

Centro de *Investigación sobre* **FITOTERAPIA**



COORDINADORES DEL LIBRO:

Prof. Concha Navarro

Presidenta de INFITO

Catedrática de Farmacología de la
Universidad de Granada

Prof. Teresa Ortega

Vicepresidenta de INFITO

Profesora de Farmacología de la
Universidad Complutense de Madrid

Dr. Diego García-Borreguero

Director del Instituto de
Investigaciones del Sueño

OTROS AUTORES:

Prof. M.^a Emilia Carretero

Profesora de Farmacología de la
Universidad Complutense de Madrid

Prof. M.^a Pilar Gómez-Serranillos

Profesora de Farmacología de la
Universidad Complutense de Madrid

Prof. M.^a Esperanza Crespo

Profesora de Farmacología de la
Universidad de Granada

Yolanda de la Llave

Psicóloga del Instituto de
Investigaciones del Sueño

Prof. M.^a Pilar Montilla

Profesora de Farmacología de la
Universidad de Granada

Con la colaboración de:



Plantas medicinales

para

el insomnio

Centro de Investigación sobre Fitoterapia

Plantas medicinales para el insomnio



Centro de *Investigación sobre* **FITOTERAPIA**



El Centro de Investigación sobre Fitoterapia (INFITO) es un organismo sin ánimo de lucro dedicado al estudio y divulgación de la fitoterapia, y del que forman parte especialistas reconocidos de la farmacia y la medicina de toda España. Profesionales que, desde sus centros de investigación y docencia, trabajan para que la fitoterapia sea reconocida como una opción terapéutica válida y con todas las garantías científicas. Para ello el INFITO desarrolla una labor de apoyo a la oficina de farmacia, el único establecimiento en el que existen controles de calidad sobre las plantas medicinales y en el que se garantiza que el profesional al frente del mismo es una persona formada en fitoterapia.

Con ese objetivo, el INFITO organiza campañas de concienciación destinadas a los consumidores, charlas, materiales educativos y un servicio de asesoramiento al farmacéutico, a través de su página web www.infito.com y de su teléfono de información núm. 902 141 161.

UCM EDITORIAL COMPLUTENSE

PLANTAS MEDICINALES PARA EL INSOMNIO



UCM EDITORIAL COMPLUTENSE

Queda rigurosamente prohibida sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo público.

Editorial Complutense, S. A.
Donoso Cortés, 63 - 4.ª planta. 28015 Madrid
Tels.: 91 394 64 60/61. Fax: 91 394 64 58
ecsa@rect.ucm.es
www.editorialcomplutense.com

Primera edición: Septiembre de 2008

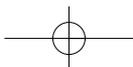
ISBN: 978-84-7491-930-1
Depósito legal: M-36880-2008

Maquetación: José Antonio Sáez Durán
Impresión: IM-TRO

Impreso en España - *Printed in Spain*

SUMARIO

PRESENTACIÓN	5
INTRODUCCIÓN	
EL SUEÑO: FACTOR CLAVE EN NUESTRA SALUD	7
AMAPOLA DE CALIFORNIA	19
PASIFLORA	27
VALERIANA	37
OTRAS PLANTAS PARA EL INSOMNIO	
AMAPOLA	53
ESPINO BLANCO	57
LAVANDA	69
LÚPULO	81
MELISA	93
TILO	107



PRESENTACIÓN

Todos nosotros, en algún momento de nuestras vidas, hemos sufrido algún episodio de insomnio, que en algunas personas se cronifica y llega a convertirse en un verdadero trastorno que afecta a la salud física y mental. Los desórdenes del sueño, consistentes en la mala cantidad y calidad del descanso nocturno, afectan a un considerable porcentaje de la sociedad española (20%), siendo el colectivo más afectado el de las mujeres con edades comprendidas entre 40 y 50 años, si bien esto no implica que otros segmentos de edades no presenten cuadros de insomnio.

Entre los factores desencadenantes de las alteraciones del sueño tanto episódico como crónico ocupan un lugar destacado las situaciones de ansiedad y estrés, junto con las crisis sentimentales, la pérdida de un ser querido o las dificultades de tipo laboral o económico, así como la propia personalidad del individuo. La importancia de este problema radica en las repercusiones que generan tanto a nivel personal como social; esto es debido a que el descanso nocturno inadecuado o insuficiente se encuentra directamente relacionado con un descenso en la calidad de vida de las personas que lo padecen, con deterioro del estado de alerta, de la memoria y del estado de ánimo, y la consiguiente repercusión en la actividad diaria del paciente. Si bien es cierto que la adopción de unas sencillas medidas higiénico-dietéticas puede mejorar el tiempo y la calidad del descanso nocturno, en otros muchos casos se hace necesaria una intervención farmacológica, mediante la administración de fármacos que o bien corrijan factores tales como el estado de ansiedad o estrés o bien se comporten como inductores del sueño.

En este sentido, además de los fármacos de síntesis con actividad ansiolítica y/ o inductora del sueño, acompañados con frecuencia de efectos no deseados, se dispone en el mercado terapéutico de preparados elaborados con plantas medicinales útiles en el tratamiento de los desórdenes del sueño y prácticamente desprovistos de efectos secundarios. Es por ello por lo que INFITO (Centro de Investigación sobre Fitoterapia), tal y como viene haciendo con distintos temas de interés en el campo de la salud, ha elaborado la presente publicación en cumplimiento de uno de sus principales objetivos: el apoyo a los profesionales sanitarios, farmacéuticos y médicos, en sus funciones de dispensadores y prescriptores de

medicamentos, respectivamente. Con esta publicación se busca poner a disposición de estos profesionales una actualización de los distintos aspectos implicados en los desórdenes del sueño, junto a las posibilidades de tratamiento fitoterápico de los mismos. Para ello se han dividido los contenidos en dos apartados perfectamente diferenciados.

En el primero de ellos se describen de forma detallada los principales aspectos relativos a las alteraciones del sueño (concepto, tipos, consecuencias, incidencia, etc.). En el siguiente apartado se procede, en primer lugar a la presentación detallada de tres de las plantas medicinales de mayor interés en el tratamiento de los desordenes del sueño (pasiflora, amapola de California y valeriana), con especial hincapié en lo relativo a sus acciones, mecanismos a través de los cuales tienen lugar las mismas, datos clínicos que sustentan su eficacia como inductores del sueño y/o ansiolíticos, interacciones y contraindicaciones, junto con los correspondientes consejos de utilización. Para finalizar, y dentro también de este segundo apartado, se ha incluido el estudio pormenorizado de otras plantas medicinales de indudable interés en el tratamiento del problema que nos ocupa, como es el caso de melisa, lavanda, espinillo, amapola, tilo y lúpulo.

Esperamos que este quinto título dentro de las publicaciones de INFITO sirva de ayuda en su labor diaria al colectivo de profesionales de la salud a los que va destinado.



Dra. M.ª Concepción Navarro Moll
Presidenta de INFITO

INTRODUCCIÓN EL SUEÑO: FACTOR CLAVE EN NUESTRA SALUD

Se estima que el insomnio afecta a aproximadamente un tercio de los españoles en algún momento de su vida, y llega a convertirse en un problema serio y crónico en el 10-12%. Su incidencia aumenta con la edad, alcanzando en los mayores de 65 años una frecuencia de hasta el 20%. El insomnio es un riesgo para la salud, aumentando el doble la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales o hipertensión. Tiene, por otro lado, consecuencias sociales importantes, aumentando tanto el riesgo de absentismo laboral como los accidentes laborales.

Se estima que el 90% de las personas que padecen de problemas del sueño no reciben tratamiento adecuado, ignorando cómo tratarlo. También supone un factor de coste para el sistema sanitario: entre 2 y 5 de cada 100 consultas que se realizan en Atención Primaria están directamente relacionadas con el sueño. Por otro lado, en el 26%, aunque el motivo de consulta fue otro, acaba hablándose de problemas relacionados con el sueño.

No tratar el insomnio tiene un coste, ya que de no hacerse en sus inicios se produce una cronificación en la mitad de los casos.

¿QUÉ ES EL SUEÑO?

Los seres humanos dedicamos a dormir entre un tercio y un cuarto de nuestra vida. El sueño es una parte integral de la vida cotidiana; una necesidad biológica que permite reestablecer las funciones físicas y psicológicas esenciales para un pleno rendimiento diario. El sueño ha sido y sigue siendo uno de los enigmas de la investigación científica, y aún así a día de hoy tenemos grandes dudas sobre él. De ser considerado un fenómeno pasivo en el que parecía no ocurrir aparentemente nada, se ha pasado a considerar, a partir de la aparición de técnicas de medición de la actividad eléctrica cerebral, un estado de conciencia dinámico en que podemos llegar a tener una actividad cerebral tan activa como en la vigilia, y en el que ocurren grandes modificaciones del funcionamiento del organismo, cambios en la presión arterial, la frecuencia cardiaca y respiratoria, la temperatura corporal, la secreción hormonal, entre otros.

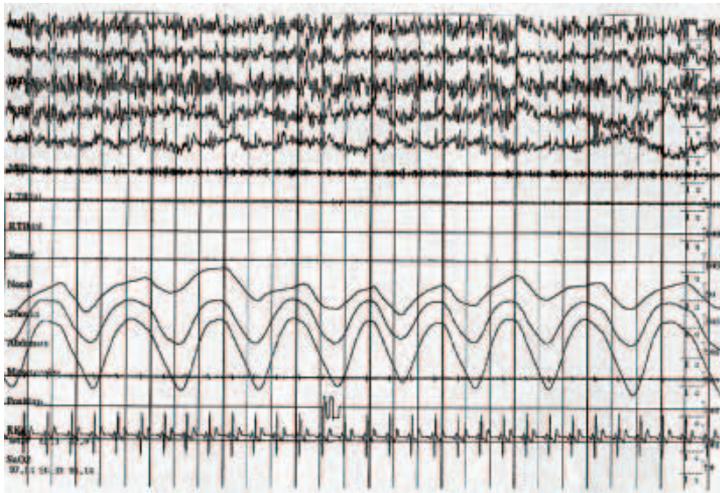
FASES DEL SUEÑO

Cada noche, mientras dormimos, pasamos por diferentes estadios de sueño que se suceden con un patrón repetido de cuatro a seis ciclos a lo largo de toda la noche. Todos estos estadios se incluyen en dos grandes tipos de sueño que diferencian entre sí por el grado de actividad muscular, cerebral y movimientos oculares:

Sueño No-REM

Consta de cuatro fases, en las que se va profundizando progresivamente en el sueño (llamadas sucesivamente: fases I, II, III y IV). La actividad cerebral, registrada mediante medición de las ondas cerebrales (electroencefalograma o EEG), muestra ondas cerebrales de alta frecuencia y baja amplitud (vigilia), que se van progresivamente transformando en ondas cada vez de menor frecuencia y mayor amplitud. El tono muscular va disminuyendo, dejando nuestro cuerpo cada vez más relajado e inmóvil, al igual que el ritmo respiratorio y cardiaco. Por su parte, los lentos movimientos oculares del inicio del sueño desaparecen por completo. La progresión de la fase I a la IV dura aproximadamente 90 minutos y comporta una profundización en el sueño con creciente aislamiento sensorial del entorno.

- Fase I.



INTRODUCCIÓN. EL SUEÑO: FACTOR CLAVE EN NUESTRA SALUD

- Fase II. Tras el estadio 1, durante los siguientes 10 a 25 minutos se produce el llamado estadio 2. En esta fase, a diferencia de la 1, la capacidad restauradora del sueño es intermedia.



- Fase III y IV (**Sueño de ondas lentas o sueño profundo**). Se inicia a los 30 o 40 minutos de haber comenzado a dormir. Las ondas cerebrales se hacen cada vez más lentas y aumentan de amplitud. Se trata del también llamado sueño profundo.



Los cambios orgánicos que se producen durante el sueño de ondas lentas han llevado a los científicos a apuntar su relación con la recuperación física del organismo (regeneración y recuperación de energía), sugiriendo que la desaparición del sueño profundo puede desencadenar cuadros médicos importantes, tales como problemas de crecimiento, déficit hormonales, etc.

Sueño REM (MOR: Movimientos Oculares Rápidos):

El sueño denominado REM, "Rapid Eye Movement", aparece por primera vez a los 90 minutos de quedarnos dormidos. En comparación con el sueño No-REM, la actividad cerebral es rápida y de baja amplitud, pareciéndose más a la que presentamos en vigilia. Sin embargo, hay una diferencia importante entre el sueño REM y la vigilia: la actividad no es provocada por estímulos externos percibidos a través de los sentidos, sino por los ensueños que tienen lugar en esta fase.

