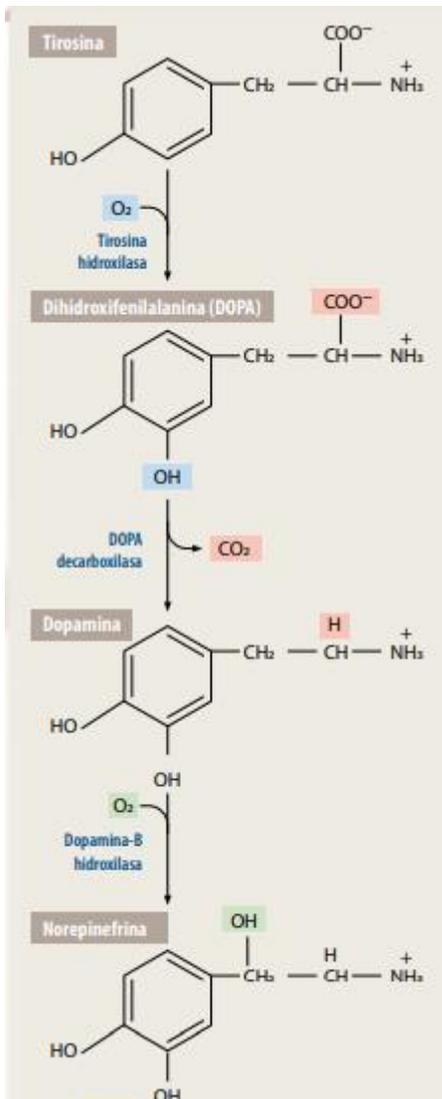


Figura 2. Síntesis de la NA

(Cuevas *et al.*, 2019),

La NA es sintetizada a partir del aminoácido fenilalanina (PHE), el cual por acción de la fenilalanina hidroxilasa (PHE-H) y el cofactor pterina es convertido en tirosina (TYR), que por acción de la tirosina hidroxilasa (TYR-H) y la presencia del ion ferroso, de oxígeno y del cofactor tetrahydropterina, es transformada en dihidroxifenilalanina (DOPA). La DOPA sufre pérdida de un átomo de carbono, por acción de la dopa decarboxilasa (AAAD) y es transformada en DA, que por acción de la dopamina beta hidroxilasa (DA β-H) en presencia de cobre, oxígeno y fosfato ascórbico es convertida en la NA (Figura 2) (Tellez, 2000; Cuevas *et al.*, 2019). El paso final comprende la adición de un grupo metílico a la NA mediante un transporte enzimático, para formar adrenalina (García, 1965).

El metabolismo de la NA sigue tres vías (Leonard, 1997; Tellez, 2000):

1. Una parte es transformada en normetanefrina, que por acción de catecol-O-metiltransferasa (COMT) es convertida en el ácido 3-hidroxi-4-metoxi-mandélico.
2. Otra porción es transformada en ácido 3-4 dihidroximandélico, que por acción de la monoamino oxidasa (MAO) es convertido en ácido 3-hidroxi-4-metoxi mandélico.

3. Y otra es transformada en 3,4-dihidroxi-fenilglicol que por acción de la MAO es metabolizado a 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (HMPG) el metabolito más importante de la noradrenalina.

2.2.2. Receptores

Después de la síntesis en la terminal presináptica, la NA se libera en la hendidura sináptica para unirse a los receptores postsinápticos, volver a ser captada por la neurona presináptica o sufrir degradación (Hussain *et al.*, 2020). Luego de un potencial de acción en la terminal presináptica, los canales de calcio dependientes de voltaje se estimulan y traen un influjo de calcio desde el espacio extracelular al intracelular. Este influjo hace que la NA (almacenada en vesículas) se una a la membrana celular y se libere en la hendidura sináptica a través de la exocitosis. La NA puede unirse a tres receptores principales: receptores α -1, α -2 y β . (Maletic *et al.*, 2017; Hussain *et al.*, 2020).

La NA ejerce sus efectos mediante la unión a los receptores adrenérgicos α y β acoplados a la proteína G (AR). Los α -AR se dividen además en α_1 y α_2 , y cada uno de estos tiene tres subtipos: α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} ; α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} . Los β -AR incluyen los subtipos β_1 , β_2 y β_3 (Ramos y Arnsten, 2007). Generalmente, α_1 - y los AR- β tienen un efecto estimulante sobre la señalización celular, ya que se ha demostrado que aumentan la fosfolipasa C (PLC) intracelular o el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), respectivamente, mientras que los AR- α_2 suprimen el cAMP intracelular y generalmente tienen una influencia inhibitoria sobre la señalización (Figura 3) (Drago *et al.*, 2011). NA tiene la mayor afinidad por α_2 -ARs, por lo que la liberación de NA de bajo nivel puede inhibir la actividad neuronal, mientras que el aumento de la transmisión

neuronal que surge de la unión de NA a estimulantes α_1 - y β -ARs solo ocurre a concentraciones más altas de NA (Ramos y Arnsten, 2007; Arnsten *et al.*, 2012).

Los receptores noradrenérgicos se encuentran en las fibras nerviosas que se originan en el locus coeruleus (LC) y se proyectan a muchas partes del prosencéfalo, incluida la corteza, el cerebelo, la amígdala, el hipocampo, los ganglios basales, el tálamo y el hipotálamo (Figura 3) (Chamberlain y Robbins, 2013).

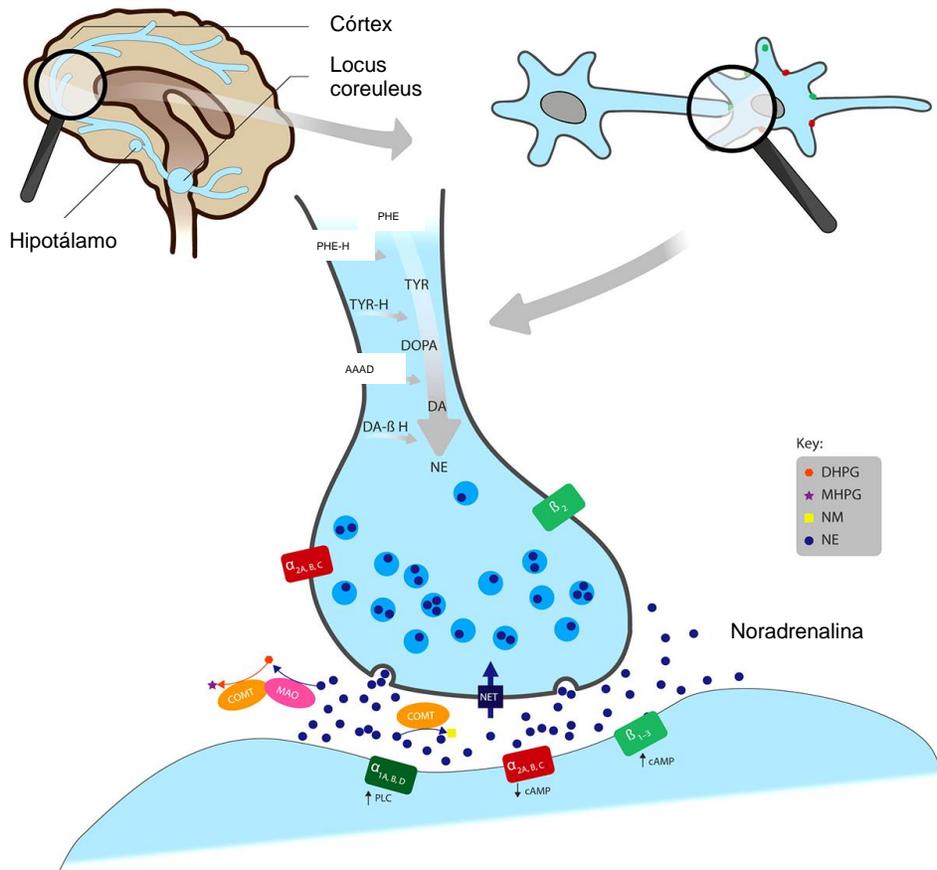


Figura 3. Acciones de NA en sinapsis neuronales. cAMP= monofosfato de adenosina cíclico; COMT= catecol O metiltransferasa; DHPG= dihidroxifenilglicina; MAO= monoaminoxidasa; MHPG= 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; NET= trampas extracelulares de neutrófilos; PLC= fosfolipasa C. (Hussain *et al.*, 2020).

Los heteroreceptores noradrenérgicos también se encuentran en neuronas de glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA), DA, 5-HT, histamina y orexina, así como en células gliales e inmunes. Por lo tanto, además de estar autorregulada por α_{2A} -AR presinápticos, α_{2C} -AR y β_2 -AR, la señalización de NA también está regulada por otros neurotransmisores, como el GABA inhibitor y el glutamato excitador (Hein, 2006; Ramos y Arnsten, 2007; Chandley *et al.*, 2013, Jin *et al.*, 2016). En conjunto, esto sugiere que los receptores de NA dentro de estas vías juegan un papel en una amplia gama de funciones cerebrales, como la excitación, la respuesta al estrés, la consolidación de la memoria, la respuesta inmune, la función endocrina, el sueño/vigilia y la regulación del umbral del dolor (Atzori *et al.*, 2016).

2.2.3. Mecanismo de transporte

Las catecolaminas se encuentran almacenadas en vesículas de células neuronales y de las cromafines de la médula suprarrenal. En las neuronas, las vesículas se concentran preferentemente en las varicosidades que existen a lo largo de los axones. La membrana vesicular tiene un sistema de transporte dependiente de ATP y Mg^{2+} que genera un gradiente de protones hacia el interior vesicular. Las vesículas (50 a 100 nm de diámetro) contienen NA, ATP, proteínas ácidas (cromograninas), y la enzima dopamina beta-hidroxilasa (D β H). Además, poseen otros cotransmisores (péptidos opioides diversos o sus precursores, etc.). Dentro de ellas, las catecolaminas quedan protegidas del metabolismo. El almacenamiento vesicular permite crear unidades cuánticas para la liberación de neurotransmisor (García y Meana, 2008; Westfall y Westfall, 2011; Currie *et al.*, 2012).

La despolarización neuronal permite la entrada de Ca^{2+} y la iniciación de la exocitosis vesicular, se descarga la amina junto con cotransmisores, D β H, ATP y

cromograninas. El Ca^{2+} sería el elemento acoplador entre el estímulo y la exocitosis (García y Meana, 2008; Westfall y Westfall, 2011). La regulación de la liberación es por la misma NA liberada que actúa sobre autorreceptores presinápticos, del subtipo α_2 -adrenoceptor, inhibitorios de la liberación (Taira *et al.*, 2013). Sobre la presinapsis otros agentes también actúan sobre sus correspondientes receptores. Son facilitadores de la liberación: los receptores AT1, los receptores nicotínicos y los adrenoceptores β_2 . Son inhibidores de la liberación: los receptores de prostaglandinas, los opioides, los muscarínicos, los dopaminérgicos, y los purinérgicos (García y Meana, 2008; Westfall y Westfall, 2011).

La captación puede ser neuronal y extraneuronal.

- a) Captación neuronal: Se produce principalmente en las terminaciones nerviosas, las cuales captan hasta el 80% de la NA recién liberada, reduciendo de ese modo la cantidad de moléculas de neurotransmisor capaces de actuar sobre los receptores. Éste es el proceso de captación de tipo 1, que se caracteriza por funcionar mediante transporte activo saturable, selectividad para diversos tipos de aminas y con estereo-especificidad para las formas (-). Es inhibido por la cocaína, la anfetamina y otras aminas simpatomiméticas, por algunos antidepresivos tricíclicos (imipramina y amitriptilina), y por algunos neurolépticos. La NA es captada con avidéz, pasa al citoplasma y es transportada de nuevo a los gránulos, para ser liberada de nuevo por el estímulo nervioso (García y Meana, 2008; Westfall y Westfall, 2011).
- b) Captación extraneuronal: Otras células no neuronales captan también la NA y otras aminas por un sistema de menor afinidad por las catecolaminas: es la captación de tipo 2. El transporte es activo y difícilmente saturable. Es inhibido

por los metabolitos metilados, por la fenoxibenzamina y los esteroides. Es más activo para la adrenalina que para la NA y no presenta estereoespecificidad. La amina captada no queda almacenada, sino que es posteriormente metabolizada por la MAO o por la COMT (García y Meana, 2008; Westfall y Westfall, 2011).

La NA se elimina del espacio extracelular mediante mecanismos de captación sensibles a desipramina y sensibles a corticosterona. El mecanismo de transporte sensible a corticosterona para la noradrenalina (captación 2) existe en varios tejidos inervados simpáticamente como el miocardio, las glándulas salivales y el músculo liso vascular (Iversen, 1965; Gillespie, 1976; Trendelenburg, 1988). En comparación con el transportador neuronal, se sabe mucho menos sobre el sistema de transporte extraneuronal, debido a varios inconvenientes metodológicos (Schömig, 1994).

