

La MACA (*Lepidium meyenii*) y su efecto anti-estrés en un modelo animal en ratones

Aída Tapia¹, Carlos López², Adolfo Marcelo³, Marco Canales³ y José L. Aguilar³.

I. RESUMEN

La Maca (*Lepidium meyenii*) es una planta peruana conocida desde la época precolombina por una serie de efectos nutricionales y medicinales. Uno de estos efectos reportados tradicionalmente son sus propiedades para reducir la tensión, el estrés y la depresión. Científicamente se han demostrado sus cualidades nutricionales, su efecto favorecedor de la fertilidad y sus propiedades energizantes. Igualmente, en su composición química se ha demostrado la presencia de varios compuestos capaces de tener efectos biológicos en los seres vivos, como glucosinolatos, esteroles, saponinas, entre otros. Su efecto mejorador del estrés y la tensión, sin embargo, no ha sido aún estudiada científicamente, lo cual fue motivo de este estudio.

Se usaron ratones raza Swiss, los cuales han sido alimentados desde el momento de su ablactancia con una dieta diferenciada dividida en tres grupos: A) Grupo control alimentado con una dieta balanceada comercial habitual; B) Grupo Maca Cruda: alimentados con una mezcla de la dieta balanceada comercial habitual igual que el grupo A, pero a la cual se le había reemplazado un 30 % por Maca Cruda; y, C) Grupo Maca Cocida: alimentados con la dieta balanceada a la cual se le reemplazó un 30 % con Maca Cocida.

Luego de 15 semanas de alimentación con esta dieta diferenciada los animales fueron individualmente sometidos a 4 sesiones de estimulación de estrés con descargas eléctricas no letales y se cuantificaron indicadores de neuroticismo como: características de los ojos, el pelaje, manifestaciones gastrointestinales y vesiculares, vasotensión periférica, movilidad del animal, excitación emocional y hábitos alimenticios.

Los resultados mostraron que los animales suplementados con Maca (sea esta cruda o cocida) tuvieron una mayor resistencia al desarrollo de signos de neuroticismo, lograron menores puntajes de neuroticismo y tuvieron desaparición de los signos de neuroticismo más rápidamente que los animales que no recibieron Maca, con una diferencia que en todos los casos fue estadísticamente significativa (Análisis de varianza de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$).

A nuestro conocimiento este es el primer estudio que demuestra científicamente las propiedades anti-estrés de la Maca. Se requieren mayores estudios para ratificar esta observación.

(PALABRAS CLAVE: Maca, *Lepidium meyenii*, Estrés, Anti-estrés, productos naturales, etnomedicina).

(Presented as an Abstract form at the International Conference on Ethnomedicine and Drug Discovery, Maryland, USA, 1999).

I. SUMMARY

The Maca (*Lepidium meyenii*) is a Peruvian plant well known since the pre-Inca time for a series of nutritional and medical effects. One of these effects reported traditionally is its property to reduce the tension, the stress and the depression. The nutritional qualities, the improvement effect of the fertility and the energizing property have been scientifically demonstrated. The presence of several chemical compounds (as glucosinolates, sterols, and saponins, among others) has been demonstrated, enabling Maca to explain their biological effects in the alive beings. Their improvement effect on the stress and the tension, however, it has not been even studied scientifically, that which was reason of this study.

We used Swiss mice, which have been fed constantly from the moment of their wean with a differentiated diet divided in three groups. A) Control group: fed with the habitual commercial balanced food (CBF). B) Raw Maca group: fed with a mixture of the CBF, but to which 30 % had been replaced by Raw Maca. C) Cooked Maca group: fed with the CBF but to which 30 % had been replaced by Cooked Maca.

After 15 weeks of feeding with this differentiated diet the animals were individually subjected to 4 sessions of stress stimulation inside the experimental space of Miller. In these sessions one not lethal electric discharge was provided. After electrical stimulation neuroticism indicators were quantified based on: characteristic of the eyes, the characteristic and position of hair, number of feces and urine, temperature of tail, mobility of the animal, emotional excitement and ingestion of food and water, to obtain a stress score.