Sueño REM

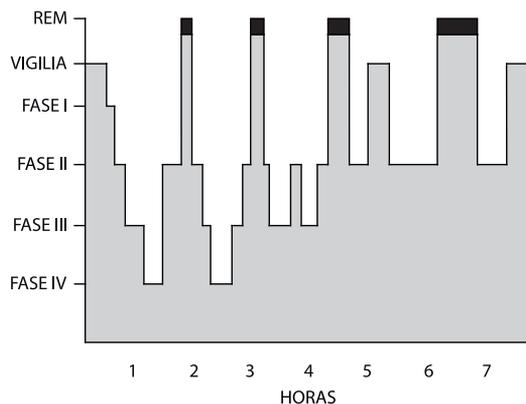


Una de las características del sueño REM es la pérdida de tono muscular, protegiéndonos así de lesionarnos o tener accidentes derivados de mover nuestro cuerpo en respuesta a lo ocurrido en nuestros sueños. Como su mismo nombre indica, otra característica de esta fase es el movimiento rápido de los ojos.

INTRODUCCIÓN. EL SUEÑO: FACTOR CLAVE EN NUESTRA SALUD

A lo largo de la noche este tipo de sueño se va alternando con las cuatro distintas fases del sueño no REM, aunque la mayor parte del sueño REM se produce a lo largo de la segunda mitad de la noche. Por este motivo, cuánto más tarde nos levantamos, más probabilidades tenemos de recordar los sueños, puesto que es más probable que nos despertemos directamente a partir de sueño REM, recordando más recientemente el contenido de los sueños. Los cambios que se producen durante las fases de sueño REM han llevado el pensamiento científico a apuntar la relación que el sueño REM puede tener con la consolidación y recuerdo de lo que aprendemos durante el día. La cantidad de sueño REM que el ser humano tiene a lo largo de su ciclo vital varía, siendo los bebés y niños los que más tiempo tienen de este tipo de sueño, seguido de los adultos y los ancianos. Hecho que parece confirmar la hipótesis, ya que el sueño REM tiene un papel en las funciones de reorganización neuronal y de aprendizaje.

Hipnograma: alternancia de fases del sueño a lo largo de una noche

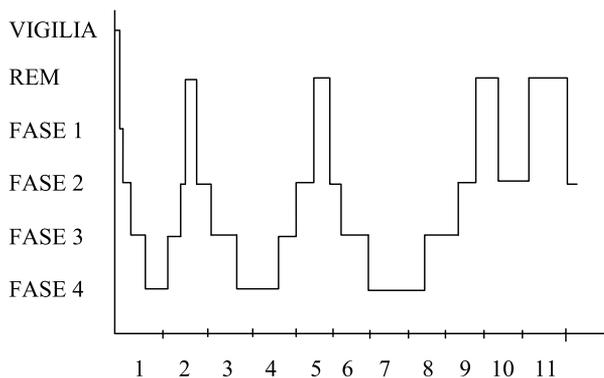


LA EDAD EN EL SUEÑO

En los primeros años de la vida la mayoría de los niños se duermen rápida y profundamente. En el inicio de la vida, el sueño está repartido a lo largo del día en varios ciclos de corta duración, y la fase REM ocupa la mayor parte de la noche, ya que es esencial para el crecimiento y desarrollo cognitivo del niño.

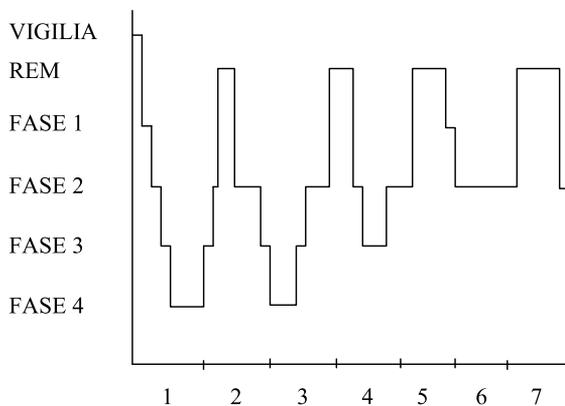
Pronto la vigilia y el sueño se van delimitando en dos fases claramente diferenciadas a lo largo de las 24 horas del día, aunque los niños necesitan dormir más horas por la noche y al menos en la primera infancia dormir una siesta a lo largo del día.

NIÑO



A lo largo de la vida adulta se van limitando las horas de sueño y se reduce significativamente la fase REM, a expensas de un aumento de las ondas lentas o sueño profundo.

ADULTO



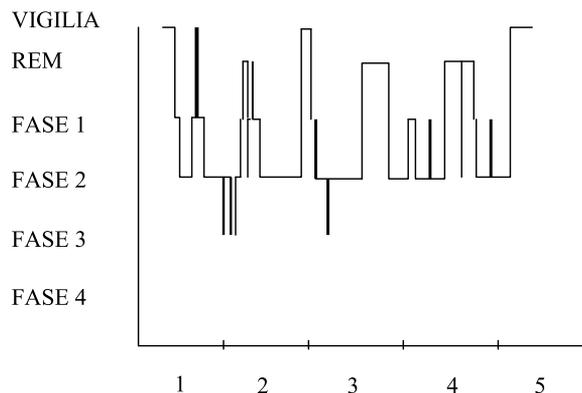
A medida que envejecemos podemos tener más dificultades para conciliar el sueño y para conseguir un sueño reparador, continuo y pro-

INTRODUCCIÓN. EL SUEÑO: FACTOR CLAVE EN NUESTRA SALUD

fundo, ya que los despertares nocturnos se vuelven más frecuentes y de mayor duración. Durante el día aumenta la somnolencia diurna, teniendo como resultado pequeñas siestas involuntarias en situaciones de reposo que contribuyen a aumentar el problema de sueño nocturno.

Una creencia popularmente extendida es que los ancianos tienen menor necesidad de sueño que adultos y niños, lo cual no es del todo cierto. Lo que ocurre realmente es que disminuye nuestra capacidad para mantenernos dormidos, al igual que nuestra capacidad para mantenernos despiertos. Es decir, los mecanismos que regulan la vigilia y el sueño pierden parte de su eficacia.

Por otro lado, en la tercera edad, las oportunidades de quedarse dormido durante el día aumentan como resultado de la disminución de actividad física y el incremento de las actividades sedentarias, contribuyendo a una mayor alteración de los patrones sueño-vigilia. Aunque las personas mayores pasan la misma cantidad de tiempo en fase REM (fase en la que soñamos) que los jóvenes, se produce a expensas de una disminución del sueño profundo (de ondas lentas), dando como resultado despertares más frecuentes y prolongados. Con la edad, se produce asimismo un aumento de enfermedades y de los problemas físicos, que requieren tratamientos farmacológicos, que pueden interferir con el sueño agravando las dificultades para dormir. Las enfermedades crónicas de frecuente aparición en la tercera edad son en sí mismas uno de los más importantes factores que pueden alterar el sueño (enfermedades dolorosas: artritis, etc.; enfermedades respiratorias: asma, apnea, etc.).

ANCIANO

No podemos dejar de matizar, tras hablar de los patrones generales de la evolución del sueño a lo largo del ciclo vital, que las circunstancias y condiciones personales son determinantes. De modo que podemos, y no es infrecuente, encontrar personas de la tercera edad sin problemas de sueño. Para prevenir estos problemas es muy importante tener una vida activa evitando el sedentarismo y sueño diurno, dejando exclusivamente la noche como periodo de sueño y descanso. De este modo facilitamos un ciclo sueño-vigilia más claro y diferenciado.

IMPORTANCIA DEL SUEÑO

De modo resumido podríamos decir que dormimos para poder estar despiertos por el día y que, precisamente porque estamos despiertos y activos durante el día, necesitamos dormir. El sueño es una necesidad básica del organismo y su satisfacción nos permite la supervivencia. Todo lo que ocurre en nuestro cuerpo guarda un equilibrio; si éste falla, el organismo tratará por todos los medios de volver a recuperarlo. Por medio de experimentos de privación de sueño en animales se ha comprobado que cuando se priva al organismo la posibilidad de dormir, finalmente sobreviene la muerte. Cuando no se le deja dormir un día o dos, o no se le permite tener alguna fase concreta del sueño (de las cuatro fases no REM o la fase REM), el organismo reacciona, aumentando el tiempo de la fase previamente reducida o anulada. Muestra de que el cuerpo procura restablecer el equilibrio previamente perdido.

Estando todavía muy lejos de tener respuestas claras al fenómeno global del sueño, sí parece que el sueño No-REM tiene una función ligada a la reparación de tejidos corporales, así como de conservación y recuperación de energía, mientras que durante el sueño REM predominan los procesos de reparación cerebral (reorganización neuronal, consolidación y almacenamiento de recuerdos relevantes), a la vez que eliminación y olvido de los que no lo son. Esto explicaría cómo, cuando un organismo está aprendiendo algo, la fase REM aumenta durante su sueño, caso de los niños; por lo contrario, estando sometido a un fuerte desgaste físico por ejemplo, durante el ejercicio, aumenta la fase no REM.

Una de las funciones más importantes del sueño es su contribución a la regulación de la temperatura corporal, manteniendo la tem-

peratura que el organismo necesita en cada momento en función de las actividades que se llevan a cabo en él para facilitar procesos metabólicos, hormonales, etc. Si no fuera por este mecanismo de termostato, moriríamos.

A medida que aumente la supresión de sueño, se produce un claro deterioro en el funcionamiento diurno: una disminución del rendimiento intelectual, con dificultades de concentración y utilización de la memoria, así como de la capacidad de abstracción y razonamiento lógico. Disminuyen los reflejos, produciendo un aumento del tiempo necesario para reaccionar a un estímulo, lo que aumenta el riesgo de accidentes de tráfico, domésticos y laborales. La probabilidad de desarrollar trastornos psiquiátricos aumenta, ya que se producen alteraciones en el estado de ánimo, incrementando los niveles de ansiedad e irritabilidad. La privación severa del sueño puede llevar a la aparición de alucinaciones, alteraciones neurológicas y ataques epilépticos.

¿Cuántas horas de sueño necesitamos?

Para mantener las funciones y supervivencia del organismo hay que dormir un mínimo de 4 o 5 horas cada 24. El resto de horas que dormimos contribuyen a mejorar nuestro bienestar y calidad de vida, pero tanto las necesidades básicas como opcionales de sueño dependen de cada persona, e incluso esa misma persona tiene requerimientos diferentes a lo largo de su vida. En estudios cuidadosamente realizados se ha comprobado que la media en un grupo de adultos jóvenes era de 8,3 horas, pero las "necesarias" son las que nos permiten estar bien durante el día sin sentir somnolencia hasta la noche siguiente.

¿Viviremos menos años si no dormimos lo suficiente?

La privación voluntaria crónica de sueño produce cambios fisiológicos (en el metabolismo, equilibrio hormonal, etc.) que pueden precipitar enfermedades como la diabetes o la hipertensión. No se ha podido verificar una relación clara entre la falta crónica de sueño y la muerte, aunque en animales de experimentación (ratas de laboratorio) es posible aguantar entre 10 y 30 días. Sin embargo, en los humanos, sí se apunta una relación entre falta de sueño y mayor incidencia de algunas patologías hormonales, cardiovasculares, inmunológicas o psiquiátricas.

INSOMNIO

El insomnio es el trastorno de sueño más frecuente. Se caracteriza por la dificultad para iniciar o mantener el sueño o la sensación de no haber tenido un sueño reparador, produciendo malestar, problemas emocionales, sociales, laborales o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. Según su duración puede ser transitorio (menos de un mes de duración) o crónico (más de un mes).

Las causas que nos pueden llevar a no dormir pueden ser muy variadas; internas al propio organismo y externas. Entre las causas internas encontramos todas las enfermedades físicas que pueden alterar el sueño (enfermedades metabólicas y hormonales, neurológicas, reumatológicas, respiratorias, digestivas, cardiovasculares, todas aquellas que pueden interrumpir el sueño por dolor –tales como la fibromialgia, las cefaleas, etc.–, urológicas (infecciones, próstata, renales...), o psiquiátricas (ansiedad, depresión, esquizofrenia, etc.).

Las causas externas suelen implicar a factores ambientales que influyen de modo negativo sobre el sueño (uso y abuso de sustancias y medicamentos, trabajos por turnos o viajes frecuentes transoceánicos, malos hábitos de sueño, etc.).

Insomnio primario

Cuando no podemos identificar una causa externa clara hablamos de Insomnio primario. Este tipo de insomnio también lo podemos subdividir en diferentes tipos en función de la manifestación y origen del problema:

Insomnio idiopático: Se origina en la infancia y parece relacionado con un aprendizaje incorrecto del hábito de dormir.

Percepción inadecuada del sueño: Estudios de laboratorio no corroboran los problemas de sueño que el paciente percibe subjetivamente, encontrándose cansado y somnoliento durante el día.

Insomnio psicofisiológico: Caracterizado por un nivel excesivo de activación psicofisiológica asociado al inicio o durante el sueño. La persona que lo sufre suele manifestar una gran preocupación por el problema de sueño haciendo grandes esfuerzos para inten-

tar dormir cada noche; aunque se duerme sin dificultad cuando no realiza este esfuerzo, suele mejorar cuando duerme en ambientes diferentes al habitual. Pese a que suele originarse coincidiendo con un periodo de estrés, el problema persiste aún cuando la causa estresora haya desaparecido o disminuido.