2.2.4. Fármacos que actúan sobre el sistema noradrenérgico

La primera generación de fármacos antidepresivos fueron los IMAO y los antidepresivos tricíclicos; estos aumentan los niveles de monoamina en la hendidura sináptica al alterar la actividad de la monoamino oxidasa o los transportadores de neurotransmisores, respectivamente. Sin embargo, para minimizar sus efectos secundarios graves debido al bloqueo de ciertos receptores postsinápticos, se han desarrollado fármacos antidepresivos más específicos y seguros. Por tanto, la segunda generación de antidepresivos incluyó inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o citalopram; inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRSN) como desipramina o reboxetina; inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina como duloxetina, venlafaxina y milnacipram; y un antidepresivo multidireccional, vortioxetina. Finalmente, se han propuesto otros compuestos con un mecanismo de acción atípico

pero relacionado con la actividad de las monoaminas (por ejemplo: bupropión, mirtazapina o agomelatina). Sin embargo, entre la amplia gama de fármacos antidepresivos desarrollados para tratar el TDM, los ISRS se consideran las terapias de primera línea para estos pacientes (National Institute for Clinical Excellence, 2004; Pérez-Caballero *et al.*, 2019). De hecho, estos fármacos se toleran relativamente bien y tienen un buen perfil de seguridad, aunque se asocian con efectos secundarios relacionados con el fármaco que pueden comprometer el cumplimiento del tratamiento, como náuseas, insomnio o disfunción sexual (Lopez-Munoz y Alamo, 2009). Los datos de los ensayos clínicos sugieren que estos antidepresivos monoaminérgicos estándar tienen tasas de respuesta y remisión del 60% y el 40%, respectivamente (Thase *et al.*, 2001). La eficacia parcial de los antidepresivos es el principal factor limitante asociado con el tratamiento del TDM y contribuye al impacto negativo de esta enfermedad mental. Además, el retraso en la aparición de la respuesta clínica beneficiosa también limita la eficacia de estas terapias (Posternak y Zimmerman, 2005). De hecho, se necesitan más de 2 semanas para lograr una mejoría significativa de la sintomatología depresiva, aunque el bloqueo de la recaptación de aminas biógenas es casi inmediato. Se considera que el inicio de los efectos terapéuticos de los fármacos antidepresivos es el período en el que se producen adaptaciones neurobiológicas cruciales para restaurar la actividad de la red del cerebro. Parece que los mecanismos de adaptación neurobiológicos desencadenados exclusivamente por el tratamiento crónico son necesarios para cambiar de un estado de ánimo deprimido a uno eutímico (Blier y de Montigny, 1994). La eficacia limitada de los antidepresivos monoaminérgicos junto con su efecto retardado explica el pobre resultado terapéutico en pacientes con TDM,

destacando la necesidad de buscar nuevos fármacos o estrategias alternativas para superar estas limitaciones (Pérez-Caballero *et al.*, 2019).

2.2.4.1. Prazosina

La prazosina (Praz) es un derivado isoquinolínico (1-(4-amino-6, 7 demetoxi-2-quinazolina)-4-(2 furoil)-piperazina) (Figura 4) en uso en los Estados Unidos desde 1976 como agente hipotensor en la hipertensión arterial leve a moderada (Lowenstein y Steele, 1978).

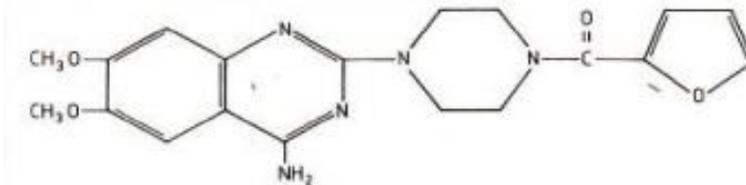


Figura 4. Estructura química de Praz (Prat, 1984).

Inicialmente se planteó que la acción vasodilatadora de Praz podría explicarse por un efecto directo sobre la pared de los vasos (Hess, 1974). Praz puede inhibir la dopamina hidroxilasa, reduciendo así la síntesis de noradrenalina (Frigori *et al.*, 1978). Estudios posteriores revelaron que la indemnidad del sistema simpático es indispensable para la acción de la droga. Bloqueadores ganglionares como el hexametonio o bloqueadores alfa adrenérgicos no selectivos como fentolamina impiden el efecto vasodilatador de Praz (Graham *et al.*, 1977). Praz antagoniza el efecto vasoconstrictor de noradrenalina y adrenalina, pero no impide el efecto vasodilatador de drogas que actúan por otros mecanismos, como captopril (Oates *et al.*, 1976; Graham *et al.*, 1977).

Praz no afecta los receptores α -2 adrenérgicos pres y post sinápticos. Estos son particularmente importantes ya que modulan la liberación de la noradrenalina desde los terminales nerviosos de la sinapsis simpática; la estimulación de estos receptores por

un agonista fisiológico como la noradrenalina provoca una inhibición de dicha liberación, estableciéndose un mecanismo de retroalimentación negativo (Timmermann y VonZwieten, 1981; Broadley, 1982). Al dejar Praz indemnes los receptores presinápticos, se mantienen los mecanismos de autorregulación de la secreción de noradrenalina y se evitan cambios excesivos en la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, frecuencia y débito cardiaco (Colucci, 1982).

2.2.4.2. Yohimbina

La yohimbina (Yoh) es un alcaloide (Figura 5) abundante en la corteza del árbol *Pausinystalia yohimbe* y ha sido ampliamente utilizada como antihipertensivo, aunque también tiende a elevar la presión sanguínea durante el reposo si se administra a pacientes que reciben medicamentos bloqueadores del transporte de la noradrenalina (González *et al.*, 2013). Se ha identificado como antagonista de los receptores noradrenérgicos α -2, estos receptores regulan la liberación de noradrenalina en las terminales noradrenérgicas del sistema nervioso y su activación disminuye la liberación de noradrenalina en la terminal sináptica (Stjarne, 1989; Biaggioni *et al.*, 1994; Cooper *et al.*, 1996).

A veces se usa en el tratamiento de la hipotensión ortostática porque promueve la liberación de noradrenalina a través del bloqueo de receptores α -2 tanto en el SNC como en la periferia (Katzung, 2019).

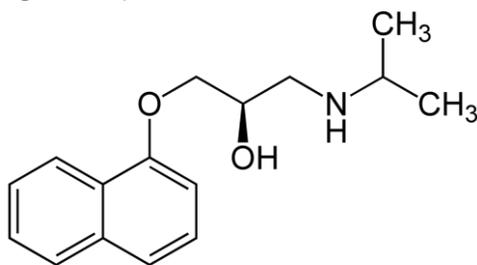


Figura 5. Estructura química de Yoh (Imagen sacada de la web).

2.2.4.3. Propranolol

El propranolol (Prop) (Figura 6) es un fármaco betabloqueante usado principalmente en el tratamiento de la hipertensión, y debido a su acción hipotensora, una de las características que se le ha atribuido, ha sido la ausencia relativa de hipotensión postural y de ejercicio (Prichard y Gillam, 1969). Fue el primer betabloqueante efectivo producido y el único principio activo con eficacia demostrada para la profilaxis de migrañas en niños (Victor y Ryan, 2003). Puede utilizarse para atenuar manifestaciones físicas de la ansiedad tales como los temblores, taquicardia, palpitaciones, sudoración, entre otros, propias del miedo escénico y la ansiedad por desempeño (Kelly y Saveanu, 2005).

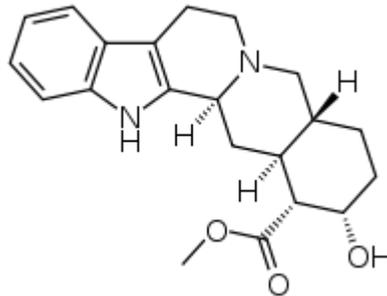


Figura 6. Estructura química de Prop (Imagen sacada de la web)

El Prop bloquea la acción de la adrenalina y la NA tanto en los receptores adrenérgicos β_1 como en los receptores adrenérgicos β_2 . Tiene poca actividad simpaticomimética intrínseca, aunque tiene una fuerte actividad estabilizadora de membranas de altas dosis (Stapleton, 1997). El fármaco tiene efectos insignificantes en los receptores α y muscarínicos; sin embargo, puede bloquear algunos receptores de serotonina en el cerebro, aunque la importancia clínica no es clara. No tiene acción agonista parcial detectable en los receptores β (Katzung, 2018).

2.3. Flavonoides

Los flavonoides son pigmentos naturales polifenólicos de bajo peso molecular presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental, sustancias químicas, entre otros (Van Acquire *et al.*, 1996; Martínez *et al.*, 2002; Estrada *et al.*, 2012). Poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas, antimicrobianas, antialérgicas, antitumorales, antiasmáticas e inhibidoras de enzimas (Hirono, 1987; Formica y Regelson, 1995; Bohm *et al.*, 1998; Groot y Rauen, 1998; Pietta, 2000; Russo *et al.*, 2000; Vinson, 2000).

Están ampliamente distribuidos en las plantas, y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana, siendo abundantes en diversas bebidas, como el té negro, el café, la cocoa, la cerveza y el vino tinto (Van Acquire *et al.*, 1996; Groot y Rauen, 1998; Aheme y O'Brien, 2002). En las plantas, algunos flavonoides confieren resistencia contra la fotooxidación de la luz ultravioleta del sol, intervienen en el transporte de hormonas y algunos funcionan como defensa ante los depredadores, así como la atracción de los insectos polinizadores por medio del color o del olor que les confieren a estas o a sus flores asegurando así su reproducción y conservación (Tomás y Wollenweber, 1990; Harborne, 1994; Estrada *et al.*, 2012).

En el Sistema Nervioso Central, curiosamente la historia del descubrimiento de los efectos de los flavonoides está ligado al descubrimiento de los receptores GABA que condujo a la caracterización de dichos receptores y a una incesante búsqueda de las sustancias cerebrales endógenas que se unen a este receptor (Estrada *et al.*, 2012). A partir de los años 1960 los fármacos ansiolíticos más utilizados en la práctica clínica

han sido los de la familia de las benzodiazepinas (BDZ), utilizados también para el tratamiento de la epilepsia, el insomnio, ciertos estados depresivos, algunos estados afectivos, etcétera. Las benzodiazepinas ejercen su acción por su interacción con los receptores GABAérgicos tipo A. Estos receptores son proteínas transmembranales con un ensamble hetero-oligomérico y cuyo ligando es el GABA. Cuando el GABA se une al receptor produce efectos tranquilizantes, sedantes o ansiolíticos (Goutman *et al.*, 2003; Estrada *et al.*, 2012).

Aunado a eso, desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo, y tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis o el cáncer (Pace *et al.*, 1995; Jang *et al.*, 1997). Además de sus conocidos efectos antioxidantes, los flavonoides presentan otras propiedades que incluyen la estimulación de las comunicaciones a través de las uniones en hendidura, el impacto sobre la regulación del crecimiento celular y la inducción de enzimas de detoxificación tales como las monooxigenasas dependientes de citocromo P-450, entre otras (Martínez, 2002; Stahl *et al.*, 2002).

2.3.1. Estructura

Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos (C6-C3-C6), compuesto por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico). Los átomos de carbono en los anillos C y A se numeran del 2 al 8, y los del anillo B desde el 2' al 6' (Figura 7) (Kühnau, 1976; Martínez *et al.*, 2002).

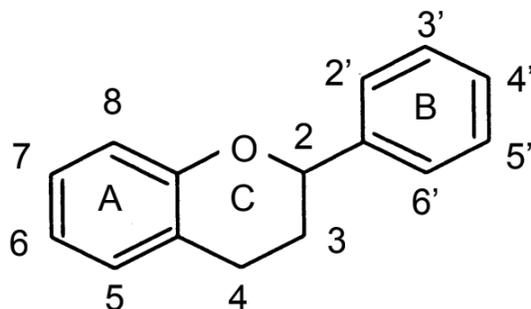


Figura 7. Estructura química general de los flavonoides (Martínez *et al.*, 2002)

Pueden aparecer desde simples moléculas fenólicas hasta compuestos muy polimerizados con pesos moleculares superiores a los 30 000 Da (Bravo, 1998). Contienen en su estructura química un número variable de grupos hidroxilo fenólicos, además cuentan con excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una gran capacidad antioxidante (Havsteen, 1983; Peres, 1994). La actividad de los flavonoides como antioxidantes depende de las propiedades redox de sus grupos hidroxifenólicos y de la relación estructural entre las diferentes partes de la estructura química. Esta estructura básica permite una multitud de patrones de sustitución y variaciones en el anillo C (Bors *et al.*, 1990).

2.3.2. Síntesis

La biosíntesis de los flavonoides se da en las plantas y participan en la fase dependiente de luz de la fotosíntesis, durante la cual catalizan el transporte de electrones (Das, 1994).