The results showed that the animal supplemented with Maca (either raw or cooked) they had a bigger resistance to the development of neuroticism signs. In addition, they achieved lower stress scores and they had disappearance of the signs of neuroticism more quickly than the animals that did not receive Maca, with a difference that was statistically significant in all cases (ANOVA, Kruskal-Wallis Test, $p < 0,05$).

To our knowledge this is the first study that scientifically demonstrates the anti-stress property of Maca.

(Key words: Maca, *Lepidium meyenii*, Stress, Anti-stress, natural products, ethnomedicine).

¹ Psicóloga, Clínica Médica Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Departamento de Psicología. Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia

³ Laboratorio de Inmunología, Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

II. INTRODUCCIÓN

La Maca (*Lepidium meyenii*) es una planta peruana conocida desde la época precolombina por una serie de efectos nutricionales y medicinales (1,2). Uno de estos efectos tradicionalmente mencionados es su propiedad reguladora del sistema nervioso central al reducir la tensión, el estrés y la depresión (3).

Dentro de las propiedades que han sido demostradas están la energizante, evaluada en modelos animales (4). Otra propiedad tradicionalmente atribuida a la Maca es su efecto favorecedor de la fertilidad, la cual también ha sido corroborada por varios estudios controlados de investigación en animales de experimentación (5,6). Igualmente, se ha estudiado la composición química de la Maca y se ha demostrado la presencia de varios compuestos químicos capaces de tener efectos biológicos, como glucosinolatos, esteroles, flavonoides, saponinas, entre otros (7,8,9).

Estudios científicos también han demostrado las excelentes cualidades nutricionales de esta planta. Una serie de estudios realizados en nuestro país como en el extranjero, reportan la rica composición de proteínas entre 12 al 18 % (7,10), con proteínas de alta calidad biológica por contener todos los aminoácidos esenciales (11), vitaminas, minerales como zinc y magnesio, entre otros nutrientes (7).

El estrés, descrito desde inicios de este siglo por Selye en el mundo (12) y Pedro Weiss entre otros en el Perú (13), es considerado como el problema de salud de los tiempos modernos. Directamente el estrés ha demostrado tener un efecto negativo sobre la regulación neurovegetativa llevando al desarrollo de hipertensión arterial, e indirectamente influyendo sobre el desarrollo de patologías con alta morbi-mortalidad como accidentes cerebrovasculares o infartos cardíacos (14), además de ser considerado como un problema de salud mayor, ya que el costo para la salud pública es cada vez más alto.

Una de las razones para el incremento sostenido de la frecuencia de estrés en la población es la falta de atención a la prevención del desarrollo de este mal. Las personas habitualmente no son conscientes que no deben permanecer a merced de sus respuestas involuntarias.

Esto hace que a diario aumenten el número de consultas médicas por enfermedades relacionadas al estrés.

Una propiedad tradicionalmente mencionada de la Maca es su efecto mejorador del estrés y la tensión,

sin embargo este efecto no ha sido aún estudiado científicamente. A nuestro conocimiento, este es el primer trabajo científicamente diseñado para evaluar las propiedades anti-estrés de *Lepidium meyenii* (MACA) en animales de experimentación. Los resultados han mostrado un efecto favorable de este producto sobre el desarrollo de parámetros cuantificables de estrés.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

El mantenimiento de los animales se realizó en el bioriego del Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt". Las evaluaciones del neuroticismo en los ratones se efectuaron a cargo del Servicio de Psicología de la Clínica Médica Cayetano Heredia y del Departamento de Psicología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), en Lima, Perú.

A. De los animales experimentales y grupos:

Se utilizaron para este estudio ratones albinos raza Swiss provenientes del bioriego del Instituto de Investigaciones de la Altura de la UPCH. Los animales experimentales mantenían características adecuadas de mantenimiento de la línea murina. Luego del período de lactancia los ratones fueron separados de sus madres y asignados a uno de tres grupos:

Grupo A: CONTROL : Ratones alimentados con una dieta habitual a base de un alimento balanceado comercial (ABC), en este caso fue Purina®, un producto científicamente diseñado para proveer una adecuada nutrición a animales pequeños de experimentación.