Insomnio secundario

Cuando el insomnio es secundario a una causa identificada, hay que intervenir principalmente en esa causa para solucionar el problema de sueño. En ocasiones, aunque se trate la causa inicial del problema éste se mantiene porque el paciente se ve inmerso en un círculo vicioso del que le resulta difícil salir por sí mismo. Se trata del círculo en el que la ansiedad por intentar dormir reduce la posibilidad de quedarse dormido, aumentando la aprehensión y el miedo a la cama. Parece que algunas características de personalidad hacen a algunas personas más vulnerables a entrar en este círculo (personas que se preocupan con facilidad, que tienden a tener más ansiedad y dificultades para ver el lado positivo de las cosas, perfeccionistas y exigentes, que tienen que tener todo bajo control y que no suelen hablar de sus problemas interiorizando las emociones negativas). En tal caso deben acudir al especialista de sueño para que les ayude a solucionar el problema y romper el ciclo.

En suma, los trastornos del sueño constituyen un grupo de causas variadas que pueden contribuir a desestabilizar algo tan fundamental para nuestro bienestar y nuestra salud como es el sueño. De la calidad de éste va a depender nuestra calidad de vida y nuestra salud a medio plazo. A lo largo de las últimas décadas se ha producido un importante avance en la medicina de cara al conocimiento de estas enfermedades. No en vano, el especialista en sueño puede desempeñar un papel importante a la hora de diagnosticar y tratar estas enfermedades.

La utilización de remedios naturales para el tratamiento de los trastornos del sueño, y particularmente del insomnio, tiene una historia milenaria. Pese a esto la utilización de dichos recursos terapéuticos cayó en un cierto desuso durante buena parte del siglo pasado. Sin embargo, algunas plantas medicinales parecen tener poder tranquilizante. Así, existen diversos grados de evidencia sobre la capaci-

dad relajante e hipnótica de plantas tales como *Crataegus monogyna* (espino albar), *Humulus lupulus* (lúpulo), *Melissa officinalis* (melisa), *Citrus aurantium* (citrus), *Passiflora incarnata* (pasiflora), *Papaver rhoeas* (amapola), *Tilia cordata* (tila) y *Valeriana officinalis* (valeriana), bien utilizadas de manera individual o en combinación. Es probable que en los próximos años aumente el número de estudios clínicos sobre el insomnio que utilicen la fitoterapia como base terapéutica. En tal caso, y dados los efectos secundarios que tienen los tratamientos farmacológicos clásicos, la fitoterapia podría constituirse en una alternativa generalizada para el tratamiento de las formas leves o moderadas de insomnio.

Autores:

Yolanda de la Llave

Diego García-Borreguero

Instituto de Investigaciones del Sueño

www.iis.es

AMAPOLA DE CALIFORNIA (*Eschscholtzia californica* Cham.)



DESCRIPCIÓN

La amapola de California (*Eschscholtzia californica* Cham. *Papaveraceae*) es una planta anual, de pequeño tamaño (30-60 cm.), con flores muy vistosas, actinomorfas, dímeras y solitarias, de color amarillo anaranjado. Sus tallos se caracterizan por ser erectos, glaucos y ligeramente acanalados longitudinalmente. Las hojas son aisladas, alternas, pinnatífidas, desprovistas de estípulas, de color verde glauco, profundamente recortadas en segmentos lineales. El fruto es una cápsula dehiscente con muchas semillas pequeñas y globulares⁽¹⁻²⁾.

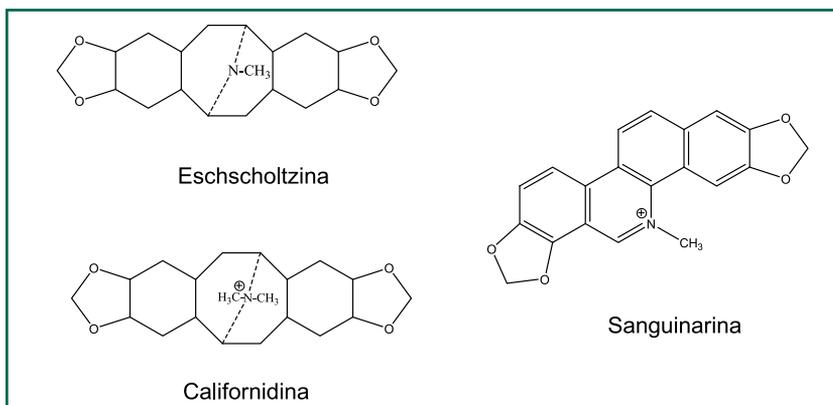
Originaria de California y norte de México, se ha adaptado a Europa, donde se cultiva con fines ornamentales, encontrándose frecuentemente en jardines debido a su gran vistosidad.

La parte de la planta que se utiliza con fines terapéuticos es la sumidad aérea florida.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Contiene principalmente alcaloides isoquinoleínicos de diversos grupos estructurales, presentes en los extractos en un porcentaje que varía entre el 1,8 y 3,8% (figura 1): pavinas (eschsoltzina, eschsoltzidina, californina...), protopinas (principalmente α y β -alocriptopina), aporfinas (laurotetanina, glaucina, isocoridina, etc.), benzofenantridinas (sanguinarina, queleritrina, quelidonina, dihidromacarpina, etc.), protoberberinas (coptisina), bencilisoquinoleínas. Estos seis grupos de alcaloides se encuentran en las raíces, mientras que las benzofenantridinas están presentes en la parte aérea, en trazas.⁽¹⁻⁶⁾

Se han identificado también otros constituyentes químicos como flavonoides cuyo contenido en los extractos es del 1,6 al 3,7%, entre los que destacan quercitrina y heterósidos de quercetina y de isoramnetina. Igualmente han sido descritos heterósidos cianogenéticos, carotenoides y fitosteroles.



FARMACOLOGÍA

Tradicionalmente *E. californica* ha sido utilizada en poblaciones rurales de California por sus propiedades analgésicas y sedantes, actividades que han sido validadas mediante diversas investigaciones farmacológicas.

AMAPOLA DE CALIFORNIA (*ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA* CHAM.)

El extracto acuoso de esta planta medicinal, preparado de forma tradicional, ha sido administrado (dosis comprendidas entre 12,5 y 100 mg/kg) a ratones que se sometieron a situaciones experimentales en las que se medían diversos parámetros comportamentales en el entorno habitual (actividad locomotora, conducta exploratoria, escalado, etc). Los resultados del estudio indican que la planta reduce significativamente la conducta exploratoria y la actividad motora, además de disminuir el tiempo de inducción al sueño tras administración de dosis infrahipnóticas de pentobarbital, todo ello de forma dosis-dependiente; las dosis más activas fueron 25 y 50 mg/kg.

En esta misma línea existen ensayos que muestran la actividad sedante de la tintura, la cual administrada a ratón por vía intraperitoneal a dosis de 130 mg/Kg, prolonga la duración del sueño inducido por pentobarbital y produce una reducción de la motilidad espontánea, mientras que el extracto acuoso induce el sueño y disminuye la actividad motora^(7,8).

Se han realizado también estudios sobre las propiedades farmacológicas de *Eschscholtzia californica* con objeto de validar la actividad ansiolítica y antiespasmódica. En cuanto a su posible efecto ansiolítico, se ha visto confirmado mediante el empleo de tests específicos, utilizando también ratones como animal de experimentación, tras la administración de *E. californica* a dosis que no llegan a ocasionar efecto sedante. El extracto acuoso inhibe, además, las contracciones inducidas por BaCl₂ en yeyuno aislado de rata, actividad espasmolítica que ha sido confirmada mediante ensayos *in vitro*^(8,9).

Una vez validado el efecto sedante y ansiolítico, el estudio de las propiedades farmacológicas se ha completado realizando ensayos sobre la actividad tranquilizante, neuroléptica, antidepresiva, antihistamínica y analgésica del extracto acuoso; en estos ensayos no se apreciaron efectos anticonvulsivantes ni relajantes musculares, pero sí una afinidad por el receptor benzodiazepínico, puesto que un antagonista de este receptor, el flumazenil, revirtió el efecto sedante y ansiolítico provocado por la administración del extracto. Se apreció asimismo una inducción de analgesia periférica en ratón. En el mismo estudio no se observó efecto antidepresivo, neuroléptico ni antihistamínico del extracto⁽¹⁰⁾.

En cuanto a los posibles mecanismos de acción, existen diversos trabajos que aportan información para esclarecer las vías por las cuales la planta ejerce su actividad sobre el sistema nervioso central. Así, el efecto sedante parece estar mediado por la inhibición de la dimerización de pen-

tapéptidos endógenos activos tipo metencefalina y leuencefalina, reacción catalizada por peroxidasas y fenolasas (tirosinasa, catecolasa). Esta actividad sería ocasionada por los alcaloides isoquinoleínicos, concretamente del grupo de las bencilisoquinoleínas, presentes en la planta. Se ha comprobado igualmente que el extracto hidroalcohólico de *E. californica* inhibe la degradación enzimática de catecolaminas [principalmente dopamina beta-hidroxilasa y monoamino oxidasa (MAO-B)], diamino-oxidasas y la síntesis de adrenalina. Esta capacidad para mantener los niveles de catecolaminas explicaría también su acción antidepresiva y sedante^(11, 12).

El estudio de la actividad farmacológica individual de algunos de los principales alcaloides presentes en la planta ha demostrado las propiedades antiespasmódicas (ligera actividad anticolinérgica en íleon aislado de cobaya) de protopina, molécula que además aumenta la fijación de GABA (ácido-gamma-amino butírico) a receptores sinápticos de membrana. Distintas isoenzimas del citocromo P450 serían las responsables del metabolismo hepático a nivel microsomal de este alcaloide y otros presentes en *E. californica*, como la californina.

Siguiendo con la farmacología de los compuestos aislados, se ha comprobado que otro alcaloide del mismo grupo, la alocriptopina, posee propiedades bradicardizantes (disminución de ritmo cardíaco por debajo de 60 pulsaciones por minuto), mejoradoras del flujo coronario y antifibrilantes. Finalmente se ha demostrado que la sanguinarina (grupo de las benzofenantridinas), además de inhibir la acetilcolinesterasa, inhibe la ATPasa Na^+/K^+ dependiente, inhibición que parece estar relacionada con su efecto inotrope positivo (estimulante de la fuerza de contracción del músculo cardíaco). Los trabajos experimentales realizados con sanguinarina han demostrado que también tiene actividad bactericida y fungicida^(13, 14).

Las referencias sobre estudios clínicos realizados con *E. californica* son muy escasas. Merecen ser mencionados algunos ensayos en los que la planta es administrada en combinación con otras plantas medicinales, como el trabajo realizado por Schafer⁽¹⁵⁾, que refiere la acción sedante de los extractos alcohólicos de *Eschscholtzia californica* Cham. y *Corydalis cava* Schewigg & Kort, administrados en la proporción de 80/20, respectivamente, en trastornos nerviosos que cursan con insomnio, agitación y/o ansiedad, indicando estos estudios su influencia en el metabolismo de neurotransmisores^(15, 16).

AMAPOLA DE CALIFORNIA (ESCHSOLTZIA CALIFORNICA CHAM.)

También se ha referido la efectividad y seguridad en un estudio aleatorizado doble ciego, frente a placebo de preparados que contienen cantidades fijas de *E. californica* y *Crataegus oxyacantha* L. en el tratamiento de trastornos de ansiedad leve a moderada. En el estudio, realizado con 264 pacientes, se determinaron datos de eficacia y seguridad al comienzo de la investigación y en períodos intermedios (7, 14, 30, 60 y 90 días) desde el inicio del tratamiento. La eficacia fue valorada mediante los cambios en la escala de ansiedad de Hamilton, cambios en la autoevaluación del paciente y por apreciación clínica, mientras que la tolerancia se analizó valorando los efectos adversos referidos por los pacientes durante el estudio. Los resultados obtenidos en el trabajo han permitido demostrar una mayor efectividad de los preparados frente al placebo que se reflejó en una mejora clínica durante el tratamiento de los parámetros de ansiedad evaluados, tanto los subjetivos como los recogidos en la escala de Hamilton. La relación beneficio/riesgo valorada en la investigación se inclinó de forma sensiblemente positiva hacia las especies en estudio. Como efectos secundarios tan sólo se refirieron trastornos digestivos ligeros y desórdenes psicopatológicos suaves. Concluyen, por tanto, los autores que los preparados son seguros y más efectivos que el placebo en el tratamiento de ansiedad leve a moderada. En el estudio también se indica su capacidad para disminuir el intervalo de tiempo hasta la aparición del sueño, así como para mejorar su calidad⁽¹⁷⁾.

INDICACIONES

La amapola de California es una planta muy utilizada en medicina popular como analgésica y sedante. Los fitomedicamentos que contienen la droga se utilizan tradicionalmente como sedantes, ansiolíticos y anti-espasmódicos en el tratamiento sintomático de estados de ansiedad y estados neurotóxicos en niños y adultos, sobre todo trastornos menores del sueño o nerviosismo^(18,19).

