

Interacciones farmacológicas entre el extracto etanólico de la corteza de *Maytenus macrocarpa* “chuchuhuasi” y los fármacos antidepresivos en ratones albinos

Juan Jesús Huaccho-Rojas^{1,2,a,b}; Alberto Salazar Granara^{1,2,a,c}

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología. Lima, Perú.

2 Sociedad Peruana de Farmacología y Terapéutica Experimental. Lima, Perú.

^a Médico cirujano; ^b bachiller en Medicina; ^c doctor en Medicina.

El presente estudio forma parte del trabajo de investigación de Huaccho Rojas JJ. Interacciones farmacológicas entre el extracto etanólico de la corteza del *Maytenus macrocarpa* “chuchuhuasi” y los fármacos antidepresivos en ratones albinos [Tesis de pregrado]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres; 2017.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las posibles interacciones farmacológicas entre el extracto etanólico de la corteza de *Maytenus macrocarpa* (“chuchuhuasi”) y dos antidepresivos de uso común, fluoxetina y amitriptilina, en un modelo experimental con ratones albinos machos. **Materiales y métodos:** Se emplearon 21 grupos experimentales con ratones albinos machos, asignados de manera aleatoria, con un peso promedio de 30 g. Se administraron diferentes dosis de fluoxetina (20 y 40 mg/kg), amitriptilina (10 y 15 mg/kg) y extracto etanólico de corteza de *M. macrocarpa* (500, 750 y 1000 mg/kg). Además, se conformaron grupos con combinaciones del extracto y los fármacos, junto con los controles blanco y placebo. La actividad neurofarmacológica se evaluó mediante la prueba de nado forzado, que permite medir la conducta relacionada con la depresión, y el test de Irwin, empleado para registrar efectos conductuales y neurológicos generales. Los datos se analizaron estadísticamente utilizando ANOVA de un factor con prueba post hoc de Tukey para variables con distribución normal; para variables no paramétricas, se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis con *post hoc* de Dunn; y para los datos cualitativos del test de Irwin se utilizó la prueba exacta de Fisher. **Resultados:** Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los grupos experimentales. En la prueba de nado forzado, se observó un efecto antagonista al combinar 500 mg/kg de extracto con ambos antidepresivos. En contraste, con 1000 mg/kg de extracto se evidenció un efecto sinérgico al administrarse junto con fluoxetina 20 mg/kg y amitriptilina 10 mg/kg. El test de Irwin mostró diferencias significativas en parámetros como sedación, excitación, alteraciones de la marcha, contracciones abdominales, piloerección y conductas estereotipadas, lo que confirma la presencia de interacciones entre los compuestos estudiados. **Conclusiones:** Estos resultados proporcionan datos preliminares relevantes sobre las interacciones farmacológicas entre el extracto etanólico de *M. macrocarpa* y los antidepresivos evaluados, y aportan información valiosa para la farmacología experimental. Sin embargo, se requieren estudios adicionales que incluyan análisis bioquímicos para clarificar los mecanismos involucrados y validar estas observaciones en un contexto clínico.

Correspondencia:

Juan Jesús Huaccho Rojas
jhuaccho.md@gmail.com

Recibido: 30/7/2025

Evaluado: 7/9/2025

Aprobado: 29/9/2025

Palabras clave: Interacciones Farmacológicas; Maytenus; Sinergismo Farmacológico; Antidepresivos; Corteza de la Planta (Fuente: DeCS BIREME).

Drug interactions between the ethanolic extract of *Maytenus macrocarpa* “chuchuhuasi” bark and antidepressants in albino mice

ABSTRACT

Objective: To evaluate the potential drug interactions between the ethanolic extract of *Maytenus macrocarpa* “chuchuhuasi” bark and two commonly used antidepressants, fluoxetine and amitriptyline, in an experimental model using male albino mice. **Materials and methods:** Twenty-one experimental groups of male albino mice, randomly assigned and weighing approximately 30 g, were used. Different doses of fluoxetine (20 and 40 mg/kg), amitriptyline (10 and 15 mg/kg), and



Esta obra tiene licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Copyright © 2025, Revista Horizonte Médico (Lima). Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

ethanolic extract of *M. macrocarpa* bark (500, 750, and 1000 mg/kg) were administered. Additionally, groups combining the extract and antidepressants were formed, along with blank and placebo control groups. Neuropharmacological activity was assessed through the forced swim test to evaluate depression-related behavior and the Irwin test to record overall behavioral and neurological effects. Data were statistically analyzed using one-way ANOVA with Tukey's post hoc test for normally distributed variables, the Kruskal-Wallis test with Dunn's post hoc test for non-parametric variables, and Fisher's exact test for qualitative data from the Irwin test. **Results:** Statistically significant differences ($p < 0.05$) were found among the experimental groups. In the forced swim test, an antagonistic effect was detected when combining 500 mg/kg of the extract and either antidepressant. Conversely, at 1000 mg/kg of the extract, a synergistic effect was observed with fluoxetine 20 mg/kg and amitriptyline 10 mg/kg. The Irwin test revealed significant differences in parameters such as sedation, excitation, gait abnormalities, abdominal contractions, piloerection, and stereotyped behaviors, confirming interactions between the tested compounds. **Conclusions:** These findings provide relevant preliminary data on pharmacological interactions between the ethanolic extract of *M. macrocarpa* and the evaluated antidepressants, contributing valuable information to experimental pharmacology. Nevertheless, further studies including biochemical analyses are required to clarify the underlying mechanisms involved and validate these results within a clinical context.