Grupo B : MACA CRUDA : Ratones alimentados con un suplemento de Maca Cruda. Este grupo recibió una mezcla a base del ABC en el cual un 30 % fue reemplazado por Maca Cruda (o sea cada pellet estuvo compuesto de 70 % del ABC y 30 % Maca Cruda).

Grupo C: MACA COCIDA: Ratones alimentados con un suplemento de Maca Cocida. Este grupo recibió una mezcla a base del ABC en el cual un 30 % fue reemplazado por Maca Cocida (o sea cada pellet estuvo compuesto de 70 % del ABC y 30 % Maca Cocida).

Debido al sabor distinto que tiene la Maca del alimento control, para asegurar que los animales consuman el producto en evaluación, se mezcló el ABC en forma de polvo con el polvo de Maca en cualquiera de sus dos formas. Luego de combinar ambos productos en forma de polvo, se prepararon los pellets en la misma forma

La MACA (*Lepidium meyenii*) y su efecto anti-estrés

que tiene el ABC original. De esta forma se aseguró que el animal necesariamente consumiera la mezcla completa. Cada grupo estuvo constituido de 4 ratones, 2 machos y 2 hembras, mantenidos en jaulas independientes por grupo asignado y por sexos. Los animales recibieron el alimento y el agua *ad libitum*.

La Maca (*Lepidium meyenii*) utilizada fue Macandina®, Naturalfa®, Química Suiza S.A., cordialmente proporcionada para este estudio.

B. De las Pruebas de Estimulación Eléctrica

Luego de 15 semanas de alimentación con estas diferentes dietas los animales fueron llevados al Laboratorio. Allí los animales luego de un período de adaptación de 12 horas fueron colocados individualmente en el “espacio experimental de Miller”. Estos espacios son de 60 cm x 30 cm x 20 cm, cuya base está conformada por una rejilla metálica y en un extremo tiene una puerta de entrada del animal, un espacio en blanco y una rueda de acción.

Se realizaron 6 sesiones para cada animal separadas por 12 horas cada una. Cada sesión fue de 10 minutos de duración. La sesión inicial fue de adaptación del animal para el reconocimiento de la jaula sin que reciban ninguna descarga eléctrica. De la primera a la cuarta sesiones, en forma sorpresiva y sin periodicidad (en cualquier momento durante la sesión), el animal recibió una descarga eléctrica de 40 voltios, 0,5 amperios, y de 5 segundos de duración. Durante la sesión de trabajo un observador registró las conductas del sujeto, según la escala de neurosis.

En las sesiones 5 y 6 se colocó al animal en el espacio experimental de Miller, pero el animal no recibió descarga eléctrica alguna, pero se continuó registrando las conductas de neuroticismo del sujeto. Estas sesiones fueron para evaluar la velocidad de retorno del animal a su condición normal o sea a la pérdida de los signos de neuroticismo.

C. De la Escala de Neuroticismo a Evaluar

Inmediatamente después de la descarga eléctrica el animal fue observado cuidadosamente. En las sesiones sin descarga eléctrica, se observaron las características durante el período de permanencia en el espacio experimental de Miller.

Para evaluar los signos exteriores de neuroticismo se utilizó la escala de neuroticismo desarrollada por López (15), la cual se caracteriza por ser una evaluación de tipo cuantitativa. En resumen los parámetros a evaluar y sus puntajes asignados fueron los siguientes:

ITEM	PUNTAJE
A. OJOS:	
Normales	0
Saltones	1
Párpados y Ojos Saltones	2
B. PELAJE:	
Normales	0
Erizados	1
Frisados y Sectorados	2
Frisados y Divididos	3
C. GASTROINTESTINALES Y VESICALES:	
No deposiciones y/u orina	0
01 defecación y/u orina	1
Deposiciones acuosas	1
≥2 deposiciones y/u orina	2
D. VASOTENSIÓN PERIFÉRICA (Cola):	
Cola tibia	0
Diferente color de cola	1
Cola Fría o Caliente	1
E. MOVILIDAD DEL ANIMAL:	
Desplazamiento normal	0
Se duerme	1
Quieto despierto	1
Hipermovilidad	1
F. EXCITACIÓN EMOCIONAL:	
Chillido sin choque	1
Jadeo	1
Eruptos	1
Vómito	1
Autoagresión	1

Las sesiones con estimulación eléctrica nos sirvieron para evaluar la adquisición de respuestas neuróticas y el puntaje máximo de estrés al cual llega cada animal en cada grupo en cada sesión

·

Las sesiones sin estimulación eléctrica nos sirvieron para evaluar la velocidad de normalización o de desaparición de las características de neuroticismo en cada animal.