Se realiza mediante una serie de pasos enzimáticos que comienzan con el aminoácido aromático fenilalanina y tirosina y también de unidades de acetato (Heller y Forkmann, 1993; Winkel, 2001). La fenilalanina y la tirosina dan lugar al ácido cinámico y al ácido parahidroxicinámico, que, al condensarse con unidades de acetato, originan la estructura base de los flavonoides (Wagner y Farkas, 1975; Middleton *et al.*, 2000).

Posteriormente se forman los derivados glicosilados o sulfatados, incluyendo auronas, isoflavonoides, flavonas, flavonoles, flavandioles, antocianinas, taninos condensados y chalconas (Strack y Wray; 1994; Cooper, 2001; Martínez *et al.*, 2002).

2.3.3. Tilirósido

El tilirósido (Til), es un flavonoide que ha sido aislado de plantas medicinales y comestibles, es también conocido como kaempferol 3-O-glucoside-6"-E-coumaroyl o [(2R,3S, 4S,5R,6S)-6-[5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-chromen-3-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)-prop-2-enoato (Figura 8) (Grochowski *et al.*, 2018).

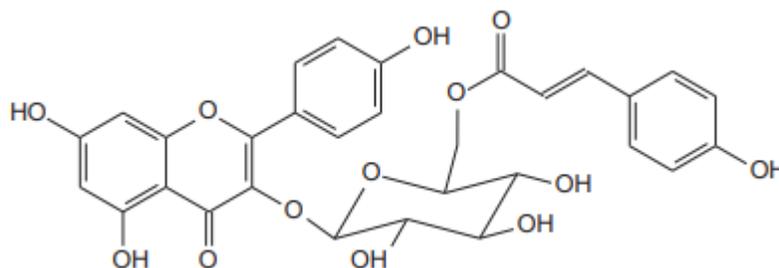


Figura 8. Estructura química de Til (Grochowski *et al.*, 2018).

El tilirósido fue aislado por primera vez por Oiseth y Nordal (1957) de *Rosa canina*, y la investigación actual muestra que se ha identificado en 172 especies de plantas hasta la fecha, provenientes de 35 familias diferentes, en su mayoría Rosacea y Malvaceae (Tomczyk y Gudej, 2005; Grochowski *et al.*, 2018). Se pueden encontrar altas concentraciones de tilirósido en *Potentilla grandiflora* (197,7 mg/g) y en flores de *Persicaria nepalensis* (187,4 mg / g) (Tomczyk *et al.*, 2010a). En otras plantas, como *Flos gossypii* o las partes aéreas de *Pavonia xanthogloea*, el tilirósido está presente en cantidades significativamente menores (1,13 a 3,83 mg/g; y 3,05 mg/g) respectivamente (Wu *et al.*, 2008; Mostardeiro *et al.*, 2014). El contenido de tilirósido varía de acuerdo a

las partes de las plantas, con las cantidades más altas en flores, cantidades medias en hojas y la concentración más baja en raíces y frutos (Nowak, 2003; Wu *et al.*, 2008 Fecka, 2009; Tomczyk *et al.*, 2010b; Mostardeiro *et al.*, 2014). En México, podemos encontrar el tilirósido en plantas como *Odontonema strictum*, *Chresta scapigera*, *Solidago altissima*, *Croton pedicellatus*, *Chiranthodendron pentadactylon*, *Tilia americana*, *Pinus contort*, *Pseudotsuga menziesii*, *Tilia americana var. Mexicana* (endémica de México: flores, partes aéreas y brácteas), entre otras (Herrera-Ruíz *et al.*, 2008; Martínez *et al.*, 2009; Aguirre-Hernández *et al.*, 2010; Noguerón-Merino *et al.*, 20015; Grochowski, *et al.*, 2018).

2.3.3.1. Efectos farmacológicos

Los materiales vegetales como frutas, hojas y raíces que contienen tilirósido se utilizan ampliamente como alimento y como medicinas para en el tratamiento de diversas afecciones. Un ejemplo es, *Rubus chingii*, que forma parte del tónico tradicional chino Fu Pen Zi, utilizada para el tratamiento de heridas, diarreas, trastornos inflamatorios y diabetes (Rocabado *et al.*, 2008). Farmacológicamente, el tilirósido ejerce efectos antioxidantes, antiobesidad, antidiabético, entre otros, sin reportarse su toxicidad contra células no cancerosas, y al mismo tiempo incluso incrementa la viabilidad de las células del hepatocarcinoma HepG2 (Lin *et al.*, 2001).

2.3.3.2. Actividad antidepresiva

En 2019, Chávez-Morales *et al.*, reportaron la actividad antidepresiva y sedante de tilirósido aislado de *Tilia americana*. Ellos mencionan que la administración oral de una dosis de 0.1, 0.5 y 1.0 mg/kg en ratones expuestos a la prueba de natación forzada (NF) y de suspensión de la cola (SC), provoca una reducción significativa ($p < 0.05$) en el tiempo de inmovilidad (seg) comparado con el control negativo en ambos ensayos, lo

que se traduce en un efecto antidepresivo. El efecto fue dosis-dependiente con una $DE_{50} = 0.04$ mg/kg y un $Emáx = 121.42$ seg para NF; $DE_{50} = 0.014$ mg/kg y un $Emáx = 78.28$ seg para SC.

2.4. Modelos animales de experimentación

Las investigaciones con modelos animales permiten imitar los procesos psicológicos normales y anormales como síntomas o síndromes psicopatológicos humanos y tratamientos para las enfermedades evaluadas. Algunos modelos animales han proporcionado contribuciones significativas para el entendimiento y el avance de la medicina moderna, promoviendo el desarrollo de tratamientos y/o nuevos procedimientos quirúrgicos. Es por esta razón que los modelos animales son utilizados para investigar patologías, como aquellas relacionadas con el sistema nervioso central como la ansiedad y la depresión. Algunos recurren a respuestas condicionadas y otros modelos utilizan respuestas más naturales de la especie por lo cual son considerados modelos etológicos o de respuestas no condicionadas (Robinson *et al.*, 2019).

2.5. Prueba de natación forzada

La prueba de natación forzada (NF) es una metodología que utilizó Porsolt en 1977 para determinar las acciones antidepresivas y antiestrés de sustancias, provocando una situación de estrés en el animal (Figura 9). Este modelo es probablemente el más empleado en la búsqueda del potencial antidepresivo de un compuesto nuevo o extracto y fracciones de plantas medicinales (Zhang, 2004; McArthur y Borsino, 2006). Consiste en colocar al animal durante 5 minutos en el cilindro transparente con 15 cm de agua y se registra el tiempo de inmovilidad (T_{inm}). Se sugiere que la inmovilidad refleja un estado de ánimo en que los animales han perdido la esperanza de encontrar una salida, similar a la que se presenta durante la depresión (López, 2015). Se ha

demostrado que los fármacos antidepresivos tienen la capacidad de disminuir la duración del periodo de inmovilidad. Por lo cual, el modelo de natación forzada es una prueba farmacológica experimentalmente valida en búsqueda de sustancias de origen vegetal que pudieran tener eficacia antidepresiva en la clínica. Este modelo es sensible a los fármacos tricíclicos, IMAO, ISRS, cada uno de los cuales muestran una respuesta variable (Martínez, 2013).

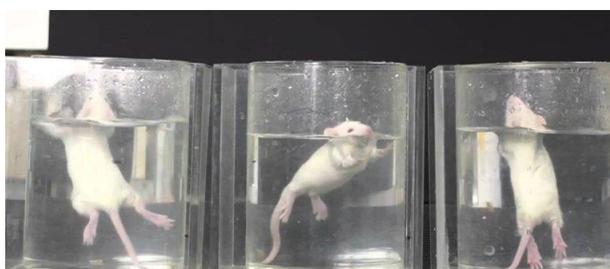


Figura 9. Prueba de NF (Imagen sacada de la web)

2.6. Prueba de campo abierto

La prueba de campo abierto (CA) es una de las pruebas más antiguas, y es utilizada para observar la actividad motora general de exploración, y registrar diferentes medidas exploratorias (o de no exploración), como locomoción, olfateo y rearing (R) (el animal se levanta apoyado en sus patas traseras) y registrar medidas de miedo como inmovilización, grooming (acicalamiento) o micción (Figura 10) (Cárdenas y Navarro, 2002).



Figura 10. Prueba de campo abierto (Imagen sacada de la web)

3. Justificación

Actualmente, la depresión afecta aproximadamente a 350 millones de personas en el mundo y representa una de las principales causas de discapacidad, la cual se presenta con un alto nivel de prevalencia en individuos de todas las edades, causando afectaciones a nivel individual, familiar, social y económico.

El tratamiento de la depresión se basa en el uso de antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos y no selectivos de la recaptación de serotonina. Estos fármacos, aunque clínicamente eficaces, también se ha demostrado que tienen una actividad de inicio retardada y producen efectos secundarios adversos significativos.

El uso de plantas medicinales o productos naturales derivados de estas ha sido objeto de estudios farmacológicos para la búsqueda de tratamientos que puedan ser útiles para el tratamiento de múltiples trastornos entre estos, la depresión. Un ejemplo, de estos posibles fármacos antidepresivos de origen natural, es el grupo de los flavonoides. De estos, el tilirósido se le ha demostrado su actividad antidepresiva en las pruebas etológicas de NF y SC. El presente estudio pretende abundar sobre el conocimiento del posible modo de acción de tilirósido y específicamente se propone la evaluación de la coadministración de este compuesto con fármacos que modulan de diferentes maneras la transmisión mediada por NA, utilizando para ello la prueba de NF, y como una forma de evaluar la actividad motora los animales serán sometidos al ensayo de CA.

4. Hipótesis

Si el efecto antidepresivo de tilirósido está mediado por su interacción con el sistema noradrenérgico, entonces la coadministración de este flavonoide con yohimbina, propranolol y prazosina, modificará el efecto antidepresivo del flavonoide.

5. Objetivo general

Elucidar si el posible modo de acción antidepresivo del tilirósido está asociado a su interacción con el sistema noradrenérgico.

5.1. Objetivos específicos

1. Medir el efecto antidepresivo de la administración de tilirósido a una dosis específica, en ratones expuestos a la prueba de natación forzada.
2. Probar el efecto que la administración de tilirósido a una dosis específica, produce sobre la conducta motora y de exploración en ratones en la prueba de campo abierto.
3. Determinar el efecto que la administración de yohimbina, propranolol y prazosina tienen sobre la conducta de los ratones en las pruebas de natación forzada y campo abierto.
4. Evaluar la conducta de los ratones en la prueba de natación forzada cuando reciben coadministración de tilirósido con yohimbina, propranolol o prazosina.
5. Determinar si la conducta motora y de exploración de los ratones se modifica cuando reciben la coadministración de tilirósido con yohimbina, propranolol o prazosina.

6. Materiales y métodos

6.1. Animales de laboratorio

Para el presente estudio, se emplearon ratones de la cepa ICR macho de un peso aproximado de 30-35 g obtenidos del bioterio del Centro Médico Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los animales se alojaron a 25 ° C bajo un fotoperiodo de 12 horas luz/12 horas de oscuridad, con libre acceso al agua y comida estándar. El número de individuos por grupo fue de siete. Se asignaron aleatoriamente

los diferentes grupos experimentales. El manejo de los animales de experimentación se llevó a cabo siguiendo la norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999 (especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio).

6.2. Diseño experimental

Se formaron 11 grupos de 7 ratones cada uno para realizar las pruebas de la siguiente manera:

1. Grupo control negativo Tween 20 al 1% vía oral (VO) (Veh, 100 µl/10 g).
2. Grupo control positivo fluoxetina vía intraperitoneal (IP) (2.0 mg/kg)
3. Grupo tratamiento Til vía IP (2.0 mg/kg)
4. Grupo tratamiento Yoh vía IP (1.0 mg/kg)
5. Grupo tratamiento Prop vía IP (5.0 mg/kg)
6. Grupo tratamiento Praz vía IP (3.125 mg/kg)
7. Grupo tratamiento Til VO
8. Grupo interacción Til VO + Flu vía IP
9. Grupo interacción Til VO + Yoh vía IP
10. Grupo interacción Til VO + Prop vía IP
11. Grupo interacción Til VO + Yoh vía IP

6.3. Prueba de natación forzada

Se emplearon cilindros de vidrio transparente (24 cm x 12 cm de diámetro) llenos con 16 cm de profundidad con agua ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$). Los cilindros fueron separados por bloques de madera a manera de divisiones, lo cual permitió el registro del comportamiento de varios animales a la vez.

El experimento se realizó en tres fases: la primera de entrenamiento, que consistió en colocar al ratón dentro del cilindro lleno de agua durante 15 minutos, una vez

transcurrido este tiempo los animales fueron colocados sobre un paño limpio y colocados en su caja con viruta limpia y expuestos a una lámpara para su secado. Posteriormente, la segunda fase consistió en administrar el tratamiento correspondiente 24, 18 y 1 hr antes de la prueba. En la fase de prueba, los animales fueron colocados nuevamente dentro del cilindro y se evaluó su comportamiento durante 5 min, el cual fue registrado con una cámara de video para su posterior análisis.

