



Interacción farmacológica entre cúrcuma y el antidepresivo fluoxetina sobre la desesperanza conductual y marcadores bioquímicos de funcionamiento renal y hepático en la rata Wistar

Drug interaction between curcuma and the antidepressant fluoxetine on behavioral despair and biochemical markers of kidney and liver function in Wistar rats

Jennifer TRUJILLO-DE LOS SANTOS^{1,2,3*}, Jonathan CUETO-ESCOBEDO^{3,4}, Juan Francisco RODRÍGUEZ-LANDA^{2,4}, Gabriel-GUILLÉN RUIZ⁵, Ana Karen LIMÓN-VÁZQUEZ², Eduardo RIVADENEYRA-DOMÍNGUEZ⁴, Olga Lidia VALENZUELA-LIMÓN⁶

¹Doctorado en Neuroetología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.
* jennifer_209611@hotmail.com

²Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

³Departamento de Investigación Clínica y Traslacional, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

⁴Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

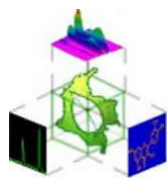
⁵Programa de Investigadoras e Investigadores por México SECIHTI-Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

⁶Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, Orizaba, Veracruz, México

Presentación Poster 58

RESUMEN

Introducción: La depresión es un problema de salud pública y se estima que más de 300 millones de personas en el mundo la padecen ^[1-2]. Su tratamiento incluye el uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS), sin embargo, tienen una larga latencia para el establecimiento de los efectos terapéuticos ^[3]. Existen estudios que sugieren que extractos estandarizados de plantas como *Hypericum perforatum*, *Montanoa frutescens* y *Curcuma longa*, podrían ser una alternativa terapéutica para la depresión, debido a que sus principios activos tienen la capacidad de interactuar con neurotransmisores a nivel cerebral ^[4-6]. En el caso particular de *C. longa*, se carece de estudios que hayan analizado los efectos de su interacción farmacológica con ISRS, por lo que es

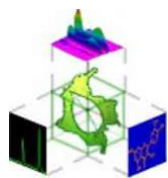


necesario identificar o refutar los posibles efectos adversos o benéficos de la interacción de estas sustancias. **Materiales y método:** Se incluyeron ratas macho Wistar distribuidas en los grupos: vehículo (dimetil sulfóxido al 5%), dosis subumbral de cúrcuma (1.25 mg/kg), dosis subumbral de fluoxetina (0.5 mg/kg), dosis efectiva de cúrcuma (2.5 mg/kg), dosis efectiva de fluoxetina (1 mg/kg), combinación de dosis subumbrales y la combinación de dosis efectivas de ambas sustancias. Los tratamientos fueron administrados durante 28 días consecutivos y el efecto fue evaluado en las pruebas de campo abierto y de nado. En el día 31 de tratamiento se evaluaron los marcadores bioquímicos de la función renal (glucosa, urea, creatinina, nitrógeno ureico) y hepática (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, γ -glutamyl-transferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, directa e indirecta, proteína total, albúmina). **Resultados:** Las dosis efectivas del suplemento alimenticio de cúrcuma y de fluoxetina administradas individualmente y la combinación de dosis subumbrales redujeron el tiempo total de inmovilidad y aumentaron la latencia a la primera inmovilidad. La combinación del suplemento alimenticio de cúrcuma y fluoxetina en dosis eficaces canceló dichos efectos. Ninguno de los tratamientos modificó la actividad locomotriz. Los marcadores bioquímicos de la función renal y hepática no fueron modificados significativamente por los tratamientos, sin embargo, en el parámetro de bilirrubina total todos los resultados estuvieron por debajo de los intervalos de referencia y respecto a la bilirrubina indirecta, la dosis efectiva de cúrcuma aumentó este parámetro.