D. Del Análisis Estadístico de los Datos

Se hicieron evaluaciones comparativas entre el puntaje de estrés desarrollado por los animales de cada grupo en las diferentes sesiones con o sin estimulación eléctrica.

Se utilizó un paquete estadístico, el SPSS para este análisis. El estadístico utilizado fue el análisis de varianza de Kruskal-Wallis para comparación de muestras independientes. El nivel de significancia utilizado fue de 0,05.

IV. RESULTADOS

RESPUESTA GENERAL

Los animales en los tres grupos toleraron adecuadamente las dietas experimentales. Las curvas de crecimiento tanto del grupo que recibió el ABC (grupo control), como de los grupos alimentados con el suplemento sea de Maca Cruda como Cocida mostraron curvas de crecimiento adecuadas durante todos los tiempos de la evaluación que duró por 100 días (16), en otras palabras ningún animal en cualquiera de los grupos mostró evidencias de desnutrición ni de sobrepeso.

Todos los animales toleraron los experimentos en todas sus fases. No se observó mortalidad ni cambios en el comportamiento en el período de observación posterior a su permanencia en el espacio experimental de Miller.

RESPUESTA AL ESTRÉS

En cuanto al puntaje de estrés se observó que los animales alimentados con Maca, sea esta Cruda o Cocida tuvieron un puntaje de estrés significativamente menor que el grupo control que recibió el alimento balanceado comercial, durante todos los puntos de observación ($p<0,05$, Análisis de varianza, de Kruskal-Wallis). Ver tabla 1.

Tabla 1. El efecto anti-estrés de la Maca Cruda y Cocida en ratones.

SESION	MACA CRUDA (media ± ES)	Rango de Medias	MACA COCIDA (media ± ES)	Rango de Medias	ABC (media ± ES)	Rango de Medias
0	0	0	0	0	0	0
1-E	20.75 ± 4,99 (*)	5,13	19.5 ± 4,04	4,25	28.25 ± 3,59 (**)	10,13
2-E	20.25 ± 5,56	4,75	21.5 ± 2,08	4,25	37.5 ± 5,32 (**)	10,50
3-E	17 ± 5,29	3,88	21.75 ± 7,41	5,13	37.5 ± 4,8 (**)	10,50
4-E	19 ± 4,76	4,63	19.5 ± 4,04	4,38	32 ± 6,88 (**)	10,50
5	13 ± 3,56	4,25	14.25 ± 3,69	4,75	32.75 ± 4,03 (**)	10,50
6	0.75 ± .96	4,38	1.25 ± 1,89	4,63	11.75 ± 1,71 (**)	10,50

(*) Los puntajes representan la media (\pm Error estándar) de la sumatoria de las características autonómicas de neuroticismo

(**) Representan diferencias estadísticamente significativas comparadas al grupo control, $p < 0,05$