Las variables que se midieron son el Tinm (en el que los ratones realizan los movimientos mínimos para permanecer a flote y respirar). Cuando transcurrió el tiempo de la prueba, los animales fueron colocados en su cama de viruta de madera para su secado. Durante la primera y tercera fase, los cilindros se lavaron con una toalla de papel limpia y humedecida en etanol al 10% y vueltos a llenar con agua.

6.4. Prueba de campo abierto

Se empleó un módulo que estaba dividido en 9 cuadrantes. Los animales fueron administrados, y 1 hr después fueron colocados en la prueba de CA, en el que por 5 min se midieron el número de cruces que pasa en la periferia, el número de cruces en el cuadrante central y el número de elevamientos verticales (*rearing*, el ratón se levanta apoyado de sus patas traseras) que realizaron.

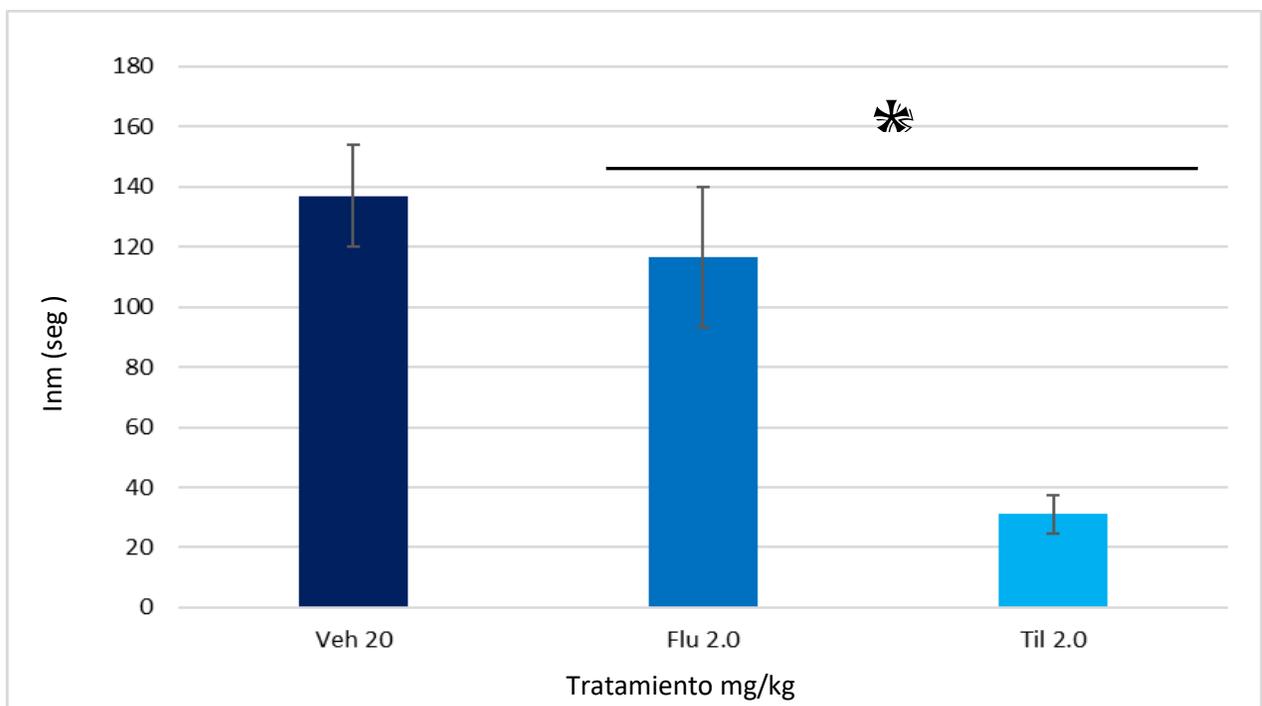
6.5. Análisis estadístico de los datos

Los resultados fueron analizados con el programa de estadística SPSS versión 11.0, a través de un análisis de varianza (ANOVA) y una post-prueba de Bonferroni con un nivel de significancia del 95%.

7. Resultados

7.1. Efecto de tilirósido sobre la conducta de ratones en NF.

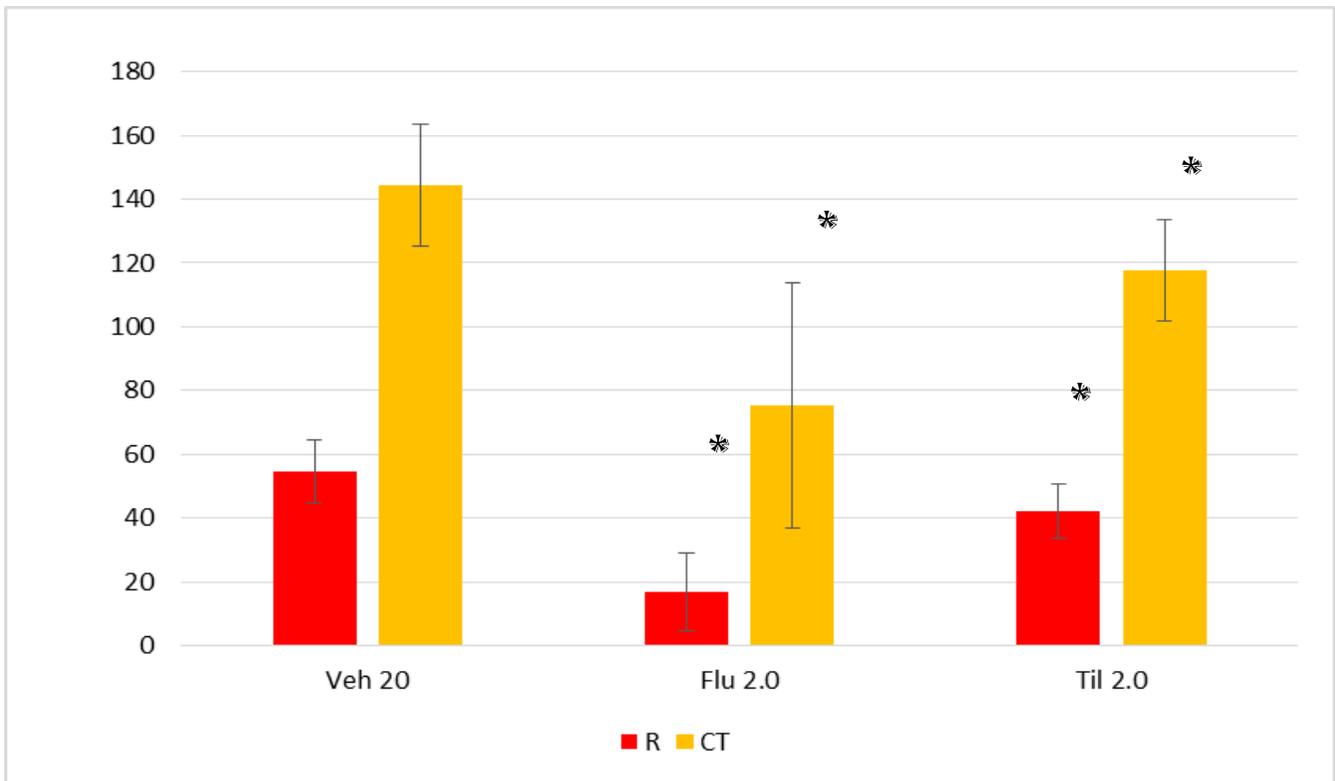
En la gráfica 1 se observan los datos del tiempo de inmovilidad que los ratones tuvieron en el cilindro con agua, en diferentes condiciones experimentales, así por ejemplo los animales del grupo Veh (control negativo), presentaron un promedio de 147 ± 19 seg. El grupo que recibió Flu a 15 mg/kg (control positivo antidepresivo), mostraron una disminución significativa de esta variable, respecto al Veh ($*p < 0.05$). Mientras que el grupo experimental, Til a 2.0 mg/kg, provoca una disminución mayor la cual también fue estadísticamente diferente al grupo control negativo ($*p < 0.05$).



Grafica 1. Efecto del Til sobre el parámetro de inmovilidad de ratones expuestos a la prueba de NF. Veh=Tween 20 al 1%; Flu=fluoxetina. Las barras representan la media \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm DE$, $n=7$), con ANOVA y una post-prueba de Bonferroni, con $*p < 0.05$ en comparación con Veh.

7.2. Efecto de tilirósido sobre la conducta de ratones en CA.

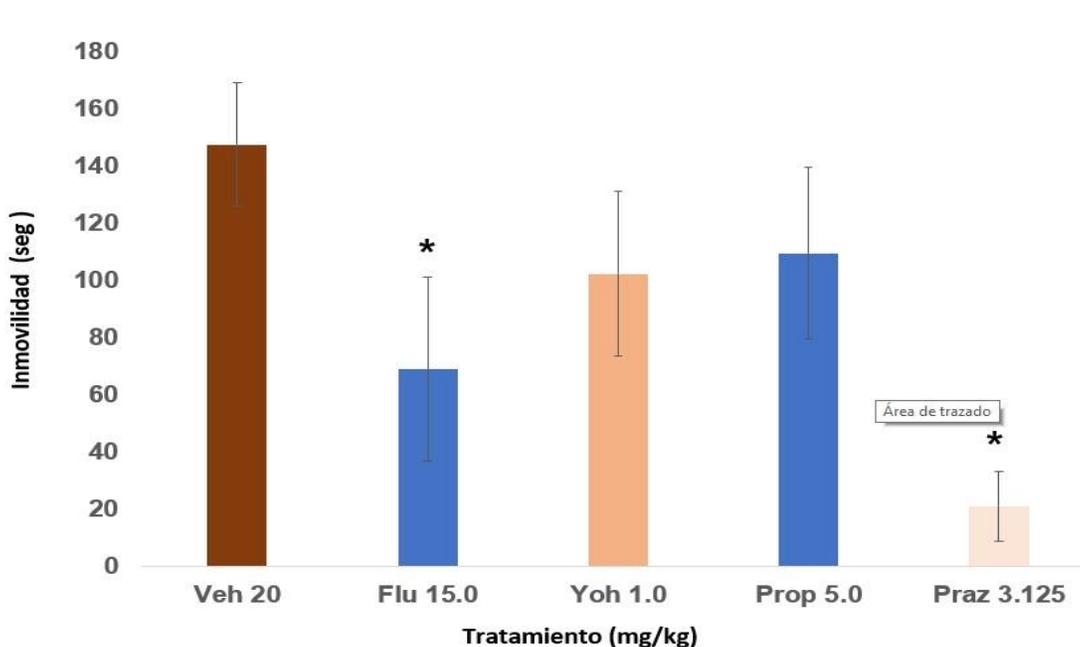
En el equipo de campo abierto se midió la capacidad motora de los ratones, asociada al tratamiento recibido, así que el grupo de ratones que sólo recibieron Tw (Veh), presentaron un total de 144 cruces en el CA y 54 elevamientos verticales (R). Cuando se administraron tanto el antidepresivo Flu y el Til, los ratones mostraron una disminución significativa de ambos parámetros, respecto al Veh ($*p < 0.05$, Gráfica 2).



Gráfica 2. Efecto del Til sobre las variables de cruces totales (CT) y de elevamientos verticales (R) de ratones expuestos a la prueba de CA. Veh=Tween 20 al 1%; Flu=fluoxetina. Las barras representan la media \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm DE$, $n=7$), con ANOVA y una post-prueba de Bonferroni, con $*p < 0.05$ en comparación con Veh.