Keywords: Drug Interactions; Maytenus; Drug Synergism; Antidepressive Agents; Plant Bark (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La depresión es una de las principales causas de discapacidad global, que afecta a más de 280 millones de personas y genera elevados costos sociales y económicos, especialmente en países de ingresos medios y bajos ⁽¹⁾. Sus manifestaciones clínicas abarcan desde profunda tristeza hasta alteraciones cognitivas, trastornos del sueño y disfunción psicomotora ⁽²⁾. El abordaje farmacológico es fundamental, incluido el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antidepresivos tricíclicos como fluoxetina y amitriptilina, respectivamente ⁽³⁾. Sin embargo, muchas personas sufren efectos secundarios tales como sedación, alteraciones sexuales, riesgo cardiovascular, así como falta de respuesta clínica y recaídas, lo que motiva la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas ⁽⁴⁾.

En las últimas décadas, la fitoterapia ha emergido como una alternativa complementaria para el tratamiento de la depresión, particularmente en contextos donde los recursos económicos o el acceso a medicamentos son limitados ⁽⁵⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la importancia de las plantas medicinales en la medicina tradicional, así como su potencial, aún subexplotado, para abordar problemas de salud mental ⁽⁶⁾. El interés científico en el uso de metabolitos vegetales como agentes neuroactivos ha impulsado estudios sobre hierbas como la hierba de San Juan, azafrán y lavanda, entre otras ⁽⁷⁾. Estas pueden modular la actividad de los neurotransmisores, reducir la inflamación y ejercer efectos antioxidantes ⁽⁸⁾.

En este marco, el "chuchuhuasi" (*Maytenus macrocarpa*) ocupa un lugar destacado en la medicina tradicional amazónica, y se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, analgésicas, inmunomoduladoras y neuroprotectoras ⁽⁹⁾. Compuestos como triterpenos, alcaloides, flavonoides y taninos se han aislado de su corteza; estos han mostrado actividad moduladora sobre el sistema nervioso central y posibles efectos antidepresivos y ansiolíticos ^(10,11). No obstante, la interacción de estas sustancias con medicamentos convencionales ha sido escasamente documentada en la literatura científica; publicaciones recientes advierten sobre la importancia de analizar de manera exhaustiva los efectos combinados ⁽¹²⁾.

Las interacciones entre plantas medicinales y fármacos pueden ser de naturaleza farmacocinética, ya que afectan la absorción, el metabolismo y la eliminación de los medicamentos; o de naturaleza farmacodinámica, dado que modifica su efecto terapéutico en receptores diana o en vías bioquímicas clave ^(13,14). En particular, se ha documentado que algunos extractos vegetales pueden inhibir o inducir enzimas del citocromo P450, lo que podría alterar el metabolismo de los antidepresivos y aumentar el riesgo de toxicidad o disminuir la eficacia terapéutica ⁽¹⁵⁾.

Dada la prevalencia del uso combinado de productos naturales y psicofármacos en la población, se requieren estudios experimentales bien diseñados que contribuyan a determinar la seguridad, eficacia y mecanismos de dichas interacciones ⁽¹⁶⁾. El modelo murino albino, junto con la prueba de nado forzado y el test de Irwin, constituyen herramientas validadas para este propósito, las cuales permiten analizar conductas depresivas, reactividad neurológica y posibles efectos adversos ⁽¹⁷⁾.

En este sentido, el presente estudio tiene como objetivo evaluar de modo experimental la interacción farmacológica entre el extracto etanólico de corteza de *M. macrocarpa* y los antidepresivos fluoxetina y amitriptilina en ratones albinos, con el fin de generar evidencia preliminar relevante para la farmacología experimental, incluidos la identificación de sinergismos, antagonismos y efectos neuroconductuales diferenciados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

El presente estudio adoptó un enfoque cuantitativo, longitudinal y cuasiexperimental, orientado a evaluar posibles interacciones farmacológicas entre el extracto etanólico de la corteza del *M. macrocarpa* "chuchuhuasi" y dos fármacos antidepresivos de uso frecuente: amitriptilina y fluoxetina. La elección del diseño cuantitativo se basó en la necesidad de efectuar mediciones objetivas, controladas y repetibles, que apliquen técnicas estadísticas para determinar diferencias significativas entre grupos experimentales. Se utilizó un diseño longitudinal debido a que las observaciones se detallaron en distintos tiempos del estudio, lo cual permitió evaluar el

comportamiento dinámico de los efectos farmacológicos. Asimismo, se consideró cuasiexperimental ya que, si bien el investigador manipuló deliberadamente la exposición a los tratamientos, los sujetos no fueron asignados de forma aleatoria en su origen, sino seleccionados dentro de una población homogénea.