E = Representa sesión con estimulación eléctrica

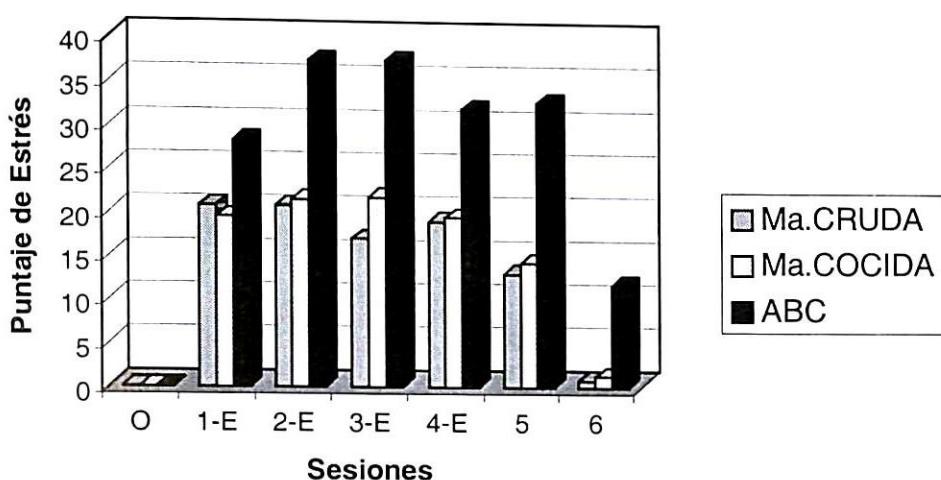
ES = Error estándar

ABC = Alimento Balanceado Comercial

Luego de las cuatro sesiones de estimulación eléctrica igualmente se observó que en las sesiones sin estimulación los animales suplementados con Maca sea Cruda o Cocida tuvieron una recuperación de los puntajes de estrés mucho más rápida que el grupo control,

trol, teniendo en la sexta sesión ambos grupos Maca un puntaje cercano a cero (puntaje de estrés grupo Maca Cruda [0,75], Maca Cocida [1,25], mientras el grupo control aún mantenía un puntaje de estrés significativamente más alto [11,75], $p < 0,05$), como puede observarse en el gráfico 1.

Gráfico 1. El efecto anti-estrés de la Maca Cruda y Cocida vs Control en ratones.



El puntaje de estrés representa la media de la sumatoria de las características autonómicas de neuroticismo.

E = Representa sesiones con estimulación eléctrica

ABC = Alimento Balanceado Comercial

En la comparación entre el grupo Maca Cruda y Maca Cocida, a pesar que en la mayoría de las sesiones se apreciaba un menor puntaje de estrés para el grupo Maca Cruda, sin embargo estas diferencias no lograron significancia estadística.

V. DISCUSIÓN

En el caso de los seres humanos, nuestras experiencias estresantes provienen de nuestro entorno, el cual nos presenta constantemente demandas de adaptación a diferentes factores externos o de relación interpersonales. En lo fisiológico necesariamente pasamos por etapas de desarrollo, algunas de las cuales son más difíciles como la adolescencia, el envejecimiento o situaciones eventuales como las enfermedades, los accidentes, etc., lo cual puede eventualmente generar estrés mayor de lo fisiológico en algunos individuos (17).

No se puede escapar a todas las situaciones estresantes que hay en nuestras vidas ni evitar completamente nuestra respuesta innata a las amenazas, pero si podemos aprender a contrarrestar nuestras respuestas habituales al estrés, aprendiendo a relajarnos y/o con la ingesta de productos sean estos farmacéuticos o naturales que faciliten estos mecanismos protectivos (18).

Estas experiencias estresantes pueden intentar repetirse en animales de experimentación. Si bien en los tiempos

de Pavlov se consideraba una aberración científica extrapolar las experiencias que se realizan con animales a la psicología o la psicopatología humana, los datos coincidentes de tipo biológico y conductual que se hallan en estos experimentos sirven de base para un trabajo de mayor envergadura que sirviera para mejorar los estados de ansiedad o depresión en humanos.

Existen algunos productos farmacéuticos dirigidos a controlar este desorden, sin embargo, se han asociado con el desarrollo de efectos colaterales frecuentes (19), lo cual genera la necesidad de la búsqueda de nuevas posibilidades terapéuticas, dentro de las cuales están los productos naturales milenariamente usados para este fin.