7.3. Efectos de fármacos noradrenérgicos (NA) sobre la conducta de ratones en NF.

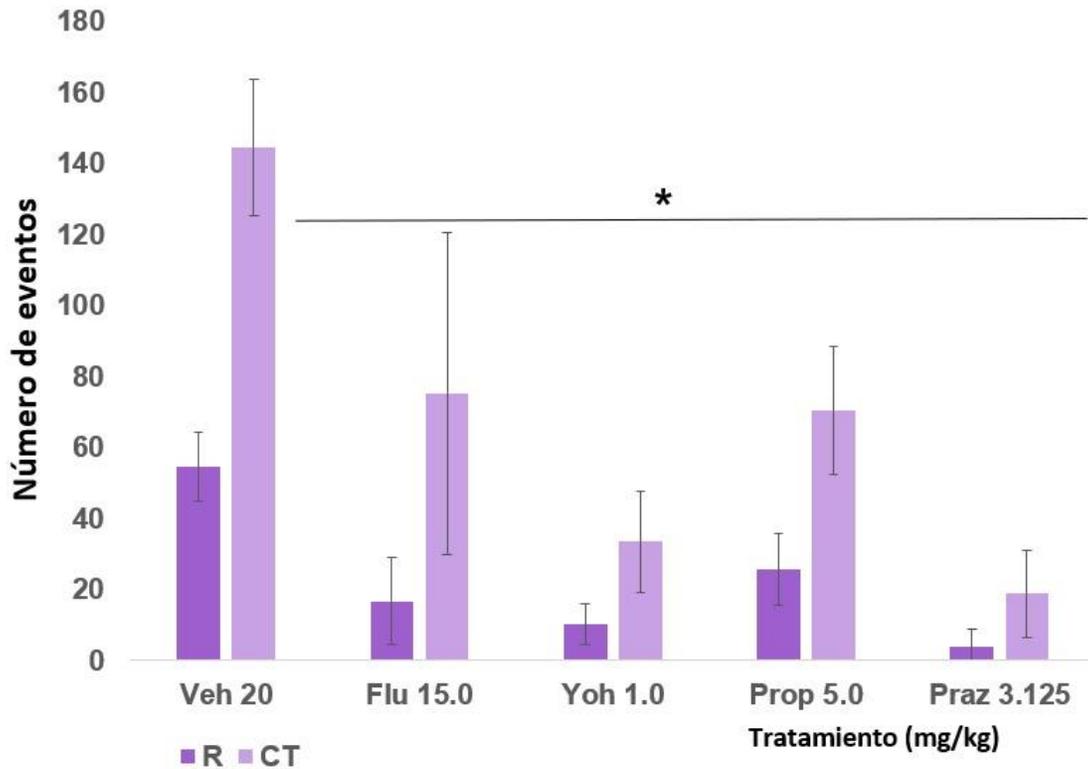
Como se menciona en la gráfica 1, la administración de Veh provoca un tiempo de inmovilidad en los ratones de 147 seg y con este grupo se hizo la comparación de los tratamientos. Se observa en la gráfica 3, el efecto de fármacos que modulan la transmisión noradrenérgica. La administración del antidepresivo Flu, disminuye significativamente el tiempo de inmovilidad de los ratones en el ensayo de natación forzada, en comparación con el grupo Veh (* $p < 0.05$, gráfica 3). La dosis empleada de Praz, también provoca dicho comportamiento en los ratones y los datos son diferentes al Veh (* $p < 0.05$, gráfica 3). Mientras que la Yoh y el Prop, no inducen cambio en la variable de inmovilidad cuando son comparados con el Veh ($p > 0.05$).



Gráfica 3. Efecto de fármacos NA sobre el parámetro de inmovilidad de ratones expuestos a la prueba de NF. Veh=Tween 20 al 1%; Flu=fluoxetina; Yoh=yohimbina; Prop=propranolol; Praz=prazosina. Las barras representan la media \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm DE$, $n=7$), con ANOVA y una post-prueba de Bonferroni, con * $p < 0.05$ en comparación con Veh.

7.4. Efecto de fármacos NA sobre la conducta de ratones en CA.

El número de CT y R que se observan en el grupo que sólo recibe Tw (Veh), fueron disminuidas, en aquellos animales que recibieron alguno de los fármacos que actúan sobre el sistema noradrenérgico, que fueron Flu, Yoh, Prop y Praz, los datos para cada grupo fueron diferentes al Veh ($*p < 0.05$, gráfica 4).

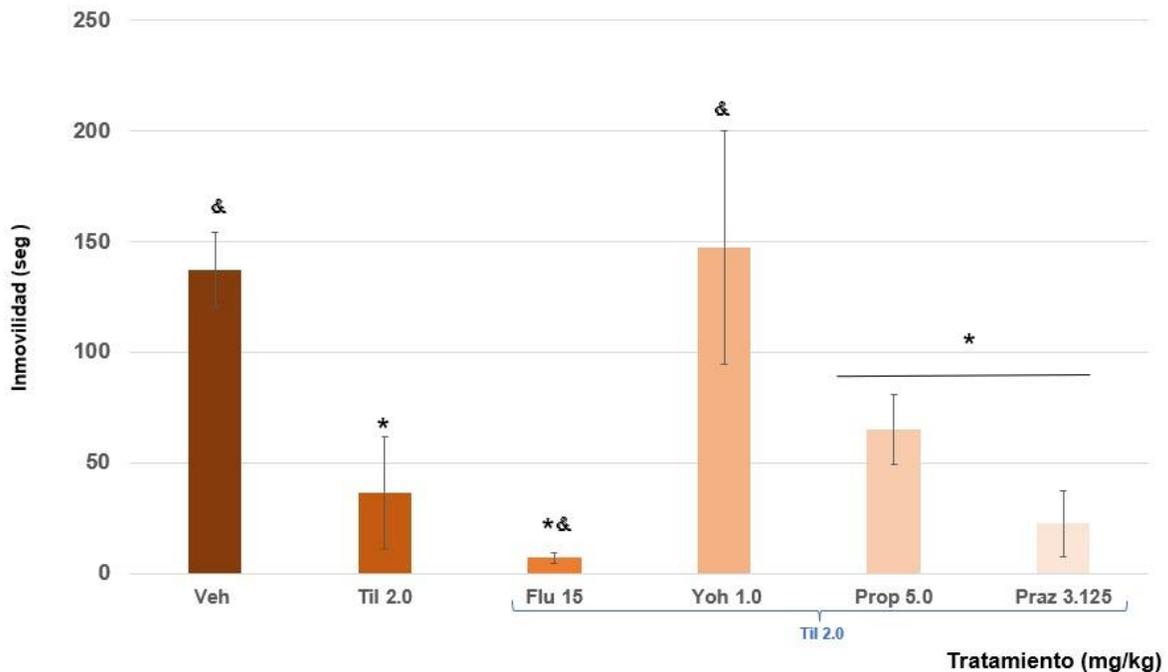


Gráfica 4. Efecto de los fármacos NA sobre los parámetros de R y CT de ratones expuestos a la prueba de CA. Veh=Tween 20 al 1%; Flu=fluoxetina; Yoh=yohimbina; Prop=propranolol; Praz=prazosina. Las barras representan la media \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm DE$, $n=7$), con ANOVA y una post-prueba de Bonferroni, con $*p < 0.05$ en comparación con Veh.

7.5. Efecto de la interacción de tilirósido con fármacos NA sobre la conducta de ratones en NF.

Una vez observado los efectos que provocan el Til a 2.0 mg/kg y los fármacos noradrenérgicos cuando se administran de manera individual, en los ensayos de NF y CA. En la gráfica 5 se muestra el efecto de la coadministración de Til con cada fármaco noradrenérgico, así se observó que la combinación con Flu provoca una disminución del tiempo de inmovilidad (seg), no sólo respecto al Veh ($*p < 0.05$) sino también en comparación con el grupo que recibió sólo Til ($&p < 0.05$).

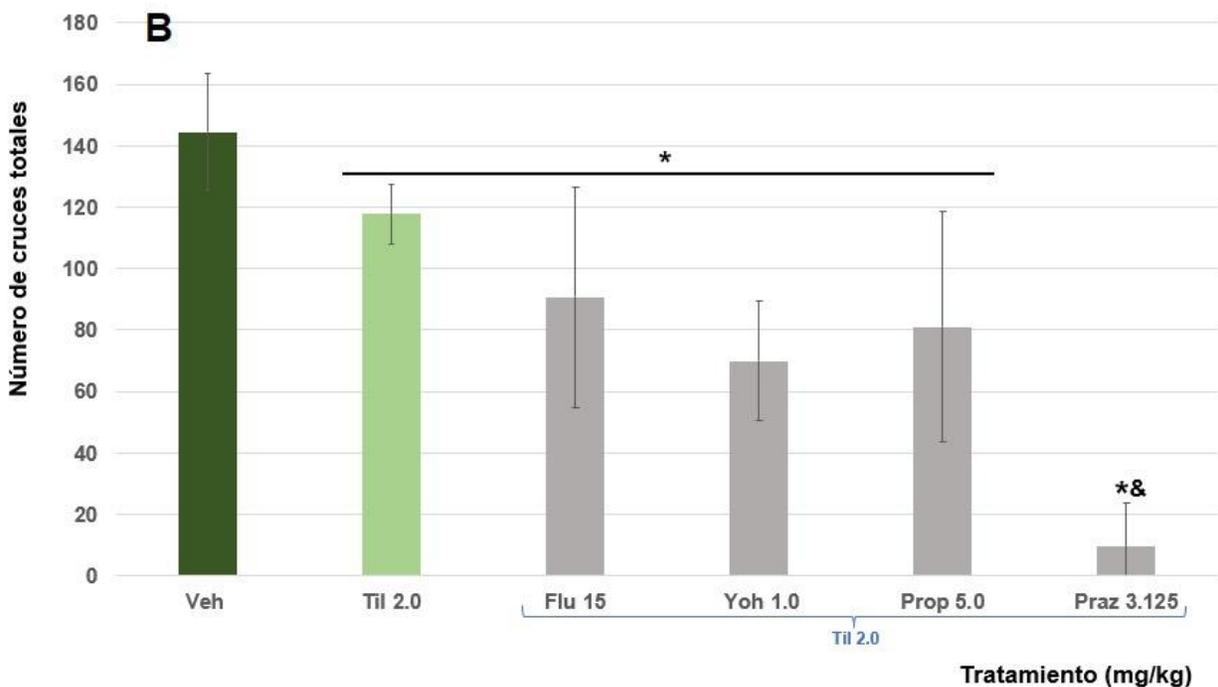
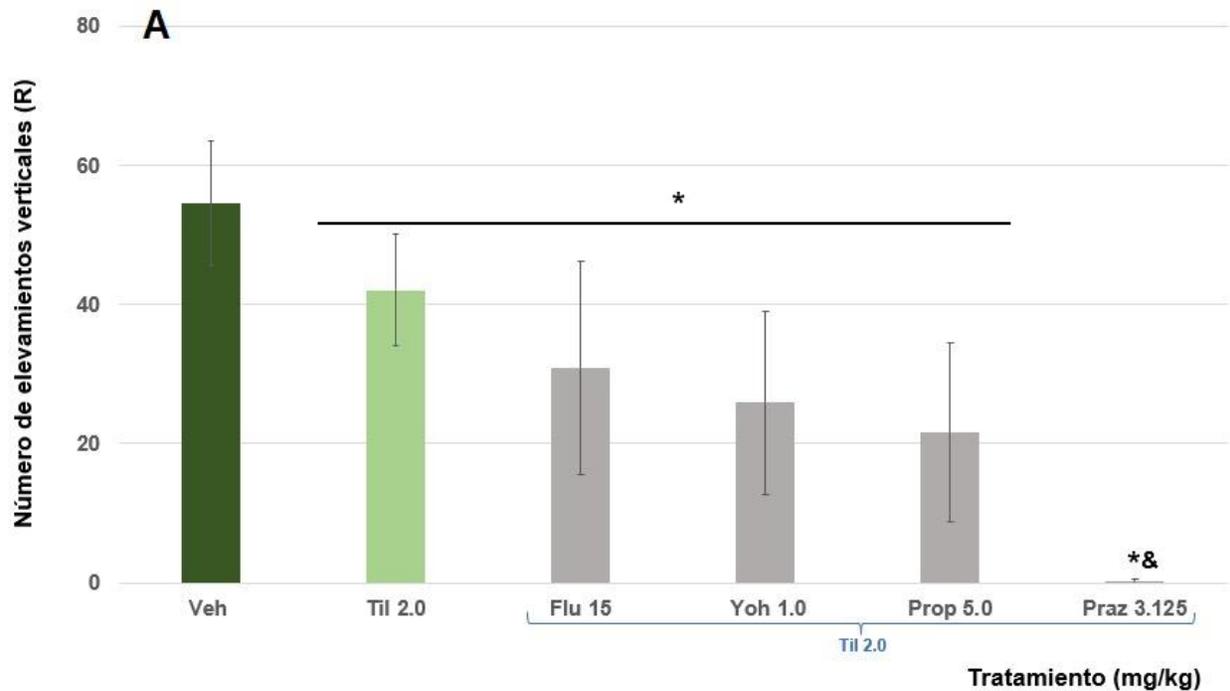
La combinación Til+Yoh, provoca un incremento del tiempo de inmovilidad, que fue estadísticamente diferente al grupo Til ($&p < 0.05$), aunque no al grupo Veh ($p > 0.05$). Cuando se co-administra Til+Prop, por un lado y Til+Praz, por otro, se observa en el primer grupo un incremento en la inmovilidad y un decremento en el segundo, sin embargo, ninguno de los dos fue estadísticamente diferente con el de Til ($p > 0.05$), pero si con el Veh ($*p < 0.05$).



Gráfica 5. Efecto de la interacción de Til con fármacos NA sobre el parámetro de inmovilidad de ratones expuestos a la prueba de NF. Veh=Tween 20 al 1%; Til=tilirósido; Til+Flu=tilirósido+fluoxetina; Til+Yoh=tilirósido+yohimbina; Til+Prop=tilirósido+propranolol; Til+Praz=tilirósido+prazosina. Las barras representan la media \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm DE$, n=7), con ANOVA y una post-prueba de Bonferroni, con $*p < 0.05$ en comparación con Veh y con $^{\&}p < 0.05$ cuando se compara con el grupo de Til.