La muestra animal estuvo conformada por 168 ratones albinos machos de la especie *Mus musculus*, con un peso promedio de 25 g, procedentes del Instituto Nacional de Salud (INS). Los animales se distribuyeron mediante un muestreo probabilístico aleatorio simple en 21 grupos experimentales, cada uno integrado por ocho ejemplares. Los grupos incluyeron controles negativos (CN), placebo (PL) y controles positivos (CP), así como grupos tratados únicamente con extracto de *M. macrocarpa* (CHU), fluoxetina (FLU) o amitriptilina (AMI). Además, se conformaron grupos combinados que recibieron el extracto en asociación con fluoxetina o amitriptilina en distintas dosis. Estas denominaciones (CN, PL, CP, CHU, FLU, AMI) se emplearon de manera uniforme en los gráficos y las tablas para facilitar la comprensión de los resultados en los modelos experimentales de nado forzado y el test de Irwin.

La muestra vegetal consistió en la corteza de *M. macrocarpa*, recogida en la región de Madre de Dios, Perú. La recolección se efectuó según el método de Cerrate para estudios taxonómicos y se empleó un sistema de posicionamiento global (GPS) para registrar la localización geográfica. Posteriormente, se procedió a la desecación del material vegetal, principalmente mediante calor natural, mientras que algunas fracciones requirieron secado en estufa a 37°C. Los especialistas del Herbario Vargas de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco efectuaron la autenticación y la identificación taxonómica de la especie. Posteriormente, la corteza se sometió a procesos de secado, pulverización y maceración en etanol al 96 %, y como resultado se obtuvo el extracto etanólico que se utilizó en los ensayos farmacológicos.

Finalmente, la muestra química se obtuvo a partir del extracto etanólico de la corteza de *M. macrocarpa*, preparado mediante maceración con etanol al 70 % y posterior evaporación a presión reducida hasta obtener el extracto crudo; el rendimiento se expresó en porcentaje sobre materia seca. El extracto se sometió a reacciones de tamizaje fitoquímico (RS) conforme a los protocolos del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Universidad de San Martín de Porres (CIMTFAR-USMP) y de la Farmacopea Vegetal. Se identificaron metabolitos secundarios como alcaloides (Mayer y Dragendorff), flavonoides (Shinoda y reacción alcalina), triterpenos y esteroides (Liebermann-Burchard y Salkowski), taninos (cloruro férrico), además de pruebas complementarias para saponinas y antraquinonas. Asimismo, se realizaron valoraciones fisicoquímicas que incluyeron determinación de humedad, cenizas totales e insolubles, valores extractivos etanólicos y acuosos, pH y densidad relativa. El perfil cromatográfico se evaluó mediante cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) con sistemas solventes adecuados y reveladores específicos. Estos procedimientos permitieron

establecer la calidad, pureza y características fitoquímicas básicas del extracto, de acuerdo con metodologías previamente validadas.

Variables y mediciones

Se evaluaron las variables cualitativas y cuantitativas relacionadas con el comportamiento neurofarmacológico y fisiológico de los roedores. Las variables cualitativas se evaluaron a través del test de Irwin, que permite registrar de forma sistemática los signos clínicos en animales de laboratorio tras la administración de sustancias. Las variables incluidas fueron letalidad, convulsiones, cola de Straub, sedación, marcha anormal, saltos, falta de coordinación motora, retorcijones abdominales, piloerección, estereotipias, sacudidas de cabeza, rascado y alteraciones respiratorias, todas medidas en escala nominal, con categorías de presencia (+) o ausencia (-). Los comentarios se realizaron en intervalos de 15 minutos durante la hora posterior a la administración del tratamiento. Los observadores desconocían la identidad de los grupos.

La variable cuantitativa principal fue el tiempo de inmovilidad en el test de nado forzado, una técnica empleada de manera frecuente para evaluar efectos antidepresivos. El protocolo consistió en colocar a cada ratón en un cilindro transparente con agua durante seis minutos. Se registró su comportamiento durante los últimos cuatro minutos, periodo en el que se presentaron niveles más estables de inmovilidad. El tiempo de inmovilidad se calculó mediante la fórmula:

Tiempo de inmovilidad = 240 segundos - tiempo de movilidad

Este dato se recopiló para cada individuo mediante observación en video, efectuada también bajo condiciones de triple ciego.

Análisis estadístico

La información obtenida se registró en Microsoft Excel y se sometió a un proceso de verificación de calidad mediante una segunda revisión ciega independiente. En los casos en los que se identificaron discrepancias superiores a ± 3 segundos, se procedió a una tercera evaluación, la cual fue realizada por un investigador distinto, con el fin de garantizar la consistencia y fiabilidad de los datos.

Los resultados cuantitativos se expresaron como media $\pm$ desviación estándar (DE) en el caso de variables continuas, mientras que para los datos cualitativos se emplearon frecuencias absolutas y relativas. Previamente al análisis inferencial, la distribución de las variables se evaluó mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, a fin de determinar el uso de las pruebas paramétricas o no paramétricas según correspondiera.