Tabla 1. Efectos de los tratamiento en nado

Variable	Grupos						
	VEH	FS	CS	FE	CE	FS+CS	FE+CE
Latencia hasta la primera inmovilidad(es)	27 $\pm$ 3.3	32 $\pm$ 6.1	33 $\pm$ 3.2	79 $\pm$ 6.3	71 $\pm$ 3.9	46 $\pm$ 1.4*	34 $\pm$ 5.7
Tiempo total de inmovilidad (s)	69 $\pm$ 5.1	61 $\pm$ 7.2	64 $\pm$ 6.8	28 $\pm$ 3.2°	32 $\pm$ 2.6°	39 $\pm$ 3.1°	66 $\pm$ 4.4

Discusión: la dosis efectiva del suplemento alimenticio de cúrcuma ejerce efectos tipo antidepresivos similares a la fluoxetina, lo cual también se observó al combinar dosis subumbrales de ambas sustancias. Esto sugiere que los curcuminoides, incluida la curcumina, presentes en el suplemento de cúrcuma comparten un mecanismo de acción serotoninérgico similar a fluoxetina ^[7]. La combinación de dosis efectivas anuló estos efectos sin modificar la función renal y hepática, sugiriendo una interacción farmacológica entre los tratamientos, inhibiendo acciones farmacológicas a nivel de neurotransmisión, cambios en la absorción o biodisponibilidad ^[8]. Con estos resultados se propone a la cúrcuma como una posible alternativa natural para paliar los síntomas de depresión e implementarla como una opción farmacológica, debido a la larga latencia o a los efectos secundarios de los



antidepresivos. Además, la combinación de dosis subumbrales podría establecer un efecto terapéutico, reduciendo futuros costos de tratamientos para los pacientes.

Palabras clave:

Fluoxetina, cúrcuma, antidepresivos, suplemento alimenticio

ABSTRACT

Introduction: Depression is an important problem of public health, affecting around 300 million people around the world ^[1-2]. Pharmacological treatment is based on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI); however, they require a long latency to establish their therapeutic effects ^[3]. Additionally, literature suggests that standardized extracts of plants such as *Hypericum perforatum*, *Montanoa frutescens*, and *Curcuma longa*, could be a therapeutic alternative for depression because their active ingredients have the potential to interact with neurotransmitters at the brain level ^[4-6]. In the case of *C. longa*, the effects of its pharmacological interaction with SSRIs have been scarcely studied, so it is necessary to identify or refute the possible adverse or beneficial effects of the interaction of these substances. **Materials and method:** Male Wistar rats were distributed in the groups: vehicle (VEH) (5% dimethyl sulfoxide), subthreshold dose of curcuma (CS) (1.25 mg/kg), subthreshold doses of fluoxetine (FS) (0.5 mg/kg), effective dose of curcuma (CE) (2.5 mg/kg), effective dose of fluoxetine (FE) (1 mg/kg), combination of subthreshold doses (CS+FS) and the combination of effective doses (CE+FE) of both substances. Treatments were administered for 28 consecutive days, and the effect was evaluated in open-field test and swimming test. Biochemical markers of kidney (glucose, urea, creatinine, urea nitrogen) and liver (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ -glutamyl transferase, alkaline phosphatase, total, direct and indirect bilirubin, total protein and albumin) function were evaluated on day 31 of treatment.

Table 1. Effects of treatments on swimming

Variable	Groups						
	VEH	FS	CS	FE	CE	FS+CS	FE+CE
Latency to first immobility(ies)	27 $\pm$ 3.3	32 $\pm$ 6.1	33 $\pm$ 3.2	79 $\pm$ 6.3	71 $\pm$ 3.9	46 $\pm$ 1.4*	34 $\pm$ 5.7
Total immobility time (s)	69 $\pm$ 5.1	61 $\pm$ 7.2	64 $\pm$ 6.8	28 $\pm$ 3.2°	32 $\pm$ 2.6°	39 $\pm$ 3.1°	66 $\pm$ 4.4

Results: The effective doses of the curcuma food supplement and fluoxetine administrated separately, and the combination of the subthreshold doses reduced the total time of immobility and increased the latency to first



immobility. The combination of curcuma food supplement and fluoxetine in effective doses canceled these effects (table 1). None of the treatments changed locomotor activity levels. Biochemical markers of kidney and liver function were not significantly altered by the treatments; however, all total bilirubin results were below the reference intervals, and the effective dose of curcuma increased indirect bilirubin.