7.6. *Efecto de la interacción de tilirósido con fármacos NA sobre la conducta de ratones en CA.*

El efecto de la co-administración del flavonoide Til con los fármacos NA sobre la conducta motora de los animales medida en campo abierto, se muestra en la gráfica 6. Se puede observar, que la combinación de este compuesto natural con Flu, Yoh o Prop, disminuyen tanto R y CT en comparación con el grupo Veh ($*p < 0.05$), pero no hay diferencias estadísticas cuando se hace la comparación con el grupo que recibe sólo Til ($p > 0.05$) (gráfica 6A y 6B, respectivamente). Cuando la combinación de Til es con Praz, hay una disminución significativa de ambos parámetros en comparación con los grupos Veh ($*p < 0.05$) y Til ($^{\&}p < 0.05$).



Gráfica 6. Efecto de la interacción de Til con fármacos NA sobre las variables R (A) y CT (B) de ratones expuestos a la prueba de CA. Veh=Tween 20 al 1%; Til=tilirósido; Til+Flu=tilirósido+fluoxetina; Til+Yoh=tilirósido+yohimbina; Til+Prop=tilirósido+propranolol; Til+Praz=tilirósido+prazosina. Las barras representan la media \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm DE$, n=7), con ANOVA y una post-

prueba de Bonferroni, con $*p < 0.05$ en comparación con Veh y con $^{\&}p < 0.05$ cuando se compara con el grupo de Til.

8. Discusión

El Tilirósido es un flavonoide distribuido ampliamente en la naturaleza, en plantas que son utilizadas como alimento y/o como medicinales. De estas últimas, un ejemplo es el grupo de especies del género *Tilia*, que son empleadas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (SNC), como es el caso de *Tilia americana*, que en México se usa para tratar “los nervios” y como tranquilizante. Derivado de los estudios con esta planta se ha logrado establecer su capacidad ansiolítica, sedante y antidepresiva, atribuyendo dichos efectos, por lo menos en parte a un grupo de flavonoides de los cuales destaca el Til (Herrera-Ruíz *et al.*, 2008; Martínez-Hernández *et al.*, 2021).

Si bien, el efecto antidepresivo de Til, ya ha sido demostrado utilizando NF y suspensión por la cola, en ratones ICR, se evaluó hasta la dosis de 1 mg/kg (Chávez-Morales *et al.*, 2019), de tal manera que dicho trabajo sirve como el antecedente principal del presente proyecto. En el cual se eligió evaluar el efecto a la dosis de 2 mg/kg, sobre NF y CA, pero además tratar de indagar si el efecto de este compuesto es modificado por su interacción con sustancias que modulan la transmisión noradrenérgica (NA), como parte del trabajo para acercarse al modo de acción.

Los resultados indican que el Til a 2.0 mg/kg, disminuye el tiempo de inmovilidad de los ratones en un cilindro con agua. Dicho parámetro es ampliamente reconocido como indicativo de un “estado conductual de desesperanza”, observado en los roedores y que fue desarrollado por Porsolt, como una prueba que predice la eficacia clínica de fármacos

antidepresivos (Porsolt *et al.*, 1978). Una vez evaluado, el efecto antidepresivo de Til a dicha dosis, era necesario medir el comportamiento de los animales en el equipo de campo abierto, el cual es una prueba que permite demostrar si los tratamientos experimentales modifican la conducta motora de los animales como señal de efecto a nivel de SNC, es decir un incremento en las variables de R y CT predice una excitación nerviosa; mientras que un decremento indica una baja excitación neuronal y con ello sedación; de tal manera que la aplicación de esta prueba, lleva a descartar falsos positivos. Por ejemplo, cuando se observa incremento en la conducta motora, lleva a enfatizar que la disminución en el tiempo de inmovilidad (incremento del nado) de los animales expuestos a la prueba de NF se debe más a dicho efecto que a *per sé* al antidepresivo. Los resultados en dicha prueba, muestran que Til tiene efecto sedante al disminuir las variables en CA, lo que muestra que la conducta motora no influye el efecto antidepresivo del compuesto. Estableciendo que Til, tiene el efecto antidepresivo a la dosis evaluada, se continuó la segunda parte del proyecto.

Primero, se midió la conducta de nado cuando los animales fueron administrados con alguna dosis de Flu, Yoh, Prop o Praz. En primer lugar, la fluoxetina fue utilizada como control positivo en el diseño experimental, esta sustancia es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y es ampliamente recetado en la clínica como primera línea de medicación para el trastorno depresivo, no obstante que el 30 al 40 % de los pacientes son resistentes a dicho fármaco, sumando además efectos secundarios adversos como son tolerancia, fatiga, dolor de cabeza, pérdida del apetito, ganancia de peso, náuseas y alteraciones en el comportamiento, como el mal humor, lo que lleva a disminuir la calidad de vida. En el presente trabajo, se observa que la Flu disminuye los parámetros de inmovilidad en NF y de R y CT en campo abierto, lo cual ya ha sido

demostrado para esta sustancia y permite establecer que el modelo de NF funciona como lo predice la literatura (Peretti *et al.*, 2000; Moret *et al.*, 2009).

Como se pudo observar, la combinación de Til con Flu, potenció el efecto antidepresivo de ambas sustancias cuando se administran individualmente, lo que puede indicar este resultado es que ambos productos tengan el mismo sitio blanco de acción, que en principio sería el transportador a serotonina, una proteína integral de membrana capaz de capturar a dicho neurotransmisor desde la hendidura sináptica. De tal forma que dicho sitio de unión es ocupado por la Flu o hipotéticamente por el Til, en lugar de la molécula transmisora inhibiendo por tanto su reingreso a la célula y permitiéndole actuar por más tiempo sobre sus receptores y con ello ejercer el efecto antidepresivo (Rudnick *et al.*, 2019).

Después, para investigar el involucramiento del sistema noradrenérgico en el efecto antidepresivo se llevó a cabo la evaluación de la depresión y conducta motora, bajo condiciones de co-administración de Tilirósido con yohimbina, agonista α 2-adrenoreceptor, con propranolol un antagonista β -adrenoreceptor y con prazosina un antagonista α 1-adrenoreceptor.

Se pudo observar que la Yoh y el Prop, administrados individualmente a la dosis de 1.0 y 5.0 mg/kg por vía ip, respectivamente, no modifican el tiempo de inmovilidad en la prueba de NF, lo que indica que no provocan efecto antidepresivo. Ambos compuestos inducen modificaciones en la transmisión noradrenérgica por actuar sobre receptores adrenérgicos (Abbasi-Maleki *et al.*, 2020).

Se pudo observar que cuando se administra Tilirósido con Yoh (Til+Yoh), el efecto antidepresivo del Til, se contrarresta; mientras que la combinación con propranolol

(Til+Prop) no modifica dicha actividad. Lo que indica que el flavonoide puede estar ejercer su acción, a través de la modulación del sistema noradrenérgico, específicamente sobre los receptores tipo α_2 , pero no sobre los β_1 . Como se ha mencionado a lo largo de este trabajo, este sistema de neurotransmisión ha sido involucrado en la fisiopatología de la depresión, se establece una hipofunción de este mecanismo neurobiológico y que los antidepresivos que incrementan la disponibilidad de NA en la hendidura sináptica son efectivos clínicamente (Elhwuegi, 2004). En todos los casos se presentó una disminución de la actividad motora espontánea, indicando que los efectos relacionados a la conducta de nado en el modelo de NF, no están sesgados por un efecto excitador de SNC.

Cabe señalar en este punto, que el efecto de la Praz a la dosis de 1 mg/kg, se ha descrito sin efectos sobre la conducta de movilidad en NF (Abbasi-Maleki et al., 2020). Sin embargo, en el presente trabajo se puede observar una disminución significativa del tiempo de inmovilidad de los ratones, al recibir una dosis de 3.125 mg/kg, el cual está acompañado de una potente disminución de la conducta motora. Esta discrepancia con lo mencionado en la literatura, se puede justificar por la diferencia en las dosis utilizadas en ambos trabajos, de tal manera que es necesario realizar otros estudios con este fármaco para establecer si mediante una curva dosis respuesta, se puede establecer la contundencia del efecto antidepresivo mostrado a la dosis alta. Sin embargo, el objetivo del presente trabajo escapa a dicha propuesta.

En lo referente a la combinación de Praz con Tilirósido, ni el efecto antidepresivo del flavonoide o la conducta motora, fue modificada con el fármaco de síntesis, más bien lo que se observa es que prevalece, aparentemente, el efecto provocado por la Prazosina administrada individualmente.

No existen estudios sobre el mecanismo de acción de Tilirósido como antidepresivo, sin embargo otros flavonoides han sido investigados y se ha determinado por ejemplo que la naringenina que es una isoflavona aislada de una gran variedad de especies, a las dosis de 10, 20 y 50 mg/kg, reduce el tiempo de inmovilidad de los ratones en la prueba de suspensión por la cola (SC), otro ensayo de desesperanza conductual y que tal efecto es comparable con el de la Flu a 20 mg/kg, pero además que la conducta provocada por este compuesto fue bloqueada por el pretratamiento con inhibidores de la síntesis de noradrenalina, como el α -metil-p-tirosina (Yi *et al.*, 2010).

Otro ejemplo, es la nobiletina una flavona metilada, que fue evaluada a 50 mg/kg vía oral, y se observó que provoca un incremento en el tiempo de inmovilidad en el ensayo de SC, lo que fue contrarrestado con prazosina, pero no con Yoh o Prop (Li-Tao *et al.*, 2011).

Así que el Til, es un compuesto antidepresivo a la dosis de 2 mg/kg, con un posible modo de acción que utiliza al sistema noradrenérgico, principalmente sobre los receptores α_2 , cuyo antagonista es la Yoh. No parece estar interaccionando con receptores α_1 (cuyo antagonista es la prazosina) y β_1 (su antagonista el propranolol).

9. Conclusiones

1. El Tilirósido a la dosis de 2.0 mg/kg tiene efecto antidepresivo, al provocar la disminución en el tiempo de inmovilidad de los ratones sometidos al ensayo de natación forzada.
2. El Tilirósido a la dosis de 2.0 mg/kg tiene efecto sedante al disminuir la conducta motora de los ratones (R y CT) en el campo abierto.

3. Los fármacos Yoh y Prop, no modifican el tiempo de inmovilidad de los ratones en el ensayo de natación forzada, pero la Praz si lo hace. Los tres compuestos disminuyen los R y CT en campo abierto.
4. El efecto antidepresivo de Tilirósido es bloqueado por Yoh, lo que indica que un modo de acción de este flavonoide involucra a los receptores noradrenérgicos tipo α_2 , pero no α_1 y β_1 .
5. El efecto antidepresivo de Tilirósido es potenciado con el Flu, un inhibidor de la recaptura de serotonina, por lo que es posible que este sea otro modo de acción antidepresiva del flavonoide.

Perspectivas

1. Realizar estudios de interacción farmacológica con fármacos serotoninérgicos, debido a que es posible que esta vía de señalización esté involucrada en el efecto antidepresivo del Tilirósido.
2. Construir curvas dosis respuesta de Yoh y combinar las dosis con Tilirósido para establecer el tipo de interacción que se establece con el antagonista de receptores noradrenérgicos.

10. Referencias

Abbasi-Maleki S, Kadkhoda Z, Taghizad-Farid R. The antidepressant-like effects of *Origanum majorana* essential oil on mice through monoaminergic modulation using the forced swimming test. *Journal of Traditional and complementary medicine*, 2020; 10: 327-335.

Aguirre-Hernandez, E., González-Trujano, M. E., Martínez, A. L., Moreno, J., Kite, G., Terrazas, T., & Soto-Hernandez, M. (2010). HPLC/MS analysis and anxiolytic-

like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. *mexicana*. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(1), 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.044>.

Aherne SA y O'Brien NM.: Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 2002, 18:75-81.

Alarcón, R., Gea, A., Martínez, J., Pedreño, J., Pujalte, L., Garre, I., ... & Vicente, M. (2007). Guía de práctica clínica de los trastornos depresivos. *Recuperado de <https://consaludmental.org/publicaciones/GPCtrastornosdepresivos.pdf>* *eegan/Practicos% 20Parte, 204(205)*, 20329-351.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and stadistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.

Arnsten AF, Wang MJ, Paspalas CD. Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron* (2012) 76(1):223–39. doi:10.1016/j.neuron.2012.08.038.

Atzori M, Cuevas-Olguin R, Esquivel-Rendon E, Garcia-Oscos F, Salgado-Delgado RC, Saderi N, et al. Locus coeruleus norepinephrine release: a central regulator of CNS spatio-temporal activation? *Front Synaptic Neurosci* (2016) 8:25. doi:10.3389/fnsyn.2016.00025.

Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Rev Neurosci* 2006; 7: 137-51.