En relación con la prueba de nado forzado, tras comprobarse la normalidad de los datos, se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) de un solo factor, seguido de la prueba *post hoc* de Tukey, con el propósito de identificar diferencias significativas entre los grupos experimentales. Por su parte, para los datos cualitativos derivados del test de Irwin, se utilizó la prueba de

ji al cuadrado (χ^2) con el objetivo de establecer asociaciones estadísticamente relevantes entre los tratamientos administrados y las respuestas conductuales observadas. El procesamiento estadístico se llevó a cabo empleando los programas GraphPad Prism, versión 5.01 e IBM SPSS Statistics, versión 23. En todos los casos, se consideró un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres (FMH-USMP), con fecha 27 de agosto de 2025. Se desarrolló bajo los lineamientos internacionales para la investigación con animales, según las declaraciones de la Asociación Médica Mundial (Hong Kong, 1989; Pilanesberg, Sudáfrica, 2006) ⁽¹⁸⁾. Los 168 especímenes fueron alojados en el bioterio de la FMH-USMP en un ambiente controlado con una temperatura de 20-22 °C, una humedad entre 30 %–70 %, ciclos luz/oscuridad de 12 horas y niveles sonoros inferiores a 70 dB. Durante la fase de aclimatación y el ensayo experimental, los animales recibieron agua *ad libitum* y alimento balanceado en cantidades estandarizadas, según los protocolos de bienestar animal ⁽¹⁹⁾.

Se garantizó que los procedimientos fueran ejecutados por personal debidamente entrenado, con supervisión veterinaria permanente, y se evitaron intervenciones dolorosas o innecesarias. Los investigadores justificaron científicamente el empleo de animales y no se replicaron experimentos sin fundamentos válidos. Todas las etapas experimentales se efectuaron bajo esquemas de doble y triple enmascaramiento para reducir al mínimo los sesgos durante la observación y el análisis de los resultados.

RESULTADOS

Los promedios de inmovilidad obtenidos para cada grupo experimental se muestran en las Figuras 1 y 2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los grupos. En la prueba de nado forzado se observó un efecto antagonista con la combinación de 500 mg/kg de extracto y ambos antidepresivos. Por otro lado, la combinación de 1000 mg/kg de extracto con fluoxetina de 20 mg/kg y amitriptilina de 10 mg/kg evidenció un efecto sinérgico. El test de Irwin mostró diferencias significativas en parámetros como sedación, excitación, alteraciones de la marcha, contracciones abdominales, piloerección y conductas estereotipadas, lo que confirmó las interacciones entre los compuestos estudiados.

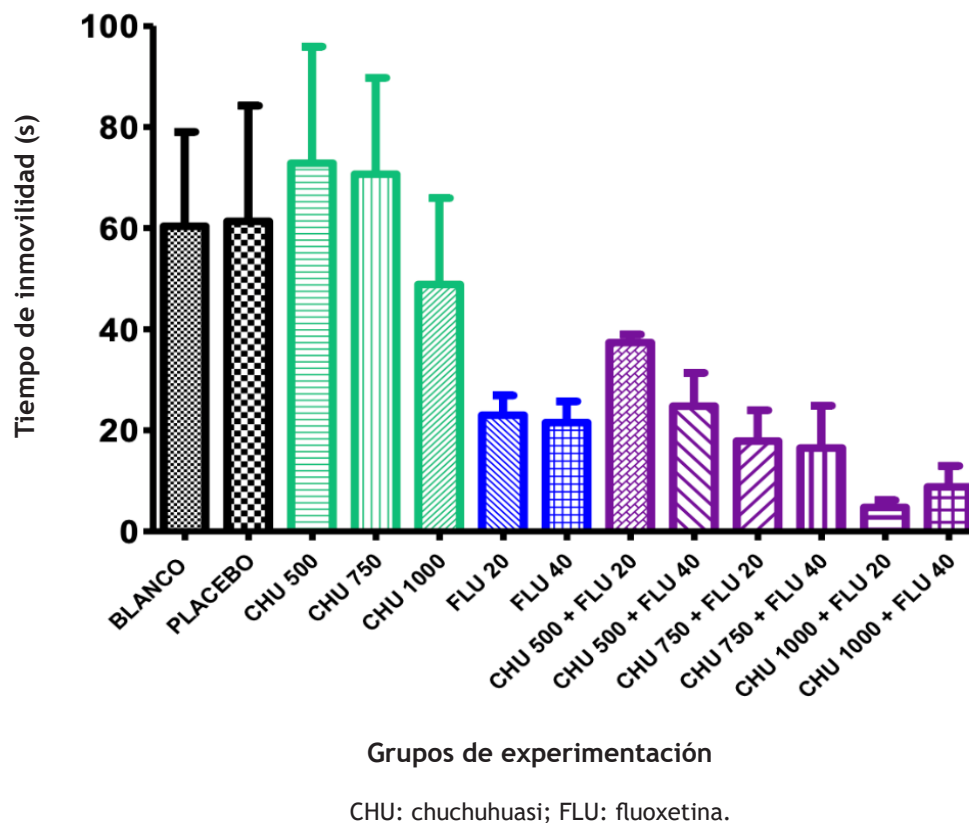


Figura 1. Tiempo de inmovilidad de los grupos experimentales de la corteza de *M. macrocarpa* vs. fluoxetina

Interacciones farmacológicas entre el extracto etanólico de la corteza de *Maytenus macrocarpa* “chuchuhuasi” y los fármacos antidepresivos en ratones albinos