Con frecuencia se asocia a otras especies vegetales con propiedades sedantes de uso tradicional (valeriana, hipérico, pasionaria, espino blanco, melisa, etc.) para el tratamiento de neuralgias, neurastenia, depresión, insomnio y otros trastornos relacionados.

Se emplea también en el tratamiento de cefaleas, disfunciones vasomotoras y sensibilidad a los cambios de tiempo.

POSOLOGÍA

Se puede administrar en forma de infusión: 2 g/150 ml 3 veces al día; en forma de polvo de planta de 1 a 1,5 g al día repartido en 3 tomas, y como extracto fluido (1:1), 1-2 ml, 1-3 veces al día.

EFFECTOS ADVERSOS

Los estudios de toxicidad aguda y crónica realizados en ratones con el extracto, administrado a dosis de hasta 8 g/kg vía oral e intraperitoneal, y en ratas con el polvo de la planta (dosis de hasta 2 g/kg/día durante 4 semanas) vía oral, han permitido comprobar la inocuidad de la planta. Los animales tratados no presentaron ningún signo de toxicidad fisiológica y/o relacionada con el comportamiento⁽⁸⁾.

CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES

Su uso está contraindicado en el embarazo, ya que alguno de los alcaloides puede ser ligeramente oxitócico. Tampoco debe emplearse en lactancia porque pasan a la leche materna. Por su capacidad de inhibir la degradación de catecolaminas, debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma (podría aumentar la presión intraocular). Su administración conjunta con fármacos sedantes del sistema nervioso central sólo puede realizarse bajo supervisión médica pues podría potenciar sus efectos⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Bruneton J.** Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. Ed. Acribia. Barcelona, 2001.
2. **Villaescusa Castillo L, Martín López T.** Fitoterapia para el insomnio, la ansiedad y el nerviosismo. En: Manual de Fitoterapia, eds. Castillo García E, Martínez Solís I. Ed. Elsevier Masson, 2007, 167-185.
3. **Vanaclocha B, Cañigüeral S.** Fitoterapia. Vademécum de Prescripción, 4.ª ed. Masson, Barcelona, 2003.
4. **Schiller M, von der Heydt H, März F, Schmidt PC** Quantification of sugars and organic acids in hygroscopic pharmaceutical herbal dry extracts *Journal of Chromatography A* 2002; 968: 101-111.

5. **Jain L, Tripathi M, Pandey VB, Rücker G.** Flavonoids from *Eschscholtzia californica*. *Phytochemistry* 1996; 41: 661-662.
6. **Maoka T, Fujiwara Y, Hashimoto K, Takeda S, Takaragaki S,** Ida K.A New retro-Carotenoid from the Petals of the Californian Yellow Poppy *Eschscholtzia californica*. *J. Nat. Prod.* 2000; 63: 1288-1289
7. **Vincieri FF.** An approach to the study of the biological activity of *Eschscholtzia californica* Cham. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20: 41-44.
8. **Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Younos C, Misslin R, Mortier F, Pelt JM.** Behavioral effects of the american traditional plant *Eschscholtzia californica*: sedative and anxiolytic properties. *Planta Med* 1991; 57: 212-216.
9. **Beck MA, Haberlein H.** Flavonol glycosides from *Eschscholtzia californica*. *Phytochemistry* 1999; 50: 329-32.
10. **Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Misslin R, Mortier F.** Neurophysiological Effects of an Extract of *Eschscholtzia californica* Cham. (*Papaveraceae*). *Phytother Res* 2001; 15: 377-381.
11. **Reimeier C, Schneider I, Schneider W, Schafer HL, Elstner EF.** Effects of ethanolic extracts from *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava* on dimerization and oxidation of enkephalins. *Arzneimittel-Forschung* 1995; 45:132-6.
12. **Kleber E, Schneider W, Schafer HL, Elstner EF.** Modulation of key reactions of the catecholamine metabolism by extracts from *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. *Arzneimittel-Forschung* 1995; 45:127-31.
13. **Paul LD, Maurer H.** Studies on the metabolism and toxicological detection of the *Eschscholtzia californica* alkaloids californine and protopine in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2003; 789: 43-57.
14. **Paul LD, Springer D, Staack RF, Kraemer T, Maurer H.** Cytochrome P450 isoenzymes involved in rat liver microsomal metabolism of californine and protopine. *Eur J Pharmacol* 2004; 485: 69-79.
15. **Schäfer HL, Schafer H, Schneider W, Elstner EF.** Sedative action of extracts combinations of *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. *Arzneimittel-Forschung* 1995; 45: 124-126.
16. **Sarris J.** Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. *Phytoth Res* 2007; 21: 703-716.
17. **Hanus M, Lafon, J, Mathieu M.** Double-blind, randomised, place-

bo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 63-71.

18. Rombi M. 100 Plantes Médicinales. Composition, mode d'action et intérêt thérapeutique. Ed. Romart. 1998.

19. Blumenthal M. The complete German Commission E Monographs. Therapeutic guide to herbal medicines. American Botanical Council. Integrative Medicine Communications. Boston, Massachusetts. 1998.

Autores:

P. Gómez-Serranillos

M. E. Carretero

T. Ortega

Pasiflora (*Passiflora incarnata* L.)



DESCRIPCIÓN

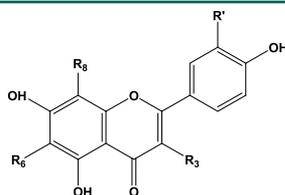
Conocida con los nombres vulgares de flor de la pasión (de Cristo), pasiflora, granadilla o pasionaria, entre otros, esta planta de la familia *Passifloraceae* es originaria del sur de Norteamérica (Estados Unidos y México), Centroamérica y América del Sur. El género *Passiflora* comprende alrededor de 500 especies, algunas de las cuales se cultivan en regiones tropicales y subtropicales en casi todo el mundo porque sus frutos son comestibles (ej.: *P. edulis*) o bien por la vistosidad de sus flores como ornamentales.

La Real Farmacopea Española incluye la monografía de sumidad de pasiflora y define: "partes aéreas desecadas, fragmentadas o cortadas, de *Passiflora incarnata* L. También puede contener flores y/o frutos. Contiene no menos del 1,5% de flavonoides totales expresados como vitexina ($C_{21}H_{20}O_{10}$, Mr 432,4), calculado respecto a la droga desecada" (1).

La especie es una herbácea trepadora perenne, con los tallos huecos leñosos, hojas alternas largamente pecioladas, divididas en tres lóbulos y con el limbo finamente dentado. Las flores son grandes, solitarias, largamente pedunculadas y tienen un cáliz cupuliforme, cinco sépalos de color verdoso, corola de cinco pétalos con numerosos apéndices petaloides filiformes de color blanco y rojo púrpura. El fruto, aplastado y de forma oval, contiene numerosas semillas. La planta se sujeta a los soportes por medio de unos zarcillos situados en la axila de las hojas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA (2,3,4,5,6)

La pasiflora contiene trazas de alcaloides indólicos como harmano, harmol y harmina, aunque en muchas muestras comerciales no se han podido detectar. Presenta flavonoides en una concentración que puede alcanzar hasta un 2,5%. Entre ellos, los mayoritarios son di-C-heterósidos de flavonas (escaftósido, isoescaftósido) y O-glucósidos en 2" de isovitexina e isorientina⁽⁷⁾; además de isovitexina e isorientina, se encuentran vitexina, orientina, vicenina, vicenina-2, etc., y flavonas y flavonoles como apigenina, luteolina, quercetol y kenferol (figura 1). Contiene además maltol (0,05 %) y etilmaltol (según algunos autores podría tratarse de artefactos), ácidos grasos, ácidos fenólicos, cumarinas, fitosteroles y trazas de aceite esencial. Algunas especies del género *Passiflora* contienen heterósidos cianógenos (ginocardina).



	R ₃	R ₆	R ₈	R'
Escaftósido	H	β-D-glucopiranosil	α-L-arabinosilapigenina	H
Orientina	H	H	C-glucosil	OH
Iso-orientina	H	C-glucosil	H	OH
Vitexina	H	H	C-glucosil	H
Iso-vitexina	H	C-glucosil	H	H
Apigenina	H	H	H	H
Luteolina	H	H	H	OH
Quercetina	OH	H	H	OH
Kenferol	OH	H	H	H

FARMACOLOGÍA

Los indígenas americanos utilizaban la droga, además de como alimento y en la preparación de bebidas, con fines medicinales como sedante en el tratamiento del insomnio y nerviosismo. También empleaban las raíces para tratar diversas afecciones como furúnculos, inflamaciones, dolor de oídos, problemas hepáticos, etc. En medicina tradicional en diversos países se ha utilizado la pasiflora en el tratamiento de bronquitis, asma, catarros, insomnio, como sedante, antiespasmódico y en infecciones ligeras⁽⁸⁾. Aunque no se encuentran apenas ensayos clínicos que demuestren la actividad de la droga, sí existe experimentación animal que en parte justifica su empleo terapéutico. Se han comprobado sus propiedades sedantes, hipnóticas y antiespasmódicas.

Actividad sobre el SNC

Ensayos farmacológicos en animal de experimentación han puesto de manifiesto un efecto sedante e hipnótico, así como ansiolítico.

Un estudio realizado con un extracto hidroalcohólico desalcoholizado obtenido de las partes aéreas de *P. incarnata*, para determinar la actividad sobre el SNC en ratas, demostró que dicho extracto produce actividad analgésica, prolonga el tiempo de sueño inducido por pentobarbital, protege a los animales de los efectos convulsivos inducidos por pentilene tetrazol e inhibe significativamente la actividad locomotora espontánea⁽⁹⁾. Un extracto del mismo tipo fue administrado vía oral a ratones observándose un efecto sedante semejante al conseguido con meprobamato y superior al producido por diazepam y clordiazepósido⁽¹⁰⁾. La administración intraperitoneal u oral (intragástrica) de un extracto etanólico al 30 y 40% redujo la actividad locomotora en ratón. Con el extracto de mayor concentración y por vía oral, también se observó una potenciación del tiempo del sueño barbitúrico⁽¹¹⁾.

Un extracto de flores de pasiflora en etanol al 70% administrado vía intraperitoneal prolonga en ratón el tiempo de sueño inducido por pentobarbital. Cuando se administra intragástricamente una hora antes que la anfetamina, el extracto origina una disminución significativa de la hipermotilidad⁽¹²⁾.

La actividad ansiolítica fue comprobada en otro estudio en ratones a los que se administró un extracto etanólico seco de pasiflora conteniendo

un 2,6% de flavonoides. La droga no influyó en la actividad locomotora aunque sí potenció el tiempo de sueño barbitúrico⁽¹³⁾.

También se ha estudiado el posible efecto ansiolítico de los extractos acuoso e hidroalcohólico liofilizados y de algunos componentes aislados (alcaloides indólicos y maltol y flavonoides y maltol), vía intraperitoneal en ratón. El extracto acuoso mostró efectos sedantes a dosis de 400 y 800 mg/kg, pues redujo la actividad locomotora y prolongó el tiempo de sueño inducido por pentobarbital. El tratamiento previo con un antagonista del receptor benzodiazepínico (flumazenil) no influyó en el test de actividad. Por su parte, el extracto hidroalcohólico no manifestó efecto sedante, sino que incrementó la actividad locomotora, lo que sugiere un efecto ansiolítico a dosis de 400 mg/kg⁽¹⁴⁾. Igualmente el extracto metanólico ha mostrado actividad ansiolítica en el test del laberinto elevado en cruz, en ratón⁽¹⁵⁾.

La pasiflora se ha utilizado en algunos países en clínica en convulsiones y espasmos en la infancia. En este sentido se ha estudiado recientemente la actividad anticonvulsivante de un extracto hidroalcohólico de pasiflora, comercializado en Irán para tratar problemas de ansiedad, trastornos nerviosos, insomnio y tensión muscular, en el modelo de inducción de convulsiones por pentilentetrazol en ratón. El preparado ha demostrado ser eficaz, relacionándose el efecto con los sistemas GABAérgico y opiode⁽¹⁶⁾.

No hay apenas ensayos clínicos que avalen el empleo de pasiflora, aunque es una especie oficial y se encuentra incluida en numerosas farmacopeas. Su monografía se encuentra también entre las de ESCOP, OMS o EMEA. Su utilización se basa en el uso tradicional de la planta y en los ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*.

Uno de los pocos estudios clínicos publicados se ha llevado a cabo sobre 36 pacientes con trastornos de ansiedad generalizada. Es un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego, en el que se ha comprobado que el extracto de pasiflora muestra una eficacia comparable a la de oxazepam⁽¹⁷⁾. Otro estudio sobre 65 adictos a opiáceos, también aleatorizado, doble ciego y controlado, mostró que el tratamiento con pasiflora/clonidina fue de eficacia semejante al de placebo/clonidina, pero de mayor significación, en el tratamiento de los síntomas físicos del síndrome de abstinencia a opiáceos, por lo que la pasiflora podría ser un agente coadyuvante en los tratamientos de deshabituación⁽¹⁸⁾.

PASIFLORA (*PASSIFLORA INCARNATA* L.)