Discussion: The effective doses of the curcuma food supplement produce antidepressant-like effects like fluoxetine. This was also observed when combining subthreshold doses of both substances. This suggests that curcuminoids, including curcumin, contained in curcuma supplement shares a mechanism of action like the antidepressant fluoxetine at serotonergic level ^[7]. On the other hand, the combination of effective doses cancels these effects without modifying kidney and liver function, suggesting a pharmacological interaction between the treatments that inhibit the pharmacological actions at neurotransmission level, changes of absorption or a decrease of the bioavailability ^[8]. With these results, the curcuma food supplement is proposed as a possible natural alternative to treat depressive symptoms and implement it as a pharmacological option, due to the long latency or side effects of antidepressants. Furthermore, the combination of subthreshold doses could establish a therapeutic effect, reducing future treatment costs for patients.

Key words:

Fluoxetine, curcuma, antidepressants, food supplement

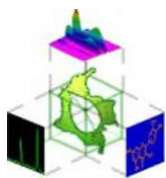
Agradecimientos / Acknowledgements

Proyecto SIREI Reg. DGI: 266502025170 otorgado al Dr. Juan Francisco Rodríguez Landa. Los autores agradecen al Sistema Nacional de Investigadores (SNII): Exp. 32753 (Juan Francisco Rodríguez-Landa) y 171055 (Jonathan Cueto-Escobedo) y a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por otorgar la beca 1000300 a Jennifer Trujillo-De Los Santos.

SIREI Project, DGI Reg.: 266502025170, awarded to Dr. Juan Francisco Rodríguez Landa. The authors would like to thank the National System of Researchers (SNII): Exp. 32753 (Juan Francisco Rodríguez-Landa) and 171055 (Jonathan Cueto-Escobedo), and the Secretariat of Science, Humanities, Technology and Innovation (SECIHTI) for awarding scholarship 1000300 to Jennifer Trujillo-De Los Santos.

Referencias / References

- [1] STRINGARIS, A. (2017). What is depression?. J. Child Psychol. Psychiatry., 58 (12): 1287-1289. [\[DOI\]](#)
- [2] COREA DEL CID, M.T. (2021). La depresión y su impacto en la salud pública. Rev. Méd. Hondur., 89 (Supl. 1): 46-52. [\[DOI\]](#)



REVISTA PRODUCTOS NATURALES

ISSN 1916-2413



Vol. 6 Núm. 1 (2025): I Congreso Colombiano de Productos Naturales

Disponible en línea en

<https://www.nozomiscience.org/index.php/rpn/issue/view/587>

doi: <https://doi.org/10.3407/rpn.v6i1po58>



-
- [3] GONZÁLEZ-PARRA, D. et al. (2007). Tratamiento farmacológico de la depresión. *Medicine.*, 9 (85): 5469-5477. [DOI]
- [4] RODRÍGUEZ-LANDA, J.F. et al. (2003). Chronic, but not acute, clomipramine or fluoxetine treatment reduces firing rate of mesoaccumbens neurons of the rat. *Neuropsychobiology.*, 48 (3):116-123. [DOI]
- [5] RODRÍGUEZ-LANDA, J.F., et al. (2018). The aqueous crude extracts of *Montanoa frutescens* and *Montanoa grandiflora* reduce immobility faster than fluoxetine through GABAA receptors in rats forced to swim. *J Evid Based Inte.*, 23: 1-12. [DOI]
- [6] DAI, W., et al. (2022). Natural products for the treatment of stress-induced depression: Pharmacology, mechanism, and traditional use. *J Ethnopharmacol.*, 285:114692. [DOI].
- [7] WANG, R. et al. (2008). The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 578:43-50. [DOI].
- [8] AL-JENOABI, F.L. et al. (2015). Effect of *Curcuma longa* on CYP2D6 and CYP3A4 mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human subjects. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.*, 40: 61-66. [DOI].