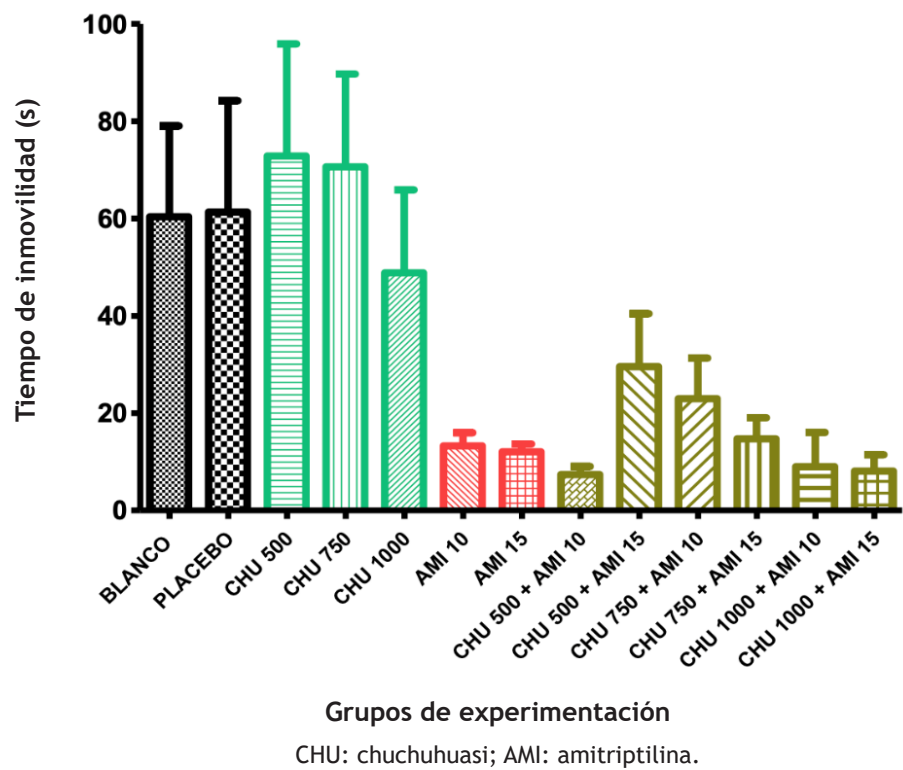


Figura 2. Tiempo de inmovilidad de los grupos experimentales de la corteza de *M. Macrocarpa* vs. amitriptilina

Para el test de Irwin, los resultados cualitativos se encuentran sintetizados en las Tablas 1 y 2. Se elaboraron 2940 tablas de contingencia (2x2) evaluadas mediante el test exacto de Fisher, y se identificaron diferencias significativas en múltiples variables conductuales.

Tabla 1. Presencia o ausencia de las variables estudiadas en el test de Irwin (grupos fluoxetina vs. controles)

Variables	Blanco	CHU 500	CHU 750	CHU 1000	FLU 20	FLU 40	CHU 500 + FLU 20	CHU 500 + FLU 40	CHU 750 + FLU 20	CHU 750 + FLU 40	CHU 1000 + FLU 20	CHU 1000 + FLU 40
Sedación	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Excitación	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	no	sí	sí	sí
Marcha anormal	no	no	sí	sí*	sí*	sí	sí*+	sí	sí###	sí	sí#	sí
Retorcijones abdominales	no	no	no	sí*	no	sí	sí	sí*+&	sí	sí*	sí*##	sí*&
Piloerección	sí	sí	no	sí	sí	sí	sí+	sí	sí	sí	sí	sí&
Estereotipias	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Rascarse	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí

Prueba estadística exacta de Fisher con $p < 0,05$ en los siguientes casos: *con blanco, + con CHU500, \$ con CHU750, # con CHU1000, ## con FLU20, & con FLU40.

CHU: chuchuhuasi; FLU: fluoxetina.

Tabla 2. Presencia o ausencia de las variables estudiadas en el test de Irwin (grupos amitriptilina vs. controles)

Variables	Blanco	CHU 500	CHU 750	CHU 1000	AMI 10	AMI 15	CHU 500 + AMI 10	CHU 500 + AMI 15	CHU 750 + AMI 10	CHU 750 + AMI 15	CHU 1000 + AMI 10	CHU 1000 + AMI 15
Sedación	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí*#°
Excitación	sí	sí	sí	sí	sí*	sí	sí&&	no	sí*	sí\$	sí	sí#
Marcha anormal	no	sí	sí	sí*	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí*	sí#
Retorcijones abdominales	no	no	sí	sí*	sí	sí	sí+	sí+	sí*&&	sí	sí	sí*°
Piloerección	sí	sí	no	sí	sí	sí	sí+	sí	sí	sí	sí&&	sí°
Estereotipias	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí#
Rascarse	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí+	sí	sí°	sí	sí	sí

Prueba estadística exacta de Fisher con $p < 0,05$ en los siguientes casos: *con blanco, + con CHU500, \$ con CHU750, # con CHU1000, && con AMI10, ° con AMI15.

CHU: chuchuhuasi; AMI: amitriptilina.

En sedación, se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) a los 45 minutos entre el grupo control y el grupo tratado con chuchuhuasi 1000 mg/kg + amitriptilina 15 mg/kg, así como entre el grupo de chuchuhuasi 1000 mg/kg solo y su combinación con amitriptilina. A los 60 minutos, las diferencias se mantuvieron e incluyeron comparaciones adicionales con amitriptilina 15 mg/kg sola.