Biaggioni I, Robertson RM, Robertson D. Manipulation of norepinephrine metabolism with yohimbine in the treatment of autonomic failure. *J Clin Pharmacol* 1994; 34 (5): 418-423.

Bohm H, Boeing H, Hempel J, Raab B, Krok A. Flavonols, Flavone and anthocyanins as natural antioxidants of foods and their possible role in the prevention of chronic diseases. *Ernahrungswiss* 1998;2:147-63.

Bors W, Heller W, Christa M y cols. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol*, 1990, 186:343-355.

Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998;56:317-33.

Broadley K.J.: Review. Cardiac Adrenoreceptors. *J. Auton. Pharmacol.* 2:119-145, 1982.

Bunney WE Jr, Davis DM : Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13(6): 483-494.

Burns, D. (1990). *Sentirse bien: una nueva terapia contra las depresiones*. Barcelona, España: Paidós.

Cárdenas, J., y Navarro, J.F. (2002). Modelos animales de ansiedad incondicionada (I). *Biological psychiatry*, 9(1), 18-31.

Carranza, R. (2013). *Vademécum Académico de Medicamentos*. (6ª ed.). Ciudad de México, México: McGraw-Hill Education.

Cerecero-García, D., Macías-González, F., Arámburo-Muro, T. y Bautista-Arredondo S. (2020). “*Síntomas depresivos y cobertura de diagnóstico y tratamiento de depresión de población Mexicana*”, *Salud Pública de México*, Vol. 62, Num. 6, pp. 840-850.

Chamberlain SR, Robbins TW. Noradrenergic modulation of cognition: therapeutic implications. *J Psychopharmacol* (2013) 27(8):694–718. doi:10.1177/0269881113480988.

Chandley MJ, Szebeni K, Szebeni A, Crawford J, Stockmeier CA, Turecki G, et al. Gene expression deficits in pontine locus coeruleus astrocytes in men with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* (2013) 38(4):276–84. doi:10.1503/jpn.120110.

Chávez-Morales, Y., Jiménez-Ferrer, E., Martínez-Hernández, GB., Tortoriello, J., Román-Ramos, R., Zamilpa, A., Herrera-Ruiz, M. 2019. Effect of standardized fractions and tiliroside from leaves of *Tilia americana* on depression test in mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 18(4): 1931-1946.

Chrysohoou, C., Kollia, N. & Tousoulis, D. (2018). The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*, 109, 1-5.

Colucci W.S.: Alpha adrenergic receptor blockade with prazosin. Edited by: Colton. Excerpta Medica, Amsterdam, pag. 3-15, 1974.

Cooper-Driver, G.A., *Phytochemistry*, 56, 229 (2001).

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford University Press Seventh Edition, 1996 New York, p. 249.

Cuevas, R.; Vargas, J. y Miranda, M. (2019). Las mil y una funciones de la norepinefrina. *Universitarios potosinos* (237), 12-17.

Currie G, Freel EM, Perry CG, Dominiczak AF. Disorders of blood pressure regulation – role of catecholamine biosynthesis, release and metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 38-45.

Das DK: Naturally occurring flavonoids: Structure, chemistry, and high-performance liquid chromatography methods for separation and characterization. *Methods Enzymol*, 1994, 234:410-420.

Drago A, Crisafulli C, Sidoti A, Serretti A. The molecular interaction between the glutamatergic, noradrenergic, dopaminergic and serotonergic systems informs a detailed genetic perspective on depressive phenotypes. *Prog Neurobiol* (2011) 94(4):418–60. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.05.009.

De Diego, J., Soler, J. y Domínguez-Clavé, E. (2020). Abordaje del paciente con depresión mayor. En S. de Quiroga Bouzo (Ed), *Depresión y Suicidio 2020. Documento estratégico para la promoción de la Salud Mental* (pp. 43-62). Wecare-u.

Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L., A meta-analysis of cytokines in major depression, *Biol. Psychiatry* 67 (5) (2010) 446–457.

Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr.* 2004; 28:435-451.

Estrada-Reyes, R., Ubaldo-Suárez, D., & Araujo-Escalona, A. G. (2012). Los flavonoides y el sistema nervioso central. *Salud mental*, 35(5), 375-384.

Fecka, I. (2009). Qualitative and quantitative determination of hydrolysable tannins and other polyphenols in herbal products from meadowsweet and dog rose. *Phytochemical Analysis*, 20(3), 177–190. <https://doi.org/10.1002/pca.1113>.

Flores, A. (2020, marzo 20). Depresión y otros trastornos del estado de ánimo. [Diapositivas de PowerPoint].

Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995;33:1061-80 .

Frigori R.P., Samples J.R., Stone P.A: Inhibition of dopamine B. hydroxylase a proposed mechanism for prazosin hydrochloride. Clin. Res. 26:363A, 1978.

García, J.A. (1965). Catecolaminas. Aspectos metabólicos y algunas implicaciones clínicas. Gaceta Médica de México, XCV (10), 909-923.

García Sevilla JA, Meana JJ. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. En: Farmacología Humana. 5° ed. Barcelona, Masson, 2008: 295-320.

Gillespie JS (1976) Extraneuronal uptake of catecholamines in smooth muscle and connective tissue. In: Paton DM (ed) The mechanism of neuronal and extraneuronal transport of catecholamines. Raven Press, New York, pp 325-354.

González-Piña, R., Alfaro-Rodríguez, A., Bueno-Nava, A., & Ávila-Luna, A. (2013). La infusión de yohimbina induce cambios noradrenérgicos en ratas con daño cerebral motor y facilita la recuperación funcional motora. *Cirugía y Cirujanos*, 81(1), 28-32.

Goutman JD, Waxemberg MD, Doñate-Oliver F, Pomata PE et al. Flavonoid modulation of ionic currents mediated by GABAA and receptors GABAC receptors. Eur J Pharmacol 2003;461:79-87.

Graham R.M., Oates H.F., Stokes I.M. et al.: Alpha blocking action of the antihypertensive agent prazosin. J. Pharmacol. Exp. Tjer. 201:747-752, 1977.

Grochowski, DM., Locatelli, M., Granica, S., Cacciagrano, F., Tomczyk, M. 2018. A review on the dietary flavonoid tiliroside. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 1-27.

Groot H de, Rauen U. Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. Fundam Clin Pharmacol 1998;3:249-55.

Grupo Gestión de Información en Salud. (2018). *Depresión*. Centro Provincial Información de Ciencias Médicas, Camagüey, Cuba.

Harborne JB (editores). *The flavonoids, advances in research since 1986*. Londres: Chapman & Hall; 1994.

Havsteen B: Flavonoids. A class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem Pharmacol*, 1983, 32:1141-1148.

Hein L. Adrenoceptors and signal transduction in neurons. *Cell Tissue Res* (2006) 326(2):541–51. doi:10.1007/s00441-006-0285-2.

Heller W y Forkmann G: Biosynthesis, in *The Flavonoids. Advances in Research since 1986* (Harbone JB). Chapman and Hall Ltd., London, 1993, 499-535.

Herrera-Ruiz, M., Roman-Ramos, R., Zamilpa, A., Tortoriello, J., & Jimenez-Ferrer, J. E. (2008). Flavonoids from *Tilia americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(2), 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.04.019>.

Hess H.Y.: Biochemistry and structure-activity studies with prazosin. Edited by: Colton. Excerpta Medica, Amsterdam, pag. 3-15, 1974.

Hindmarch I. 2002. Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry* 2002; 17 s3: 294-9.

Hirono I. Bioactive molecular. Naturally occurring carcinogenes of plant origin. *Toxicology phatology and Biochemistry. Biol Pharm Bull* 1987;2:120-58.

Hussain, L. S., Reddy, V., & Maani, C. V. (2020). Physiology, Noradrenergic Synapse. *StatPearls [Internet]*.

Iversen LL (1965) The uptake of catechol amines at high perfusion concentrations in the rat isolated heart: A novel catechol amine uptake process. *Br J Pharmacol* 25 : 18-33.

Jang M, Cai L, Udeani GO y cols.: Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 1997, 275:218-221.

Jin X, Li S, Bondy B, Zhong W, Oginsky MF, Wu Y, et al. Identification of a group of GABAergic neurons in the dorsomedial area of the locus coeruleus. *PLoS One* (2016) 11(1):e0146470. doi:10.1371/journal.pone.0146470.

Katzung, B. (2018). *Farmacología básica y clínica*. (14^a ed). San Francisco, Estados Unidos: McGraw-Hill Education.

Kelly, V. C., & Saveanu, R. V. (2005). Performance anxiety: How to ease stage fright. *Current Psychiatry*, 4(6), 25-34.

Kendler, K., Gardner, C. & Prescott, C. (2006). Toward a Comprehensive Developmental Model for Major Depression in Men. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 115-124. doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.115.

Kessing, L.V. & Bukh, J.D. (2013). Genetics and stressful life events interact in depression. *Ugeskr Laeger*. 175(14), 948-51. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582067>.

Krishnan, V. Nestler, EJ. 2008. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455:894–902.

Kühnau J: The Flavonoids: a class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet*, 1976, 24:117-190.

Leonard BE. *Fundamentals of psychopharmacology*. John Willey & sons (ed). Second Edition. Chichester, England 1997.

Li-Tao Yi 1, He-Li Xu, Jing Feng, Xia Zhan, Li-Pan Zhou, Cun-Cang Cui. Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of nobiletin. *Physiol Behav.* 2011 Jan 10;102(1):1-6.

López García, M. D. C. (2015). Análisis etológico de la conducta de ratas inyectadas con Yohimbina.

Lowenstein J., Steele J.M.: Prazosin. *Amer. Heart J.* 95:262-265, 1978.

Maletic, V., Eramo, A., Gwin, K., Offord, S. J., & Duffy, R. A. (2017). The role of norepinephrine and its α -adrenergic receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder and schizophrenia: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*, 8, 42.

Martínez, A. L., González-Trujano, M. E., Aguirre-Hernández, E., Moreno, J., Soto-Hernández, M., & López-Muñoz, F. J. (2009). Antinociceptive activity of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences and quercetin in the formalin test and in an arthritic pain model in rats. *Neuropharmacology*, 56(2), 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.10.010>.

Martínez-Flórez, S., González-Gallego, J., Culebras, J. M., & Tuñón, M. (2002). Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición hospitalaria*, 17(6), 271-278.

Martínez, G. (2013). Efecto de *Salvia elegans* sobre la depresión asociada a síndrome metabólico en ratones albinos (Tesis de pregrado). Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos.

Martínez-Hernández GB, Jiménez-Ferrer E, Román-Ramos R, Zamilpa A, González-Cortazar M, León-Rivera I, Vargas-Villa G, Herrera-Ruiz R. A mixture of quercetin 4'-O-rhamnoside and isoquercitrin from *Tilia americana* var. *mexicana* and its

biotransformation products with antidepressant activity in mice. *J Ethnopharmacol.* 2021 Mar 1;267:113619.

Mazzotta, V. (2011). Depresión y síndrome metabólico. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiatría*, 16 (4), 396-424.

McArthur, R. y Borsini, F. 2006. Animal models of depression in drug discovery: A historical perspective. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 84:436-452.

Middleton E Jr, Kandaswami C y Theoharides TC: The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*, 2000, 52:673-751.

Millan MJ. The role of monoamines in the actions of established and “novel” antidepressant agents: a critical review. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 371-84.

Moret, C., & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7(Suppl 1), 9.

Moret, C., Isaac, M., and Briley, M. “Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors,” *Journal of Psychopharmacology*, vol. 23, no. 8, pp. 967– 974, 2009.

Mostardeiro, C. P., Mostardeiro, M. A., Morel, A. F., Oliveira, R. M., Machado, A. K., Ledur, P., . . . da Cruz, I. B. M. (2014). The *Pavonia xanthogloea* (Ekman, Malvaceae): Phenolic compounds quantification, anti-oxidant and cytotoxic effect on human lymphocytes cells. *Pharmacognosy Magazine*, 10(3), S630–S638. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.139804>.

Nash, J., & Nutt, D. (2007). Antidepressants. *Psychiatry*, 6(7), 289-294.

Nogueron-Merino, M. C., Jim ´enez-Ferrer, E., Rom ´an-Ramos, R., ´ Zamilpa, A., Tortoriello, J., & Herrera-Ruiz, M. (2015). Interactions of a standardized flavonoid

fraction from *Tilia americana* with serotonergic drugs in elevated plus maze. *Journal of Ethnopharmacology*, 164, 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.029>.

Nowak, R. (2003). Separation and quantification of tiliroside from plant extracts by SPE/RP-HPLC. *Pharmaceutical Biology*, 41(8), 627–630. <https://doi.org/10.1080/13880200390502559>.

Oates H.E., Graham R.M., Stoker L.M. et al.: Hemodynamic effects of prazosin. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 224:239-247,1976.

Oiseth, D., & Nordal, A. (1957). Presence of flavonol glycosides in *Rosa canina*. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 32, 109–117.