En una revisión Cochrane sobre el uso de pasiflora en el tratamiento de la ansiedad sólo se seleccionaron dos ensayos con un total de 198 participantes y los autores de la revisión llegaron a la conclusión de que el número de ensayos clínicos controlados sobre la efectividad de la pasiflora para la ansiedad es demasiado pequeño, por lo que sería necesario realizar más ensayos con mayor número de pacientes, comparando la eficacia con placebo y con otras medicaciones, incluyendo antidepresivos⁽¹⁹⁾.

Como ocurre con otras especies, sí se han publicado algunos estudios en humanos con combinaciones de pasiflora con otras especies vegetales⁽⁸⁾.

No se sabe exactamente cuál(es) son los compuestos responsables de la actividad. Se conoce como el maltol y etilmaltol producen un efecto depresor sobre la actividad motora espontánea en ratón y prolongan la duración del sueño barbitúrico, pero su concentración en la droga es muy pequeña^(20,21). Por otra parte, crisina (flavonoide aislado de algunas especies del género *Passiflora* pero que parece no encontrarse en la droga oficial) también ha mostrado actividad sedante e hipnótica en ratón y afinidad por los receptores benzodiazepínicos en ensayos *in vitro*. Posiblemente la actividad de la droga sea debida a un efecto sinérgico entre diversos componentes de la misma.

Otras acciones

El extracto metanólico de pasiflora ha mostrado actividad antibacteriana y antifúngica. Igualmente inhibe el crecimiento de *Helicobacter pylori*⁽²²⁾.

También se ha comprobado el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico en rata, ya que reduce la inflamación inducida por carragenina y el peso del granuloma inducido experimentalmente⁽²³⁾.

INDICACIONES^(24, 25)

La pasiflora está indicada en casos de insomnio, ansiedad, nerviosismo, taquicardia, irritabilidad, palpitaciones, alteraciones del sueño, etc. Con frecuencia se emplea asociada a espino blanco, valeriana, melisa y otras plantas en preparados para adultos y niños. También se emplea mucho en homeopatía.

El sueño producido por el empleo de pasiflora es rico en sueño REM, resultando un despertar en perfectas condiciones.

POSOLOGÍA⁽⁴⁾

La dosis recomendada para adultos cuando se administra como sedante es de 0,5-2 g de droga, tres/cuatro veces al día; 1-2,5 g en 150 ml de agua/día en forma de infusión tres/cuatro veces al día⁽⁴⁾.

CONTRAINDICACIONES

Se considera carente de toxicidad, contraindicaciones o efectos adversos⁽⁴⁾. No obstante, se ha reportado algún caso de reacción alérgica y se debe tener precaución si se va a conducir o manejar algún tipo de maquinaria pesada. Aunque no se encuentran datos clínicos sobre interacciones con fármacos sedantes de síntesis, no se recomienda su empleo concomitante con los mismos, como, por ejemplo, con benzodiazepinas.

ADVERTENCIAS

Ante la falta de datos de su empleo durante el embarazo y lactancia, se recomienda evitar su uso sin control facultativo. Igualmente, debido a la carencia de estudios científicos, no se recomienda la utilización de pasiflora en niños menores de 12 años^(4,25).

Otras especies

Se encuentran publicados numerosos artículos científicos de experimentación farmacológica en animal de otras especies del género *Passiflora*, principalmente *P. edulis* y *P. alata*, conocidas en Brasil como "maracuja" y utilizadas en medicina popular como sedantes, tranquilizantes, ansiolíticas, analgésicas y diuréticas⁽²⁶⁾. En dichos trabajos se demuestran algunas de estas actividades, además de la antiinflamatoria. Por ejemplo, el extracto hidroalcohólico de ambas especies ha demostrado actividad ansiolítica a las dosis de 50, 100 y 150 mg/kg⁽²⁷⁾. Ratas tratadas con un pulverizado desecado de ambas especies, administrado como spray por vía oral, mostraron también actividad ansiolítica a dosis de 400 y 800 mg/kg⁽²⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Real Farmacopea Española.** Ministerio de Sanidad y Consumo. 2.ª edición, 2002.
2. **Rombi M. 100 Plantes Médicinales.** Composition, Mode d'action et intérêt thérapeutique. 2.ª ed., Editions Romart, 1998.
3. **Bruneton J. Farmacognosia.** Fitoquímica. Plantas Medicinales. Ed. Acribia, 2001.
4. **ESCOPE Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2.ª ed. Ed. Thieme, 2003.
5. **Barnes J, Anderson LA; Phillipson JD.** Plantas medicinales. 1.ª edición, Pharma Editores, S. L., 2005.
6. **WHO monographs on selected medicinal plants.** Vol 3. Geneva: WHO, 2007.
7. **Li QM, van der Heuvel H, Delorenzo O, Corthout J, Pieters LA, Vlietinck AJ, Claeys M.** Mass spectral characterization of C-glycosidic flavonoids isolated from a medicinal plant (*Passiflora incarnata*). *J Chromatogr* 1991; 562: 435-446.
8. **Dhawan K, Dhawan S, Sharma A.** Passiflora: a review update. *J Ethnopharmacol* 2004; 94: 1-23.
9. **Speroni E, Minghetti A.** Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta Med* 1988; 54: 488-491.
10. **Galliano G, Foussard-Blanpin O, Bretadeau J.** Étude expérimentale du rôle du maltol dans les propriétés psycho-pharmacologiques de *Passiflora incarnata* L. (Passifloracées). *Phytotherapy* 1994; 40-41: 18-22. In ESCOP, 2003.
11. **Speroni E, Billi R, Mercati V, Boncompagni E, Toja E.** Sedative effects of crude extract of *Passiflora incarnata* after oral administration. *Phytother Res* 1996; 10: S92-S94.
12. **Capasso A, Pinto A.** Experimental investigations of the synergistic-sedative effect of pasiflora and kava. *Acta Ther* 1995; 21: 127-140.
13. **Della Loggia R, Tubaro A, Redaelli C.** Evaluation of the activity on the Mouse CNS of several plant extracts and a combination of them. *Riv Neurol* 1981; 51: 297-310.18.
14. **Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Boust D, Misslin R, Mortier F.** Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol* 1997; 57: 11-20.

15. **Dhawan K, Kumar S, Sharma A.** Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnate*. *Fitoterapia* 2001; 72: 922-926.
16. **Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F.** Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complement Altern Med* 2007; 7: 26.
17. **Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M.** Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Therap* 2001; 26: 363-367.
18. **Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini SH, Nikzad S, Khani M.** Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Therap* 2001; 26: 369-373.
19. **Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BGO.** Pasionaria para el trastorno de ansiedad (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 4*, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
20. **Aoyagi N, Kimura R, Murata T.** Studies on *Passiflora incarnata* dry extract. I. Isolation of maltol and pharmacological action of maltol and ethyl maltol. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1974; 22: 1008-1013.
21. **Kimura R, Matsui S, Ito S, Aimoto T, Murata T.** Central depressant effects of maltol analogs in mice. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1980; 28: 2570-2579.
22. **Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, Chadwick LR.** *In vitro* susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytother Res* 2005; 19: 988-991.
23. **Borrelli F, Pinto I, Izzo AA, Mascolo N, Capasso F, Mercati V, Toja E, Autore G.** Anti-inflammatory activity of *Passiflora incarnata* L. in rats. *Phytother Res* 1996; 10: S104-S106. In ESCOP, 2003.
24. **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine.** Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, 2000.
25. **EMEA.** Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/passiflorae_herba/23096206enfin.pdf, 2007.

PASIFLORA (*PASSIFLORA INCARNATA* L.)

26. **Oga S, de Freitas PCD, Gomes da Silva AC, Hamada S.** Pharmacological trials of crude extracts of *Passiflora alata*. *Planta Med* 1984; 51: 303-306.
27. **Petry RD, Reginatto F, de Paris F, Gosmann G, Salgueiro JB, Quevedo J, Kapczinski F, Ortega GG, Schenkel EP.** Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytother Res* 2001; 15(2): 162-164.
28. **Reginatto FH, De-Paris F, Petry RD, Quevedo J, Ortega GG, Gosmann G, Schenkel EP.** Evaluation of anxiolytic activity of spray dried powders of two South Brazilian *Passiflora* species. *Phytother Res* 2006; 20: 348-351.

Autores:

M. E. Carretero

T. Ortega

P. Gómez-Serranillos



VALERIANA (*Valeriana officinalis* L.)



DESCRIPCIÓN

La valeriana, conocida como hierba de los gatos, es una planta herbácea, vivaz, con un tallo erecto y hueco que llega a alcanzar los dos metros de altura y puede estar ramificado en la parte terminal. Presenta hojas basales en roseta, opuestas en el tallo y pinnatisectas, con 11 a 19 folíolos lanceolados, todos de la misma longitud. Tiene flores pequeñas que están agrupadas en inflorescencias cimosas terminales de color blanco o rosado; el fruto es un aquenio con una sola semilla. Los órganos subterráneos comprenden un rizoma erecto, cilíndrico, de color gris amarillento; raíces de pequeño diámetro que suelen aparecer enmarañadas y rotas; y estolones con nudos prominentes y entrenudos con estrías longitudinales. Posee un olor desagradable característico.

Se distribuye por zonas templadas euroasiáticas donde crece en bosques húmedos, cunetas y cursos de agua. Se cultiva con fines medicinales en Bélgica, Inglaterra, este de Europa, Francia, Alemania, Holanda, Rusia y Estados Unidos.

Valeriana officinalis (sensu lato) es una especie colectiva muy polimorfa que reagrupa varias subespecies, diferenciadas entre ellas por el grado de ploidismo. El tipo básico es diploide, $2n = 14$ (*V. officinalis*) y otras subespecies poseen características muy similares: *V. officinalis* ssp. *collina* (Wallr.) Nyman ($2n = 28$) tiene hojas con 15-27 foliolos, todos de la misma longitud y *V. officinalis* ssp. *sambucifolia* (Mikan f.) Celak, *V. excelsa* Poirlet ($2n = 56$) tiene hojas con 5-9 foliolos, siendo el terminal claramente más largo que los otros. Al contrario que en otras subespecies, el rizoma de esta última es netamente estolonífero (estolones epi- e hipogeos). Según *Flora Europea*, *V. repens* Host. (equivalente a *V. procurrens* Wallr.) podría ser considerada una cuarta subespecie.

Según la Real Farmacopea Española, la droga está constituida por “los órganos subterráneos enteros de *Valeriana officinalis* L. s.l., incluyendo el rizoma acompañado por las raíces y los estolones, o bien, por fragmentos de estos órganos”. Dicha droga debe estar desecada a temperatura inferior a 40 °C.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La composición química de la raíz de valeriana es muy variable, dependiendo de la subespecie, edad de la planta, condiciones de crecimiento, época de recolección, etc.

Contiene aceite esencial (0,2 – 2,8%) que está constituido por monoterpenos (ésteres de bornilo, canfeno y pinenos) y sesquiterpenos (valerenal, valeranonona).

Tiene otros sesquiterpenos no volátiles (ácido valerénico y derivados) cuyo contenido oscila entre el 0,2–0,7%. Químicamente, estos sesquiterpenos son ácidos carboxílicos ciclopentánicos.

Los iridoides de la valeriana (0,8–1,7%) tienen estructuras muy próximas entre ellos y forman una mezcla difícil de separar. En conjunto reciben el nombre de valepotriatos, siendo los mayoritarios el valtrato y el isoaltrato que representan más del 90% del contenido en valepotriatos. Son ésteres de epoxi-iridoides, bicíclicos, no heterosídicos (fig.1). Por la presencia del epóxido son compuestos bastante inestables y se encuentran únicamente en la planta fresca o cuando ésta ha sido desecada a temperaturas inferiores a 40 °C; por influencia del calor (> 40 °C), la humedad o la acidez (pH < 3) dan lugar a aldehídos insaturados de color amarillo (baldrinales).

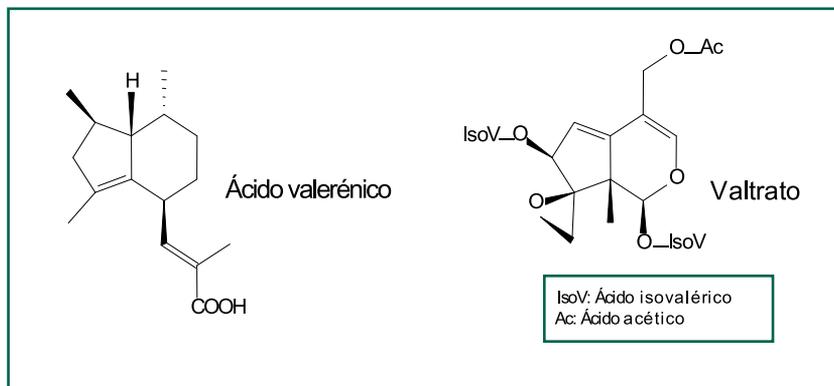
VALERIANA (*VALERIANA OFFICINALIS* L.)