En excitación, se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) a los 15 y 60 minutos, principalmente entre el grupo control, amitriptilina 10 mg/kg y diversas combinaciones de chuchuhuasi con antidepresivos.

La variable marcha anormal mostró diferencias significativas en todas las evaluaciones temporales (15, 30, 45 y 60 min), y se observaron comparaciones relevantes entre el grupo control, las dosis elevadas de chuchuhuasi y las combinaciones con fluoxetina o amitriptilina.

En retorcijones abdominales, las diferencias fueron consistentes en todos los intervalos (15, 30, 45 y 60 min); destacaron las comparaciones entre el grupo control y múltiples combinaciones de chuchuhuasi con ambos fármacos, así como entre diferentes dosis de estas asociaciones.

Para piloerección, se evidenciaron diferencias a los minutos 30, 45 y 60, principalmente en las comparaciones entre chuchuhuasi solo y sus combinaciones con antidepresivos.

En la variable estereotipias, solo se encontró significancia entre chuchuhuasi 1000 mg/kg y su combinación con amitriptilina 15 mg/kg. Finalmente, en la variable rascarse, se observaron diferencias al minuto 30 entre amitriptilina 15 mg/kg y la combinación de chuchuhuasi 750 mg/kg con amitriptilina 15 mg/kg, y al minuto 45 entre chuchuhuasi 500 mg/kg y su combinación con amitriptilina 15 mg/kg.

DISCUSIÓN

Investigaciones previas sobre la corteza de *M. macrocarpa* han confirmado su actividad neuroléptica en el sistema nervioso central y su relación dosis-respuesta mediante el test de nado forzado, donde se destaca un mayor efecto con dosis bajas. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en el presente trabajo ⁽²⁰⁾.

En contraste, estudios realizados con la raíz de *Maytenus obtusifolia* Mart. evidenciaron un efecto antipsicótico en modelos de catalepsia ⁽²¹⁾, lo cual sugiere que nuestros resultados amplían la evidencia disponible sobre esta actividad, con un enfoque específico en la corteza de la especie *macrocarpa*.

En esta investigación, la administración conjunta de *M. macrocarpa* a 500 mg/kg con fluoxetina y con amitriptilina mostró un patrón de antagonismo en el efecto neurofarmacológico (Figuras 1 y 2). Esto podría atribuirse a la presencia de metabolitos secundarios característicos del género *Maytenus*, como los compuestos triterpénicos, conocidos por su acción depresora sobre el sistema nervioso central a través de mecanismos aún no completamente definidos ⁽²²⁾. Entre estos compuestos se encuentra el linalol, identificado en nuestra muestra vegetal, el cual inhibe la unión de glutamato a las membranas corticales cerebrales ⁽²³⁾, y reduce su liberación y absorción, lo que produce así un efecto depresor sobre la neurotransmisión central ⁽²⁴⁾.

Tanto la fluoxetina como la amitriptilina actúan principalmente inhibiendo la recaptación de monoaminas en la hendidura sináptica, lo que incrementa la disponibilidad de serotonina y noradrenalina en interneuronas inhibitorias, excitatorias y en neuronas de proyección. Este mecanismo potencia la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica a nivel pre

y postsináptico, lo que contribuye a los efectos antidepresivos característicos de estos fármacos⁽²⁵⁾. A partir de esta base farmacológica, se puede postular que *M. macrocarpa* ejerce una acción moduladora agonista-antagonista sobre la neurotransmisión, posiblemente mediada por triterpenos como la maytenina y la pristimerina, previamente reportados en *Maytenus ilicifolia*, compuestos con propiedades antioxidantes⁽²⁶⁾ que podrían influir en la liberación y regulación de metabolitos dopaminérgicos asociados al daño neuronal⁽²⁷⁾.

En cambio, al evaluar la interacción de *M. macrocarpa* 1000 mg/kg con fluoxetina y de *M. macrocarpa* 500 mg/kg con amitriptilina, se evidenció sinergismo farmacológico, lo que coincide con estudios que reportan un efecto antidepresivo a dosis elevadas de esta planta⁽²⁸⁾. Sin embargo, atribuir este efecto de manera directa a una interacción con receptores serotoninérgicos, principales dianas de ambos antidepresivos, resulta cuestionable considerando los resultados obtenidos con dosis bajas. Una hipótesis alternativa es la implicación de polifenoles presentes en *Maytenus*, moléculas con acción neuromoduladora documentada en otras especies vegetales⁽²⁹⁾. Por ejemplo, estudios con polifenoles de té verde han mostrado efectos antidepresivos mediados por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal⁽³⁰⁾ y mejoras en el rendimiento físico y resistencia al esfuerzo en modelos animales por incremento del glucógeno y trifosfato de adenosina (ATP) muscular⁽³¹⁾.