En las últimas décadas está ocurriendo una tendencia mundial hacia la revalorización de productos naturales utilizados medicinalmente desde tiempos inmemoriales por poblaciones aborígenes para el cuidado de su salud (20). Sin embargo, paralelamente a esta tendencia mundial se cultiva la experimentación científica desarrollada desde hace algunas centurias en las culturas modernas occidentales. Y es una exigencia actual el hecho que propiedades tradicionalmente atribuidas a productos naturales tengan que demostrar científicamente la validez de sus atributos. Pero diversos productos naturales que han sido utilizados por milenios por las poblaciones pueden realmente tener las propiedades atribuidas, a

pesar de que éstas no hayan sido aún demostradas por los métodos científicos occidentales (21). Por eso se hace importante estudiar las propiedades tradicionalmente atribuidas a un producto en modelos científicamente diseñados.

Existen ya algunas publicaciones demostrando la eficacia de ciertos productos naturales sobre el estrés y sus complicaciones.

Alvarez Avalos en 1988 realizó un estudio sobre el efecto del *Aloe barbadensis* administrado en diferentes formas sobre la prevención de la producción de lesiones gástricas inducidas por estrés experimental en ratas, demostrando que la administración del jugo de hojas frescas y de su extracto por vía oral disminuyó significativamente el número de lesiones (22).

El mismo autor en 1994 determinó la acción protectora de un grupo de plantas medicinales en las lesiones gástricas inducidas por estrés por inmovilización y por frío en ratas. Se evaluaron las especies *Piper aduncum*, *Cymbogon titratus*, *Ocimum sanctum*, *Plantago major*, *Justicia pectoralis*, *Cajanus indicus*, *Pseudelephantopus spicatus*, *Ipomea tuba* y *Lawsonia inermis*). Las únicas que demostraron este efecto protector fueron *Piper aduncum* y *Pseudelephantopus spicatus* que mostraron disminuir significativamente el número y severidad de las lesiones gástricas (23).

Al momento actual uno de los productos quizá mejor estudiados con efecto sobre el sistema nervioso central es la planta de Saint John (*Hypericum perforatum*), la cual ha ganado bastante popularidad en varios países como agente antidepresivo (24). Un meta-análisis realizado para 23 estudios clínicos realizados para este producto natural ha arrojado un efecto benéfico en un total de 1757 pacientes con depresión (25), habiendo mostrado resultados que no diferían significativamente del logrado por antidepresivos tricíclicos (26). El efecto molecular mejor demostrado para St. John's wort ha sido la capacidad inhibitoria sobre los receptores GABA_A y GABA_B (27). Sin embargo se investigan otros efectos moleculares en el sistema nervioso central (28).

Nuestra investigación demuestra, en un ensayo científico controlado, el efecto mejorador del estrés atribuido por milenarios a la MACA.

El hecho que tanto con el producto crudo como cocido se observe una mejoría sin diferencias significativas cuantitativas, hace sospechar que el o los componente(s) causante(s) de este efecto no son deteriorados por el proceso de cocimiento, lo que explicaría el hecho que se hayan observado estos efectos tradicionalmente, dado que la población usualmente consume la Maca en forma de alimento cocinado.

Debido al tamaño muestral reducido de esta evaluación se hace necesario continuar las investigaciones en este tipo de efecto terapéutico de la MACA, realizar estudios en humanos, así como continuar profundizando el conocimiento sobre los mecanismos de acción de estos productos.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Matos R: La Maca: Una Planta Peruana en Extinción. Cielo Abierto 1994:3-9.
2. Antúnez de Mayolo S: La Nutrición en el Antiguo Perú. Banco Central de Reserva del Perú. Fondo Editorial, Lima, Perú. 1986.
3. Solís R. Producción de Maca en la Meseta de Bombón. Cerro de Pasco. Perú. 168 pags.
4. Salas A, Uriarte O : Investigación de los Efectos de la Maca (*Lepidium meyenii*) en la Nutrición y la Actividad Vigorizante en ratones. Libro de Resúmenes del VI Congreso Peruano de Nutrición. 13 al 17 Octubre 1997.
5. Condor D: La influencia de la Maca en el Incremento de peso, en la reproducción y descendencia de borregas en la cooperativa comunal San Ignacio de Junín. Tesis Ing. zootecnista. Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión. Cerro de Pasco, Perú. 1990.
6. Alvarez C. Influencia de diferentes niveles de Maca en los parámetros reproductivos de cuyes. Tesis de Ingeniero Zootecnista. Universidad Daniel Alcides Carrión. Cerro de Pasco. Perú. 1994.
7. Dini A, Magliuolo G, Rastrelli L, Saturnino P, Schettino O: Chemical composition of *Lepidium meyenii*. Food Chemistry 1994;49:347-349.
8. Quintanilla R, Plaza A, Lock O. Análisis cuantitativo de glucosinolatos en Maca (*lepidium mayenii* Walp) y sus formulaciones farmacéuticas por HPLC. Libro de Resúmenes del 24º congreso Latinoamericano de Química. Lima, Perú 2000: PN - 064.
9. Apumayta UP, Lock O: La Maca, Importante Especie Vegetal Peruana Merece un Mayor Estudio. Revista de Química (PUCP) 1993;VII:211-217.
10. Baquerizo G: Estudio Químico Bromatológico del *Lepidium meyenii* Walp y del Aiphanes detoidea Burret. Tesis de Bachiller en Medicina Humana. UNMSM. Lima, Perú. 1968.
11. Instituto Italo-Latinoamericano: La Maca "Il ginseng delle Ande" e altre radici e tuberi andini. Serie Scienza 10. Roma, Italia. 1998.