Fig.1. Componentes de la raíz de valeriana implicados en su actuación

También contiene ácido g-aminobutírico (GABA), glutamina y arginina en concentración apreciable.

Otros componentes presentes en la raíz de valeriana son: trazas de alcaloides piridínicos, lignanos, ácidos fenólicos, flavonoides, terpenos y almidón.⁽¹⁻³⁾

FARMACOLOGÍA

Actividad sobre el SNC

La valeriana es una planta que ha sido utilizada por sus propiedades medicinales desde la época de los griegos y los romanos; Dioscórides (siglo I d.C.) le atribuye ya propiedades sedantes. Su uso para tratar problemas nerviosos y del sueño comienza a finales del siglo XVI y queda totalmente establecido en el siglo XVIII.

Actualmente se admite para la raíz de valeriana una actividad sedante e inductora del sueño (hipnótica). También se ha demostrado una acción espasmolítica, por actuación directa sobre el músculo liso y sobre centros del sistema nervioso central⁽⁴⁾ y acción anticonvulsivante frente a picrotoxina, atribuida al ácido valerénico⁽⁵⁾.

A pesar de que existe gran cantidad de bibliografía en relación a las acciones sedante e inductora del sueño, aún no se conoce con exactitud el mecanismo de acción ni los componentes implicados en las mismas. Durante mucho tiempo se creyó que la actividad de la valeriana se debía

a los valepotriatos, aunque estos compuestos suelen estar ausentes en los preparados habitualmente empleados, debido a que su gran inestabilidad les lleva a descomponerse en baldrinales, también activos pero muy reactivos, lo que hace que desaparezcan rápidamente de los extractos. Ahora se piensa que varios componentes de la raíz de valeriana pueden actuar de forma sinérgica, contribuyendo entre ellos a la actividad farmacológica de la misma; dentro de estos componentes están los sesquiterpenos (principalmente el ácido valerénico), el ácido gamma-amino butírico (GABA), la glutamina y recientemente también se considera que pueden contribuir a la actividad farmacológica de la raíz de valeriana algunos flavonoides como metil-apigenina, hesperidina y linarina^(6, 7) y lignanos como hidroxipino-resinol y olivilo^(8, 9).

Como se ha dicho anteriormente, el mecanismo de acción de la raíz de valeriana no se conoce con exactitud, pero sí se sabe que están implicados distintos receptores del sistema nervioso central (SNC). Así, estudios *in vitro* muestran que extractos acuosos e hidroalcohólicos de raíz de valeriana son capaces de inhibir la recaptación y favorecer la liberación del GABA (principal neurotransmisor inhibitorio del SNC) en sinaptosomas aislados de corteza cerebral de ratas^(10, 11). Más tarde fue demostrado que un componente de dichos extractos, el ácido valerénico, actúa como agonista de los receptores GABA_A, lo que podría explicar, al menos parcialmente, la actividad sedante de la valeriana⁽¹²⁻¹⁴⁾. En esta actividad también podrían colaborar el propio GABA presente en la raíz de valeriana, así como la glutamina que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y transformarse en GABA⁽¹⁵⁾.

Aunque parece que el receptor GABA_A es el principal implicado en la actividad sedante e hipnótica de la valeriana, hay otros receptores que también intervienen, como se pone de manifiesto en otros estudios. Dietz *et al.*⁽¹⁶⁾ demostraron que un extracto de éter de petróleo obtenido de la raíz de valeriana y rico en ácido valerénico se comporta como agonista parcial de receptores 5-HT_{5a} de la serotonina. Estos receptores están relacionados con el ritmo circadiano (sueño-vigilia) en el hombre y, por tanto, la actuación sobre los mismos contribuiría igualmente a explicar la actividad sedante e hipnótica de la valeriana.

Por otra parte, hay también investigaciones que demuestran la afinidad de la valeriana por los receptores de la adenosina, una de las principales sustancias relacionadas con la inducción del sueño, para la que se han descrito cuatro receptores: A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. De dichos receptores

VALERIANA (VALERIANA OFFICINALIS L.)

el A₁ y el A_{2A} están relacionados con los efectos sedantes de la adenosina. Un extracto metanol-agua de raíz de valeriana mostró afinidad por el receptor A₁ de la adenosina, comportándose como agonista parcial de dicho receptor^(17, 18). La actuación de extractos de valeriana sobre receptores de adenosina se ha comprobado también frente a la cafeína, estimulante del SNC cuyo efecto está mediado por bloqueo de los receptores A₁ y A_{2A} cerebrales. En voluntarios sanos, a los que se les administraba cafeína (200 mg) y una combinación de extractos de valeriana y lúpulo, se observó una disminución o inhibición (dependiendo de la dosis de extractos administrada) de los efectos estimulantes de la cafeína, en relación con el placebo⁽¹⁹⁾.

Otros componentes de la raíz de valeriana implicados en su actividad farmacológica son algunos lignanos, como el hidroxipino-resinol, para el que se ha demostrado afinidad por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}⁽²⁰⁾. Además, recientemente se ha aislado un nuevo lignano en la raíz de valeriana, el glucósido de olivilo, agonista parcial selectivo de receptores A₁ de la adenosina, lo cual hace pensar que también puede contribuir a la acción farmacológica de la valeriana⁽⁹⁾.

Diversos estudios *in vivo* realizados en animales de experimentación muestran que la valeriana y algunos componentes de la misma (ácido valerénico, valeranal, valeranona) producen relajación muscular en ratones. La valeranona (componente del aceite esencial) es capaz de reducir la motilidad espontánea en ratones y el ácido valerénico prolonga el tiempo de sueño inducido por barbitúricos⁽²¹⁾. Un extracto acuoso de valeriana administrado vía oral a ratones hembra produjo sedación manifestada por reducción de la motilidad espontánea. Dicha actividad fue directamente proporcional a la dosis de extracto administrada, pero menos pronunciada que la del diazepam y la clorpromacina. Este mismo extracto aumentó el tiempo de sueño barbitúrico inducido por tiopental⁽²²⁾. Más recientemente se ha demostrado que un extracto etanólico de raíz de *Valeriana officinalis* produce en ratas una disminución del tiempo necesario para conciliar el sueño y un incremento significativo de la actividad delta durante el sueño no-REM, estando esto en concordancia con la actuación de otros agonistas del receptor GABA_A, como el muscolin. Dicha actividad delta se considera un indicativo de la calidad del sueño; por tanto, se justificaría la utilidad de la valeriana no sólo como inductora del sueño sino también como capaz de producir un sueño de mejor calidad⁽²³⁾.

Además de los compuestos con actividad sedante e inductora del sueño citados anteriormente, la valeriana también contiene otros, como es el caso de algunos flavonoides, que son igualmente activos sobre el SNC. Así, la metil-apigenina presenta afinidad por el mismo lugar al que se unen las benzodiazepinas y tiene actividad ansiolítica, hecho también demostrado para un extracto alcohólico⁽²⁴⁾; la hesperidina es sedante e inductora del sueño, siendo esta última actividad potenciada por la presencia de metil-apigenina⁽⁶⁾; por otra parte, la linarina también se comporta como sedante e inductora del sueño y ambas acciones se ven potenciadas por el ácido valerénico⁽⁷⁾.

Estudios clínicos (tabla 1)

Desde 1982 se vienen realizando ensayos clínicos con la raíz de valeriana para evaluar su eficacia en el hombre, en relación a su actividad sedante e inductora del sueño. Podemos decir que los resultados obtenidos hasta el momento son prometedores, aunque no totalmente concluyentes.

En varios ensayos realizados a doble ciego y controlados por placebo se demuestra una mejora, estadísticamente significativa con respecto al placebo, del tiempo de inducción (conciliación) del sueño así como de la

Tabla 1. Estudios clínicos sobre *Valeriana officinalis*

	n	Valoración	Via administración	Comparación
Insomnio				
Leathwood et al., 1982	128	Latencia y calidad del sueño	Oral	Placebo
Leathwood et al., 1985	8	Actividad motriz/despertares nocturnos	Oral	Placebo
Balderey y Borbély, 1985	8	EEG, actividad motriz	Oral	Placebo
Schulz et al., 1994	14	EEG, EOG, EMG	Oral	Placebo
Donath et al., 2000	16	ASDA	Oral	Placebo
Ziegler et al., 2002	202	SF-B; CGI	Oral	Control
Diaper y Hindmarch, 2004	16	EEG; LSEQ	Oral	Placebo
Coxeter et al., 2003	24	Tiempo latencia/ Despertares nocturnos/tiempo total sueño	Oral	Placebo
Jacobs et al., 2005	391	ISI/Tiempo latencia / Despertares nocturnos	Oral	Placebo
Ansiedad/estrés				
Kohnen y Oswald, 1998	48	Parámetros conductuales	Oral	Placebo
Andreolini et al., 2002	36	HAMA	Oral	Placebo
Cropley et al., 2002	54	Frecuencia cardíaca Presión arterial	Oral	Control

n: número de participantes; valoración: tipo de escala aplicada en la validación de la eficacia. EEG: electroencefalograma; EOG: electrooculograma; EMG: electromiograma; ASDA: American Sleep Disorders Association; SF-B: Cuestionario validado sobre sueño; CGI: Impresión clínica global; LSEQ: cuestionario validado de evaluación del sueño; ISI: Insomnia Severity Index; HAMA: escala Hamilton de ansiedad.

VALERIANA (VALERIANA OFFICINALIS L.)

calidad del mismo ⁽²⁵⁻²⁷⁾, siendo estos efectos más notables en personas con problemas de insomnio que en aquellas que no los padecían ⁽²⁵⁾; a pesar de ello también se observaron efectos en individuos con sueño normal⁽²⁷⁾. Las dosis utilizadas oscilaron entre 400 y 900 mg de extracto acuoso de valeriana, comprobándose que la dosis de 900 mg no supuso una mejora con respecto a la de 400 mg, siendo la única diferencia observada una sedación residual presentada al día siguiente por algunas personas que recibieron la dosis más alta ⁽²⁶⁾.

Schulz *et al.* ⁽²⁸⁾ realizaron un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado por placebo, en mujeres con una edad media de 62 años y con problemas de sueño. Estas mujeres recibieron extracto acuoso estandarizado de valeriana durante 7 días. La polisomnografía realizada reveló un incremento del 6% del sueño con ondas lentas en el grupo de la valeriana y una disminución de aproximadamente un 4,5% en la etapa 1 del sueño no-REM, aunque no se observó ningún efecto en el tiempo de conciliación del sueño ni en el de duración del mismo. Posteriormente otros investigadores han confirmado el incremento del sueño con ondas lentas en pacientes con problemas de sueño, y tratados con extracto de valeriana durante 14 días ⁽²⁹⁾.

El sueño con ondas lentas (ondas delta de gran amplitud) o sueño profundo corresponde a las etapas 3 y 4 del sueño no-REM (sin movimientos oculares rápidos). El sueño con ondas lentas se concentra en la primera parte de la noche y tiene gran importancia en adultos jóvenes normales, en los que supone un 20% del tiempo de sueño total; sin embargo, va disminuyendo gradualmente con la edad y en los ancianos llega a ser muy escaso o incluso puede desaparecer. El valor reparador del sueño se atribuye a este sueño con ondas lentas y la reducción del mismo puede originar deterioro mental y de las actividades físicas, problemas psicológicos, desórdenes afectivos y alteración de la inmunidad ^(30, 31). De aquí se desprende la importancia de la actuación de la raíz de valeriana sobre el sueño con ondas lentas y su capacidad como hipnótico.

También se han realizado varios estudios en los que se compara la eficacia de la valeriana con benzodiazepinas. En uno de ellos (doble ciego, aleatorizado y multicéntrico) se compara la eficacia de 600 mg de valeriana frente a 10 mg de oxazepan, administrados a 202 pacientes insomnes durante 6 semanas, cada noche. Los resultados mostraron que los dos tratamientos tenían eficacia similar, manifestada por un incremento en la calidad del sueño ⁽³²⁾. Ahora bien, existen otros en-

sayos clínicos en los que no se pudo demostrar la eficacia de la valeriana en el tratamiento de las alteraciones del sueño. Así, en uno de ellos en que se investigó el efecto de la valeriana en pacientes con insomnio crónico, los resultados no mostraron diferencias entre la valeriana y el placebo en cuanto a capacidad para favorecer el sueño⁽³³⁾. Igualmente en otro ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado por placebo y utilizando un nuevo diseño basado en el empleo de internet, tampoco se encontraron para la valeriana mejores resultados que para el placebo⁽³⁴⁾.

Por otra parte, los resultados procedentes de distintos ensayos clínicos parecen ser indicativos de que la valeriana no sería adecuada para el tratamiento agudo del insomnio, siendo aconsejable un tratamiento que oscilara entre 2 y 4 semanas para conseguir una mejoría significativa del sueño^(29, 30, 35, 36).

En una revisión reciente sobre el empleo de la valeriana en problemas de sueño se considera que los resultados obtenidos hasta el momento ponen de manifiesto que si bien se trata de una planta segura, que podría ser útil en el tratamiento de alteraciones del sueño, su eficacia no está suficientemente constatada⁽³⁷⁾, por lo cual en opinión de los autores se hace necesaria la realización de estudios adecuadamente protocolizados con el fin de establecer la eficacia de la valeriana.