El análisis del test de Irwin reveló un patrón destacado de sedación, especialmente con la combinación de *M. macrocarpa* 1000 mg/kg y amitriptilina 15 mg/kg, que presentó diferencias significativas frente a sus controles. Este hallazgo coincide con reportes que describen efectos sedantes independientes para ambos agentes^(32,33). Una posible explicación involucra la interferencia con la neurotransmisión dopaminérgica, sustentada por evidencias de *Maytenus obtusifolia* en modelos de toxicidad inducida por anfetaminas⁽³⁴⁾, así como por flavonoides como kaempferol en *Maytenus ilicifolia*, los cuales ejercen efectos ansiolíticos a través de receptores GABA-A⁽³⁵⁾.

En cuanto a la variable de marcha anormal, se observó un sinergismo significativo al combinar fluoxetina 20 mg/kg con *M. macrocarpa* y en la interacción chuchuhuasi 1000 mg/kg + amitriptilina. Este resultado puede relacionarse con la presencia de flavonoides como el hiperósido, identificado en especies de *Maytenus*, que posee actividad depresora central y propiedades antidepresivas mediadas por vías dopaminérgicas, según estudios de nado forzado. Cabe mencionar que la amitriptilina, por su acción anticolinérgica, también puede inducir la falta de coordinación motora y los síntomas extrapiramidales, lo que altera la postura, el tono muscular y la coordinación⁽³⁶⁾.

La variable de retorcijones abdominales mostró múltiples diferencias significativas, con un claro patrón sinérgico entre *M. macrocarpa* y los antidepresivos evaluados. Esto puede explicarse por el efecto promotilidad intestinal atribuido previamente a *M. macrocarpa*, tal vez mediado por receptores muscarínicos o dopaminérgicos intestinales^(37,38).

Por último, la variable estereotipias presentó un efecto sinérgico al combinar *M. macrocarpa* con amitriptilina, lo que sugiere una activación neuroestimulante posiblemente mediada por vías adrenérgicas y serotoninérgicas, como se ha descrito para dosis bajas de amitriptilina⁽³⁹⁾.

La principal limitación de este estudio radica en que no fue posible determinar de manera precisa los mecanismos o sitios de acción implicados. Además, al haberse evaluado el extracto completo, no se discriminó el efecto de cada metabolito secundario de la corteza. Por tanto, las futuras investigaciones deben enfocarse en la caracterización bioquímica individual de los compuestos activos y su correlación con los efectos neurofarmacológicos observados.

Los resultados sugieren efectos dosis-dependientes en la interacción del extracto de *M. macrocarpa* con antidepresivos. El efecto antagonista a dosis bajas podría estar asociado a la competencia por receptores o metabolismo compartido, mientras que el efecto sinérgico a dosis altas puede involucrar la modulación de sistemas neurotransmisores. Compuestos fitoquímicos presentes en *M. macrocarpa* pueden afectar enzimas del citocromo P450 y transportadores de eflujo, lo que altera la farmacocinética de los fármacos.

Se requiere validación mediante estudios bioquímicos y farmacocinéticos adicionales para determinar los mecanismos subyacentes y la relevancia clínica de estas interacciones. La extrapolación de los resultados preclínicos debe realizarse con cautela.

Agradecimiento: Al Dr. Benjamín Castañeda Castañeda por todo el apoyo brindado en la realización del estudio.

Contribución de autoría: ASG participó de manera significativa en la asesoría científica, la supervisión metodológica y la revisión final del manuscrito. JJHR colaboró en la conceptualización, investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original.

Fuentes de financiamiento: Se recibió financiamiento del CIMTFAR de la FMH-USMP y autofinanciamiento.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/254610>
2. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N Engl J Med. 2008;358(1):55-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMr073096>
3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2018;391(10128):1357-1366. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