Olsson G, von Knorring A-L. Adolescent depression: prevalence in Swedish high-school students. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:324-31.

OMS. (2018). Depresión. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

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

Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G y Goldberg DM.: The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation in eicosanoid synthesis: implication for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta*, 1995, 235:207-219.

Peres W: *Radicais Livres em níveis biológicos*. Ed. Universidade Católica de Pelotas, Brasil, 1994, 49-81.

Peretti, S., Judge, R., and Hindmarch, I. "Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors," *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 101, no. S403, pp. 17–25, 2000.

Pérez-Caballero, L. Torres-Sánchez, S. Romero-López-Alberca, C. González-Saiz, F. Mico, JA. Berrocoso, E. 2019. Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*. 377:107-113.

Pietta PG. Flavonoids as antioxidant. *J Nat Prod* 2000;63:1035-42.

Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*. 1978; 47:379–91.

Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. L. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730-732.

Prat, G. (1984). Prazosina. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 13(3), 63-76.

Ramos BP, Arnsten AF. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther* (2007) 113(3):523–36. doi:10.1016/j.pharmthera.2006.11.006.

Prichard, B. N. C., & Gillam, P. M. S. (1969). Treatment of hypertension with propranolol. *Br Med J*, 1(5635), 7-16.

Robinson, NB, Krieger, K. Khan, F. Huffman, W. Chang, M. Naik, A. Gaudino, M. 2019. The Current State of Animal Models in Research: A Review. *International Journal of Surgery*.

Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 331-59.

Rudnick, G., & Sandtner, W. (2019). Serotonin transport in the 21st century. *Journal of General Physiology*, 151(11), 1248-1264.

Russo A, Acquaviva R, Campisi A, Sorrenti V, Di Giacomo C. Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors. *Cell Biol Toxicol* 2000;16:91-8.

Rutz W. Von Knorring L and Malinder J. *Long term effects of an educational program for general practitioners given by the swedish committee for the Prevention and treatment of depression.* *Acta Psychiatr. Scand.* 1992, 85 (1) : 83-88.

Sadock, B. y Sadock, V. (2008). *Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría* (10a ed.). Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos: Wolters Kluwer Health.

Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-22.

Schömig, E. (1994). Extraneuronal transport of noradrenaline. *Pharmacol (14)*, 9-10.

Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2008.

Stahl W, Ale-Agha N y Polidori MC: Non-antioxidant properties of carotenoids. *Biol Chem*, 2002, 383:553-558.

Stapleton, M. P. (1997). Sir James Black and propranolol. The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. *Texas Heart Institute Journal*, 24(4), 336.

Strack, D., and Wray, V., The Anthocyanins, in *The Flavonoids: Advances in Research since 1986*, Harborne, J.B., Ed., Chapman and Hall, London, 1994, chap.1.

Stjarne, L. Basic mechanisms and local modulation of nerve impulse induced secretion of neurotransmitters from individual sympathetic nerve varicosities. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1989; 112 (1); 1-137.

Sequeira Cordero Andrey, et al. Neurobiología de la depresión Rev Mex Neuroci 2009; 10(6): 462-478.

Taira, C. A., Carranza, A. D. V., Bertera, F. M., & Höcht, C. (2013). Catecolaminas síntesis metabolismo: receptores adrenérgicos y dopaminérgicos.

Tellez Vargas, Jorge (2000). La Noradrenalina. Su rol en la depresión. Revista Colombiana de Psiquiatría, XXIX(1),59-73.[fecha de Consulta 19 de Marzo de 2021]. ISSN: 0034-7450. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80629104>.

Teruel, G., Gaitán, P., Leyva, G., y Pérez, V. (2021) Depresión en México en tiempos de pandemia. *Coyuntura Demográfica* (19) 63-69.

Timmermann W.M., Von Zwietaen P.A.; Minireview: the post-synaptic alpha 2 adrenoreceptors. *J. Autom. Pharmacol.* 1:171-183, 1981.

Tomás-Barberán FA, Wollenweber E. Flavonoid aglycones from the leaf surfaces of some Labiatae species. *Plant Syst Evol* 1990;173(3-4):109-118.

Tomczyk, M., Bazylko, A., & Staszewska, A. (2010a). Determination of polyphenolics in extracts of *Potentilla* species by high-performance thin-layer chromatography photodensitometry method. *Phytochemical Analysis*, 21(2), 174–179. <https://doi.org/10.1002/pca.1174>.

Tomczyk, M., & Gudej, J. (2005). Polyphenolic compounds from *Rubus saxatilis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 41(3), 349–351. <https://doi.org/10.1007/s10600-005-0148-1>.

Tomczyk, M., Tumanov, A., Zaniewska, A., & Surazynski, A. (2010b). The potential mechanism of tiliroside-dependent inhibition of t-butylhydroperoxide-induced oxidative stress in endometrial carcinoma cells. *Planta Medica*, 76(10), 963–968. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1240900>.

Trendelenburg U (1988) The extraneuronal uptake and metabolism of catecholamines. In: Trendelenburg U, Weiner N (eds) Catecholamines I (Handb Exp Pharmacol, vol 90). Springer, Berlin Heidelberg New York London Tokyo, pp 279-319.

U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health. (2015). *La depresión: Lo que usted debe saber*. (Publicación de NIH Núm. SP 15-3561). Bethesda, MD: U.S. Government Printing Office.

Van Acquire SA, Van den Berg DJ, Tromp MN, Griffioen DH, Van Bennekom WP, Van der Vijgh WJ, *et al*. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radic Biol Med* 1996;20:331-42.

Victor, S., & Ryan, S. (2003). Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

Villanueva, R. (2013). Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plast.* 2013, 873278. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2630359/>.

Vinson JA. Flavonoids in food as in vitro and in vivo antioxidants. *Adv Exp Med Biol* 1998;439:151-64.

Virtanen, M., Ferrie, J.E., Akbaraly, T., Tabak, A., Jokela, M., Ebmeier, KP., Singh-Manoux, A. and Kivimäki, M. (2017). Metabolic syndrome and symptom resolution in depression: a 5-year follow-up of older adults. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78 (1), 120-125.

Wagner, H., & Farkas, L. (1975). Synthesis of flavonoids. *The Flavonoids. Part I. Edited by JB Harborne, TJ Mabry and H Mabry. New York: Academic press, 127-213.*

Westfall, T. C., & Westfall, D. P. (2011). Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. Edited by L Bruton. New York: McGraw Hill, 171-218.*

Winkel-Shirley, B., *Plant physiology* 126, 485 (2001).

World Health Organization. (2011). Guía de intervención mhGAP para los trastornos mentales, neurológicos y por uso de sustancias en el nivel de atención de la salud no especializada.

Wu, T., Abdulla, R., Zhao, Y., Yang, Y., Chen, J., & Aisa, H. A. (2008). Simultaneous quantification of seven flavonoids in flos gossypii by LC. *Chromatographia*, 68(5-6), 467–470. <https://doi.org/10.1365/s10337-008-0723-2>.

Yi L.T., Li, C.F., Zhan, X., *et al.*, “Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the flavonoid naringenin in mice,” *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, vol. 34, no. 7, pp. 1223–1228, 2010.

Zhang, Z. 2004. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. *Life Sciences* 75, 1659–1699.

Cuernavaca, Morelos a 5 de septiembre de 2022

DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES
P R E S E N T E.

Por este conducto, los catedráticos suscritos comunicamos a Usted, que hemos revisado el documento que presenta la Pasante de Biólogo: **TAMARA ALEJANDRA AYALA CASTILLO**, con el título del trabajo: **INTERACCIÓN DE TILIRÓSIDO CON FÁRMACOS NORADRENÉRGICOS EN UN MODELO MURINO DE DEPRESIÓN.**

En calidad de miembros de la comisión revisora, consideramos que el trabajo reúne los requisitos para optar por la Modalidad de Titulación por Tesis Profesional por Etapas como lo marca el artículo 33° del Reglamento de Titulación Profesional vigente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

A T E N T A M E N T E
Por una humanidad culta

JURADO REVISOR

FIRMA

PRESIDENTE: DRA. MARÍA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMÍREZ

SECRETARIO: DRA. IRENE DE LA CONCEPCIÓN PEREA ARANGO

VOCAL: DRA. NAYELI MONTERROSAS BRISSON

SUPLENTE: DRA. VERÓNICA OBREGÓN BARBOZA

SUPLENTE: DRA. MARIBEL LUCILA HERRERA RUÍZ



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

NAYELI MONTERROSAS BRISSON | Fecha:2022-09-06 10:49:56 | Firmante

loXh2W0VAjLhKfkSfsY6clzKM+hta3nlvyJq0SvpsB5wRDE/FsOnaerYWI7BaJadOzRpJr6Y1+j6f9LTZdwcejsagOLfulN8Va1B0ox94m9TZwMh2s6QQRtD37zcK6OP7aV2aaSzPFTI54zGSesVdBUzkr8+006OpBz/PkVOJJ83wOsPTG/lq/kMcAcPh2VL6VQO548oqFEwFZtl92EpE3rGnb3Q6nqA8VHoRXxEN29p87nztIT+EF5NSypuwuy/kFiAbjFWBv2NyDCFq qPWn+iFhxYh3d7dob6j31xHlf4/YR1nmUXC34gs88xmmFdL2JzH5rRvyQ9HHhZPY5BA==

MARIBEL LUCILA HERRERA RUIZ | Fecha:2022-09-06 13:20:05 | Firmante

RO5K0Aj+HNQ/ZdHUh5qTYy9Hrg4WzH2YgwVhnquZQFhb5pkBogLWudNuJaLXpe0TA5ANCZF1DYA6/xViZ37W8RAqfCGLRvmRkV/m9KU+l6cWvmPSoGmncPPzP54P/E8D/AG6r0iig/wbYs8OZPEUR6Kxlc/He5UktPACQOxkPusazPZD5ej8kkqm1BtPkEgePR5QcmcfABaV80kb6emgQtSgAB+2s5Wp/qgWTD5MjTEFDvY2NkiVEGbxjGETV9NEFFfxSta wPac7oWX2/liAgrNspY6NldAZ73+hB6t4wbkwxPNZxb0G3ZCXelySQ1i8YccfqADk7+CEoikXg==

IRENE DE LA CONCEPCION PEREA ARANGO | Fecha:2022-09-06 13:40:06 | Firmante

kflTYg6vX2QuhU3pPvC5/CDPK3OVDE31fQyhNiP5VTTgJLtrCIAzrlzTsNiz1HRVrGS/4354Nqvw0Ut1Af11Oty7x59n8C3Q59Oge/lpNIUt50y/2vtUJNFvJR5tlawGJiTLiLpiklYgBzgtqgM9aZ+DBF12IUaSOu/qEXe6lHk2mcfC3yStBfUCG9n4eQHMIbPvaLOYc7UVH2rh5RWq5toQxtHXo4jMwE2AZd4tQOEI2AysZbloGel239OvvcMtiqgTff2oAnkczjYRkzSgsc7848LzTP/mfJwaXxBbH+Oot/DigXf/490067wZ1B0xb8RuCC0Wcb0EbtZtGwg==

MARIA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMIREZ | Fecha:2022-09-06 17:24:58 | Firmante

xgCMpts7oPY5ntMTjwuDF4SPm0tBPAkhoBKAnJw9Xi4H3hSknCoxstlLVjh2m5R2cliuN6hdxK1MGUbCtHp8G9kN+IPTJvS8lyREQSW7YyLqdAbMNw1ipU3BLuFpzllvnmApmMD3ncIM1VDG38N0ICSZ0yJihgjO4JcgI4VxM+UXu6muXVP+Kp1h3MViQjnUcl/GV21rODp9gviCbCi1/mCSnZkxX5qEukzDkSTiaA5YR//cv+px9FOfhjTsatB5zDNW1aLmb/gBndF/iBxv80+uwmi1NvsTo/uoKNqDXqi2yWsslmVZ2xaSESLHeQz7Y8lpAxT/OkFqzu2/zhJRw==

VERONICA OBREGON BARBOZA | Fecha:2022-09-07 15:23:27 | Firmante

FTP4OAHS1N4Yj82NsVO9eAYV7aZ6pyHgTQVIW/LG/IVDWuSzkf+IKF76Q7IDsmD4k7NocTMm6YZvaWrGY9qaDI8AwKJmEXX6ZIDh5IbToZvaZDjbG2q7cFNiMhB8ApmEWbTlrvpmzMjDxqLYVpVvVubNkSf7T9CTQTL/wHkOHVRZKE/5KQTZVwsKfOasSM2t7v6l1D3CIGRsivd0K2n8gloMBQOW1u//Um/ySvIK+JNixopw97YjGJYtznFTqkTdfCP6FQ4+ZbRllVR9B3fHxbQX4cgc41dDeH9hbYZFWtYAE/lgw3+Ag/UlcqmLaa/TMThpV5YVtB3p2MIL65vA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



5k1NITS9y

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/gcTLwE5amEEYmTFHHXU2hM5BIWXt9kl>