En otros estudios se ha procedido a la evaluación tanto de la capacidad de sedación de la valeriana como de su actuación sobre las funciones psicomotoras. Y si bien no existen datos suficientes que apoyen su comportamiento como sedante, algunos autores apuntan la posibilidad de que afecte al sueño mejorando la calidad del mismo en personas que padecen insomnio, a través del aumento de la cantidad de ondas lentas o sueño profundo⁽³⁸⁾, y ello sin deterioro, tras administración única, de las funciones psicomotora y cognitiva^(38, 39). En cuanto al estado de alerta, se encuentra ligeramente afectado en las dos horas posteriores a su administración, sin alteración en la mañana siguiente al tratamiento^(40, 41). Debido al amplio uso que se hace de la valeriana, estos resultados son importantes a la hora de establecer la posibilidad de su utilización por personas que realizan trabajos relacionados con la conducción, manejo de maquinaria peligrosa, etc.

En otro estudio se sugiere que la valeriana puede tener efectos beneficiosos en situaciones de estrés debido a su capacidad para reducir la

VALERIANA (VALERIANA OFFICINALIS L.)

reactividad fisiológica (medida mediante presión sanguínea y frecuencia cardíaca)⁽⁴²⁾. Estos resultados, junto a los que muestran la falta de actuación sobre la función cognitiva, hacen que la valeriana pueda ser considerada como una alternativa a las benzodicepinas para mitigar los efectos relacionados con dichas situaciones de estrés.

La raíz de valeriana es también objeto de amplio uso como ansiolítico. En relación a esta actividad existen algunos ensayos clínicos en los que se demuestra una reducción de la ansiedad en pacientes afectados por este desorden^(43, 44); sin embargo, estos estudios no han sido concluyentes, por lo que son necesarias investigaciones posteriores que confirmen la eficacia como ansiolítico de la raíz de valeriana.

Como resumen de los estudios clínicos realizados hasta el momento, podemos considerar a la raíz de valeriana como un remedio adecuado para el tratamiento del insomnio medio o moderado, debiendo ser administrada preferiblemente durante periodos de 2 a 4 semanas. Ahora bien, debido a las diferencias existentes tanto en las metodologías empleadas como en las dosis utilizadas, composición de los preparados y duración de los tratamientos, son necesarios estudios más rigurosos, con adecuados diseños experimentales, para confirmar definitivamente su eficacia.

INDICACIONES

Según la monografía de la OMS, la raíz de valeriana está indicada como sedante suave en casos de irritabilidad y excitabilidad nerviosa, acompañadas de alteraciones del sueño. Puede utilizarse como alternativa o posible sustituto de sedantes sintéticos como las benzodicepinas.

POSOLOGÍA

Se recomienda una dosis diaria para adultos de 1,5 a 2 g de polvo de planta o bien de 1 a 3 g como infusión. También se pueden utilizar extractos equivalentes, preparados con agua o etanol⁽⁸⁾.

Para aliviar la tensión nerviosa, inquietud e irritabilidad, la pauta posológica es de tres tomas/día.

Para mejorar el sueño se tomaría una sola dosis media hora a dos horas antes de acostarse, de acuerdo con la farmacocinética del ácido valerénico⁽⁴⁵⁾.

EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos asociados al empleo de la raíz de valeriana son escasos y raros. Pueden incluir jaquecas, molestias gastrointestinales⁽²⁹⁾ y mareos ⁽⁴⁰⁾. La utilización de altas dosis se ha relacionado con alteraciones de la función cardíaca, como bradicardia y arritmia.

Hay registrado un caso de hepatotoxicidad en mujeres que tomaron un preparado que contenía cuatro especies vegetales diferentes, entre ellas la valeriana, pero no se le puede atribuir a ella el daño ocasionado⁽⁴⁶⁾.

También hay un caso de aparición de complicaciones cardíacas y delirio después de la interrupción brusca del tratamiento con valeriana, a dosis elevadas y durante un tiempo prolongado⁽⁴⁷⁾.

CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES

No hay ninguna interacción de la valeriana recogida en ensayos clínicos, pero los resultados obtenidos *in vitro* sugieren que puede potenciar los efectos de barbitúricos, anestésicos y otros depresores del SNC^(48, 49). Tampoco hay datos sobre la potenciación de los efectos de la valeriana con el consumo de alcohol, aunque debería evitarse su consumo simultáneo.

No hay estudios de seguridad de la raíz de valeriana durante el embarazo; por tanto, su uso ha de ser establecido bajo criterio médico. Tampoco hay datos suficientes en relación a su excreción en la leche materna y a los efectos que pueda producir en el recién nacido, por lo que se desaconseja su uso en mujeres lactantes. No debe utilizarse en niños menores de 3 años.

ADVERTENCIAS

No se recomienda tomar raíz de valeriana antes de conducir o manejar maquinaria peligrosa, debido a que provoca una disminución de la vigilancia durante un tiempo comprendido entre una o dos horas después de su administración.

La mayoría de los estudios realizados no han mostrado toxicidad para la raíz de valeriana. Sin embargo, en los últimos años se han llevado a cabo algunos ensayos donde los resultados obtenidos ponen de manifiesto una posible genotoxicidad de altas dosis de raíz de valeriana^(50, 51).

VALERIANA (*VALERIANA OFFICINALIS* L.)

El ácido valerénico administrado a ratones en dosis crecientes produjo disminución de la motilidad espontánea, ataxia, espasmos musculares, convulsiones y muerte en un periodo de 24 horas⁽²¹⁾.

Los valepotriatos son mutagénicos para determinadas cepas de *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*^(52, 53). Sin embargo, debido a su gran inestabilidad, se descomponen rápidamente durante el almacenamiento de la droga y no son motivo de preocupación, ya que además son escasamente absorbibles. No obstante, como medida precautoria, se aconseja la utilización de preparados de valeriana que no contengan valepotriatos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Bruneton J.** Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales. 3.ª ed. Ed. Acribia, Zaragoza 2001.
2. **WHO** monographs on selected medicinal plants. Vol 1, 1999
3. **Castillo García E, Martínez Solís I.** Manual de Fitoterapia. Ed. Elsevier Masson, Barcelona 2007.
4. **Houghton P.** Herbal products: valerian. *Pharmacy Journal* 1994; 253: 95-96.
5. **Hiller K-O, Zetler G.** Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valeriana officinalis* L.: behavioural and anticonvulsivant properties. *Phytother Res* 1996; 10: 145-151.
6. **Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernández S, Medina JH, Paladini AC.** 6-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75: 537-545.
7. **Fernández S, Wasowski C, Paladini AC, Marder M.** Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 399-404.
8. **ESCOP.** Monografía de Valerianae radix (*Valeriana officinalis*), 2.ª ed., 2003.
9. **Schumacher B, Scholle S, Hölzl J, Khudeir N, Hess S, Müller CE.** Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A(1) adenosine receptors. *J Nat Prod* 2002; 65: 1479-1485.
10. **Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T.** Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root

extract-involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1994; 327: 220-231.

11. **Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Macedo T.** An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. *Planta Med* 1994; 60: 278-279.
12. **Cavadas C, Araujo I, Cotrim MD, Amaral T, Cunha AP, Macedo T, Fontes Ribeiro C.** In vitro study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their amino acids on GABA_A in rat brain. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1995; 45: 753-755.
13. **Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie JT, Ang-lee MK.** The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Anal* 2004; 98: 353-358.
14. **Trauner G, Khom S, Baburin I, Benedek B, Hering S, Kopp B.** Modulation of GABA_A Receptors by valerian extracts is related to the content of valerenic acid. *Planta Med* 2008; 74: 19-24.
15. **Santo MS, Ferreira F, Faro C, Pires E, Carvalho AP, Cunha AP, Macedo T.** The amount of GABA present in the aqueous extracts of valerian is sufficient to account for ³H-GABA release in synaptosomes. *Planta Med* 1994; 60: 475-476.
16. **Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR.** Valerian extract and valerenic acid are partial agonist of the 5-HT_{5A} receptor in vitro. *Mol Brain Res* 2005; 138: 191-197.
17. **Müller CE, Schumacher B, Brattström A, Abourashed EA, Koetter U.** Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptor. *Life Sci* 2002; 71: 1939-1949.
18. **Vissiennon Z, Sichardt K, Koetter U, Brattström A, Nieber K.** Valerian extract Ze 911 inhibits postsynaptic potentials by activation of adenosine A1 receptors in rat cortical neurons. *Planta Med* 2006; 72: 579-583.
19. **Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA, Koetter U, Brattström A.** The fixed combination of valerian and hops (Ze 91019) acts via a central adenosine mechanism. *Planta Med* 2004; 70: 594-597.
20. **Bodesheim U, Hölzl J.** Isolation and receptor binding properties of alkaloids and lignans from *Valeriana officinalis* L. *Pharmazie* 1997; 52: 386-391.
21. **Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster, AS.** Central nervous-depressant activity of valerenic acid in the mouse. *Planta Med* 1985; 51: 28-31.

VALERIANA (*VALERIANA OFFICINALIS* L.)

22. **Leuschner J, Müller J, Rudmann M.** Characterization of the central nervous depressant activity of a commercially available valerian root extract. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1993; 43: 638-641.
23. **Shinomiya K, Fujimura K, Kim Y, Kamei Ch.** 2005 Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed. *Acta Med* 1993; 59: 89-92.
24. **Hattesoht M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H.** Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither nor myorelaxant properties. *Phytomedicine* 2008; 15: 2-15.
25. **Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Muñoz-Box R.** Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17: 65-71.
26. **Leathwood PD, Chauffard F.** Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta Med* 1985; 51: 144-148.
27. **Balderer G, Borbely AA.** Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology* 1985; 87: 406-409.
28. **Schulz H, Stolz C, Muller J.** The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 147-151.
29. **Donath F, Quispe Bravo S, Diefenbach I, Maurer A, Fietze I, Roots I.** Critical evaluation of the administration of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000; 35: 47-53.
30. **Wheatley D.** Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 414-421.
31. **Lubin A, Moses JM, Johnson LC, Naitoh P.** The recuperative effects of REM sleep and stage 4 sleep on human performance after complete sleep loss: experiment 1. *Psychophysiol* 1974; 11: 133-146.
32. **Ziegler G, Plotch M, Miettinen-Baumann A, Collet W.** Efficacy and tolerability of valerian extract LI 56 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia – a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res* 2002; 7: 480-486.
33. **Coxeter PD, Schluter PJ, Eastwood HL, Nikles CJ, Glasziou PP.** Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomized n-of-1 trials. *Complement Ther Med* 2003; 11: 215-222.
34. **Jacobs BP, Bent S, Tice JA, Blackwell T, Cummings SR.** An internet-based randomized, placebo-controlled trial of Kava and Valerian for anxiety and insomnia. *Medicine* 2005; 84: 197-207.

35. **Diaper A, Hindmarch I.** A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleep-disturbed older adults. *Phytother Res* 2004; 18: 831-836.
36. **Schulz V, Hansel R, Blumenthal M, Tyler VE.** Rational Phytotherapy. Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg 2004.
37. **Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV.** A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 209-230.
38. **Glass JR, Sproule BA, Hermann N, Streiner D, Busto UE.** Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 260-268.
39. **Gutierrez S, Ang-Lee MK, Walker DJ, Zacny JP.** Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behavior* 2004; 78: 57-64.
40. **Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H, Schmidt U.** The influence of valerian treatment on "reaction time, alertness and concentration" in volunteers: *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 235-241.
41. **Gerhard U, Linnenbrink N, Georghiadou C, Hobi V.** 1996 Vigilance-decreasing effects of 2 plant-derived sedatives. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1999; 85: 473-481.
42. **Cropley M, Cave Z, Ellis J, Middleton RW.** Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. *Phytother Res* 2002; 16: 23-27.
43. **Kohnen R, Oswald WD.** The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 447-448.
44. **Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR.** Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res* 2002; 16: 650-654.
45. **Anderson GD, Elmer GW, Kantor ED, Templeton IE, Vitiello MV.** Pharmacokinetic of valerianic acid after administration of valerian in healthy subjects. *Phytother Res* 2005; 19: 801-803.
46. **MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S, Cobden I, Haye PC.** Hepatotoxicity of herbal remedies. *Br Med J* 1989; 299: 1156-1157.

VALERIANA (VALERIANA OFFICINALIS L.)

47. **Garges HP, Varia I, Doraiswamy PM.** Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 1566-1567.
48. **Hadley S, Petra JJ. Valerian.** *Am Fam Physician* 2003; 67: 1755-1758.
49. **Plushner S. Valerian: *Valeriana officinalis*.** *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 328-335.
50. **Hui-lian W, Dong-fang Z, Zhao-feng L, Yang L, Qian-rong L, Yu-zhen W.** *In vitro* study on the genotoxicity of dichloromethane extracts of valerian (DEV) in human endothelial ECV304 cells and the effect of vitamins E and C in attenuating the DEV-induced DNA damages. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 188: 36-41.
51. **Al-Majed AA, Al-Yahya AA, Al-Bekairi AM, Al-Shabanah OA, Qureshi S.** Studies on the cytological and biochemical effects of valerian in somatic and germ cells of Swiss albino mice. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1830-1837.
52. **Von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R, Dittmar W.** *In vitro* mutagenicity of valepotriates. *Arch Toxicol* 1985; 56: 267-271.
53. **Von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R.** Bacterial mutagenicity of the tranquilizing constituents of Valerianaceae roots. *Mutat Res* 1986; 169: 23-27.