4. Gartlehner G, Gaynes BN, Amick HR, Asher GN, Morgan LC, Coker-Schwimmer E, et al. Comparative benefits and harms of antidepressant, psychotherapeutic, complementary, and exercise treatments for major depression: an evidence report for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2016;164(5):331-341. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/M15-1813>
5. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(12):841-860. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.04.002>
6. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. Geneva: World Health Organization; 2013. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/92455>
7. Yeung KS, Hernández M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J. Herbal medicine for depression and anxiety: a systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. *Phytother Res*. 2018;32(5):865-891. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ptr.6033>
8. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):575-587. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15091228>
9. Malanik M, Trembl J, Rjašková V, Tižková K, Kaucká P, Kokoška L, et al. *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq.: phytochemistry and pharmacological activity. *Molecules*. 2019;24(12):2288. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules24122288>
10. Veloso CC, Soares GL, Perez AC, Rodrigues VG, Silva FC. Pharmacological potential of *Maytenus* species and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases. *Rev Bras Farmacogn*. 2017;27:533-540. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.02.006>
11. Huang YY, Chen L, Ma GX, Xu XD, Jia XG, Deng FS, et al. A review on phytochemicals of the genus *Maytenus* and their bioactive studies. *Molecules*. 2021;26(15):4563. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules26154563>
12. Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol*. 2012;3:69. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00069>
13. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product-drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(4):339-347. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajhp/59.4.339>
14. Kroll DJ, Shaw HS, Oberlies NH. Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies. *Integr Cancer Ther*. 2007;6(2):110-119. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1534735407301825>
15. Božina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2009;60(2):217-242. Disponible en: <https://doi.org/10.2478/10004-1254-60-2009-1885>
16. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(2):77-104. Disponible en: <https://doi.org/10.2165/11597910-000000000-00000>
17. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1977;229(2):327-336.
18. Zavala-Flores E, Goicochea-Lugo S, Agurto-Muñoz T, Adrianzen-Rodriguez S, Coronel-Bustamante G, Salazar-Granara A. Dosis-respuesta sobre la motilidad intestinal y el sistema nervioso de la interacción entre *Jatropha curcas* L. y metoclopramida. *Acta Med Peru*. 2013;30(3):120-127. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96629461004>
19. OMS. Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional. Ginebra: OMS; 2002. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67719/WHO_EDM_TRM_2000.1_spa.pdf
20. World Health Organization. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Geneva: World Health Organization; 2000. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506090>
21. Taylor L. Chuchuhuasi (*Maytenus krukovii*) [Internet]. The Tropical Plant Database. Raintree Nutrition, Inc.; 1996. Disponible en: <https://rain-tree.com/chuchuhuasi.htm>
22. Zoch, E. Clases del Dr. Carlos E. Zoch Zannini [Internet]. San José (CR): Universidad de Costa Rica; 2000. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/textos/clases2000.pdf>
23. Despair Swim Test. En: Vogel HG, editor. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. 2ª ed. New York: Springer; 2002. p. 559-560. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/3-540-29837-1>
24. Litter M. Compendio de Farmacología. 5ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2007.
25. Zambrano C, Zuñigo L, Puente R, Zanabria J, Zaga N, Pante C, et al. Antipsychotic and behavior effect of the ethanolic extract from the bark of *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq. in mice. *Phcog Commn*. 2015;5(4):244-249. Disponible en: <https://doi.org/10.5530/pc.2015.4.5>
26. Elisabetsky E, Silva L, Souza D. Anticonvulsant properties of linalool on glutamate-related seizure models. *Phytomed*. 1999;6(2):107-113. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(99\)80044-0](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80044-0)
27. Silva L, Emanuelli T, Souza D, Elisabetsky E. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem Res*. 2001;26(3):191-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1023/A:1010904214482>
28. Stahl SM. Antidepresivos. En: *Depresión y trastorno bipolar: la psicofarmacología esencial de Stahl*. 3ª ed. Barcelona, España: Aula Médica; 2010. p. 165-71.
29. Aparecida de Freitas V, Pereira D, Castro-Gamboa I, Zanoni MVB, Furlan M. Evaluation of antioxidant capacity and synergistic associations of quinonemethide triterpenes and phenolic substances from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). *Molecules*. 2010;15(10):6956-73. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules15106956>
30. Santiago D, Rivas S. Estrés oxidativo, metabolitos oxidados de dopamina y enfermedad de Parkinson. *Rev Fac Med UNAM*. 2008; 51(3):104-7.
31. Rengifo E. Contribución de la Etnomedicina-Plantas medicinales a la salud de la población en la Amazonía. Perú: Instituto de Investigaciones para la Amazonía peruana - IIAP; 2010. Disponible en: https://anmperu.org.pe/anales/2010/contribucion_etnomedicina.pdf
32. Siddalinga M, Sivanna N, Tamam A, Khanum F. Effect of poly phenols in enhancing the swimming capacity of rats. *Funct. Foods Health Dis*. 2011;1(11):482-91. Disponible en: <https://doi.org/10.31989/ffhd.v1i11.115>
33. Zhu W, Shi H, Wei Y, Wang S, Sun C, Ding Z, et al. Green tea polyphenols produce antidepressant-like effects in adult mice. *Pharmacol Res*. 2012;65(1):74-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.09.007>
34. Salazar-Granara AA, Arizanca-Callata CE, Cerón-Urbe EI, Custodio-Aguilar JR, Hernández-Luján AL, Munayco-Castro L, et al. Efecto antinociceptivo y sobre la neuroconducta de la amitriptilina en dosis escalonada en roedores. *Acta Med Peru*. 2015;32(2):99-106. Disponible en: <https://doi.org/10.35663/amp.2015.322.140>
35. Calderón-Montaño JM, Burgos-Morón E, Pérez-Guerrero C, López-Lázaro M. A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Rev Med Chem*. 2011;11(4):298-344. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/138955711795305335>
36. Haas JS, Stolz ED, Betti AH, Stein AC, Schripsema J, Poser GL, et al. The anti-immobility effect of hyperoside on the forced swimming test in rats is mediated by the D2-like receptors activation. *Planta Med*. 2011;77(4):334-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250386>
37. Heerlein A. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2002;40(Suppl 1):21-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000500003>
38. Alosilla A, Chaves F, Ascaño A, Cornejo M, Huamán C, Medina J, et al. Acción del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz. Pav.) Briq. "chuchuhuasi" sobre la motilidad intestinal. *Horiz Med*. 2013;13(2):6-11. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2013.v13n2.01>
39. Sánchez-López A, Centurión D, Lozano-Cuenca J, Muñoz-Islas E, Cobos-Puc LE, Villalón CM. Receptores de la serotonina que inhiben el tono simpático vasopresor en la rata desmedulada y desmedulada. *Arch Cardiol Mex*. 2009;79(Supl 2):83-94. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402009000600017&lng=es