12. Selye, Hans. The physiology and pathology of exposure to stress. Acta Inc. Medical Publishers, Montreal, Canadá. 1950.
13. Weiss, P: La Biología de la Altura y Teoría del Stress. Revista médica del Hospital Obrero 1957;6:3-20.
14. Nakagawa Y, Takabayashi H, Takahasi S, Tatara K. The relationship between stress and health indicators in an urban population-from a study of subjects selected by sex and age groups who underwent health check-ups in S city in Osaka Prefecture. Nippon Eiseigaku Zasshi 1998;53:407-19.
15. López C. La secuencia de presentación de estímulos y de los programas de reforzamiento en la instauración de neurosis experimentales. Tesis Bachiller. Mención en Psicología. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 1980 :148 pag.
16. Marco Canales, José Aguilar, Ana Prada, Adolfo Marcelo, Cecilia Huamán, Luz Carbajal. Evaluación Nutricional de *Lepidium meyenii* (MACA) en ratones albinos y su descendencia. Archivos Latinoamericanos de Nutrición 2000;50(2):126-133.
17. Bertlett CJ, Coles EC. Phychological health and well-being: why and how should public health specialists measure it?Part 2:Stress, subjective well-being and overalll conclusions. J Public Health Med 1998;20:288-294.
18. Davis M, Mckay M. Técnicas de autocontrol emocional. Ed. Marines Roca S.A., Barcelona, España, 1986.
19. Lau CE, Heatherington AC. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of stimulatory and sedative effects of alprazolam: timing performance deficits. J Pharmacol Exp Ther 1997;283:1119-29.
20. Farnsworth NR. Ethnopharmacology and future drug development. The North American experience. J Ethnopharm 1993;38:145-152.
21. Johns T. The Añu and the Maca. J Ethnobiology 1981;1:208-12.
22. Álvarez Avalos. Efectos de la administración del *Aloe barbadensis* en el desarrollo de la úlcera gástrica experimental en ratas. Rev Cuba Farmacol 1988;22:91-7.
23. Álvarez Avalos. Valoración de la actividad antiulcerosa de varias plantas medicinales. Rev Cuba Farmacol 1994;28:138-41.
24. Fugh-Berman A, Cott JM. Dietary supplements and Natural Products as Psychotherapeutic Agents. Psychosomatic Med 1999;61:712-728.
25. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St. John's wort for depression - an overview and meta-analysis of ramdomized clinical trials. BJM 1996;313:253-8.
26. Wheatley D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in midly to moderately depressed outpatients - a controlled 6-week clinical trial. Pharmacopsychiatry 1977;30(suppl 2):77-80.
27. Cott JM. In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. Pharmacopsychiatry 1 997;30(suppl 2): 108-12
28. Müller WE, Rolli M, Schäffer C, Hafner U. Effects of *Hypericum* extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. Pharmacopsychiatry 1 997;30(suppl 2):102-7.