Autores:

M.^a Pilar Montilla Herrera

M.^a Concepción Navarro Moll

M.^a Esperanza Crespo Gil

OTRAS PLANTAS PARA EL INSOMNIO

AMAPOLA (*Papaver rhoeas* L.)



DESCRIPCIÓN

Papaver rhoeas es una planta herbácea anual que crece de forma abundante y espontánea en terrenos incultos de Europa central y meridional, principalmente en suelos calizos. Posee flores dimeras con pétalos ovoides, con los bordes enteros y finos, de color rojo, que tienen una mancha negra en la base^(1,2).

La droga la constituyen los pétalos desecados.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Contiene mucílagos y diversos alcaloides (con un porcentaje total del 0,07%) como rhoeadina (mayoritario, más del 50% del total de alcaloides), allotropina, protopina, berberina, coptisina, sinactina, isocorhidina, roemerina y rhoegenina. Se ha detectado también la presencia de isorhoeadina y rhoegenina^(3,4).

En la amapola se encuentran presentes también otros metabolitos secundarios de naturaleza no alcaloídica como los antocianósidos, siendo el principal representante de este grupo el cianidol, y flavonoides (rutina, vitexina y luteolidina, entre otros)⁽⁵⁾

FARMACOLOGÍA

Los trabajos experimentales publicados sobre la actividad farmacológica de esta planta son escasos. La farmacología de su alcaloide mayoritario, rhoeadina (tetrahydrobenzacepina) no se conoce, pero algunos derivados próximos estructuralmente a él son antagonistas dopaminérgicos y neurolépticos.

Estudios extensos realizados en ratón sobre comportamiento y aspectos fármaco-toxicológicos de los extractos acuoso e hidroalcohólico obtenidos a partir de pétalos de *P. rhoeas* han demostrado que ambos extractos, carentes de alcaloides, reducen la conducta exploratoria y la actividad motora, además de actuar sobre otros parámetros comportamentales y de disminuir el tiempo de inducción del sueño. Tiene, además, un efecto sedante y depresor del sistema nervioso central. Se ha demostrado en animales de experimentación que el extracto hidroalcohólico de la planta mejora los síntomas en el síndrome de abstinencia a opiáceos^(6,7).

El extracto hidroalcohólico (90%) de la planta (parte aérea) posee actividad antioxidante y captadora de radicales libres. Se ha descrito también la actividad antiulcerogénica de *P. rhoeas* (raíces) en rata, observándose una importante disminución de las lesiones gástricas inducidas por etanol; los resultados de estos ensayos *in vivo* se han confirmado mediante estudio histopatológico, en el que se apreció una disminución del daño epitelial, de la hiperemia y de los cambios degenerativos del tejido gástrico. Esta actividad antiulcerogénica se ve favorecida por los efectos relajantes demostrados de la planta^(8,9).

Los mucílagos le confieren propiedades antitusivas y demulcentes.

INDICACIONES^(1, 2, 10)

P. rhoeas es una planta considerada sedante y antitusiva, usada tradicionalmente en el tratamiento sintomático de estados neurotónicos en el adulto, principalmente trastornos menores del sueño y en el tratamiento de afecciones de las vías respiratorias (catarros, tos, etc.).

AMAPOLA (PAPAVER RHOEAS L.)

Forma parte de preparados con efecto sedante para tratamiento del insomnio, nerviosismo y ansiedad y de preparados con plantas utilizadas para el tratamiento de afecciones respiratorias (antitusivas, expectorantes, etc.). Se han descrito también sus propiedades emolientes así como calmante de irritaciones intestinales y urinarias. Además es útil en bronquitis y neumonía.

Por vía externa se emplea en casos de blefaritis y conjuntivitis.

POSOLOGÍA

Se puede tomar polvo de la planta (de 1 a 1,2 g al día repartidos en 3 tomas). También se puede tomar en forma de infusión (preparada a partir de los pétalos): 1,6-2 g de droga por toma, 2-3 veces al día.

EFFECTOS ADVERSOS

Estudios toxicológicos realizados en ratón indican baja toxicidad. La DL₅₀ de los extractos acuoso e hidroalcohólico obtenidos a partir de los pétalos de *P. rhoeas* es de 4.000 mg/kg, mientras que la DL₅₀ de la rhoeadina es de 530 mg/kg (rata, i.p.)^(3,6,10)

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Hostettmann K.** Tout savoir sur les plantes. Ed. Favre. Lausanne, 1997.
- 2. Bruneton J.** Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. Ed. Acirbia. Barcelona, 2001.
- 3. Kalva YN, Sanyar G.** Alkaloids from Turkish Papaver rhoeas L. *Planta Med* 1989; 55: 488.
- 4. Rey JP, Levesque J, Kposset JP, Rolot, F.** Analytical studies of isorhoeadine and rhoegenine in petal extracts of *Papaver rhoeas* L. using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1992; 596: 276–280.
- 5. Matysik G, Benesz M.** Thin-layer chromatography and densitometry of anthocyanins in the petals of red poppy during development of the flowers. *Chromatographia* 1991; 32:19–22.
- 6. Soulimani R, Younos Ch, Jarmouni-Idrissi S, Bousta D, Khalouki F, Laila A.** Behavioral and pharmaco-toxicological study of *Papaver rhoeas* L. in mice. *J Ethnopharmacol* 2001; 74: 265–274.

7. **Sahraei H, Shams J, Faghih-Monzavi Z, Zardooz H, Pashaei-Rad S, Pourmotabbed A, Ghoshooni H, Kamalinejad M.** Effects of *Papaver rhoeas* extract on the development and expression of tolerance to morphine-induced locomotor activity in mice. *Pharm Biol* 2007; 45: 475 – 480.
8. **Gürbüz I, Üstün O, Yesilada E, Sezik E, Kutsal O.** Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *J Ethnopharmacol* 2003; 88: 93–97.
9. **Schaffer S, Schmitt-Schillig S, Müller WE, Eckert GP.** Antioxidant properties of mediterranean food plant extracts: geographical differences. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 115-124.
10. **Valnet J. Phytotherapie.** Ed. Maloine. Paris, 1992.

Autores:

P. Gómez-Serranillos

M. E. Carretero

T. Ortega

ESPIÑO BLANCO (*Crataegus* spp.)



DESCRIPCIÓN

El espino blanco es también conocido como espino albar, oxiacanto o majuelo. Se trata de un arbusto de elevado porte que corresponde a las especies botánicas *Crataegus laevigata* (Poir) DC, (= *C. oxyacantha* L. = *C. oxyacanthoides* Thuill.) y *C. monogyna* Jacq. (Lindm) de la familia Rosaceae. También se emplean sus híbridos y, de forma ocasional, otras especies de ámbito europeo como *C. pentagyna* Walsdt et Kit. ex Willd., *C. nigra* Walsdt et Kit. y *C. azarolus*⁽¹⁻⁶⁾. Se distribuye principalmente en áreas templadas del Hemisferio Norte.

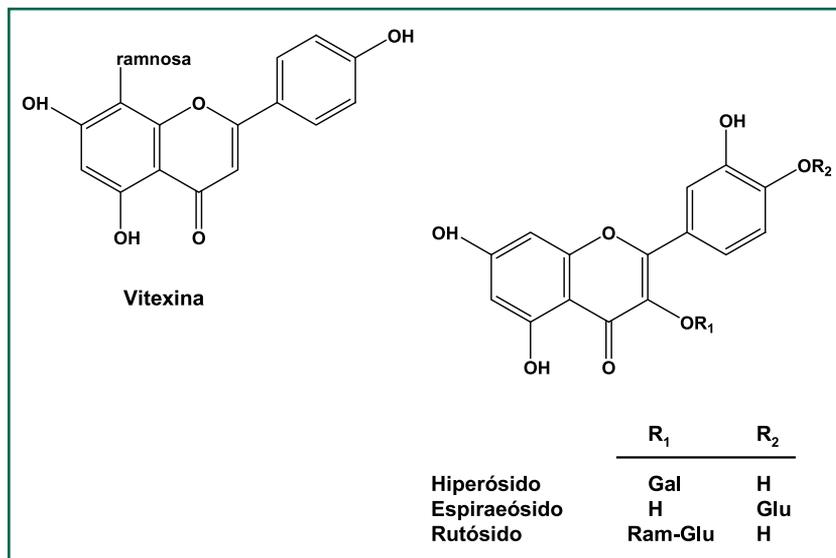
La parte empleada en terapéutica son sus sumidades floridas (*Folium cum Flore Crataegi* en farmacopeas) constituidas por hojas no muy grandes, pecioladas, profundamente lobuladas y flores con cinco sépalos triangulares y cinco pétalos blanco-amarillentos reunidas en corimbos densos. En ocasiones también se emplean los frutos, de color rojo-anaranjado, globosos o elipsoides.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Contiene numerosos componentes de naturaleza fenólica; los mayoritarios son flavonoides (no menos de 1,5 %)⁽³⁾ y proantocianidinas (1-3%). Los primeros son abundantes en las inflorescencias y los segundos en las hojas. También posee ácidos fenólicos (ácidos clorogénico y cafeico)^(2, 5, 6).

Entre los flavonoides se han identificado **O-heterósidos** derivados de la quercetina como hiperósido (3-O-galactósido), rutósido y espiraeósido y derivados de apigenina (7-O-glucosil-apigenina) y luteolina (3',7'-diglucosil-luteolina). También posee **C-heterósidos** (no menos de un 0,6%): vitexina, orientina, isovitexina, derivados de vitexina (2''-O-ramnosil-vitexina; 2''-O-ramnosil-acetil-vitexina) y derivados de apigenina (viceninas, escaftósido) (figura 1).

Estos compuestos han sido propuestos como marcadores quimiota-xonómicos para la diferenciación entre las especies de *Crataegus* de uso medicinal. Por ejemplo, 4''-acetil-vitexin-2''-O-ramnósido identificado en *C. monogyna* no se ha detectado en la especie europea *C. pentagyna*. Por el contrario, isorientina, orientina y 8-metoxi-kenferol-3-O-glucósido podrían ser empleados como marcadores de *C. pentagyna*, pues están ausentes o en muy baja concentración en *C. laevigata*⁽⁷⁾.



ESPIÑO BLANCO (*CRATAEGUS* SPP.)

La mayoría de las proantocianidinas son oligoméricas (picnogenoles): dímeros (B-2, B-4, B-5), trímeros (C-1), tetrámeros (D-1), pentámeros, etc. También posee un porcentaje importante de moléculas monómeras: (+)-catequina y (-)-epicatequina principalmente en las hojas.

Se han descrito además: aminas aromáticas (feniletilaminas); triterpenos pentacíclicos (ácidos ursólico y oleanólico) y sus derivados como el ácido crataególico –derivado 2 alfa-hidroxi del ácido oleanólico–, aceite esencial y sales minerales (potásicas).

FARMACOLOGÍA

Se trata de una de las plantas medicinales más empleadas en Estados Unidos y en Europa, especialmente en Alemania, donde es medicamento de prescripción. En medicina tradicional se ha utilizado como sedante en el tratamiento del insomnio y la ansiedad; como broncodilatador y antiespasmódico en asma y contracciones uterinas, así como para el tratamiento de la diarrea y alteraciones de la vesícula biliar^(5, 6, 8, 9).

Los extractos de espiño blanco y algunos de sus principios activos aislados han sido estudiados científicamente demostrando diversas actividades, la mayor parte de ellas relacionadas con órganos incluidos en el sistema cardiovascular.

Actividad sobre el SNC

Aunque no existen excesivas referencias bibliográficas que avalen los efectos sobre el SNC, la medicina tradicional indica que esta planta medicinal induce un efecto sedante principalmente en estados de nerviosismo asociados a una aceleración del ritmo cardíaco⁽⁸⁾.

Sí se ha comprobado que la administración intragástrica de un extracto etanólico al 60% de flores de *Crataegus oxyacantha* en ratones es capaz de prolongar el tiempo de sueño inducido por barbitúricos y de disminuir la motilidad espontánea basal y la actividad exploratoria^(5, 10).

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado y frente a placebo realizado sobre 36 voluntarios con hipertensión moderada, se observó que en el grupo que recibió una dosis de 500 mg/día de extracto de espiño blanco durante 10 semanas, no sólo se consiguió una reducción mantenida de los valores de presión diastólica al final del tratamiento, sino que se evidenció un constatable efecto ansiolítico a diferencia de

lo que ocurría tanto en el grupo placebo como en los que se aplicaron otros tratamientos⁽¹¹⁾.

Similares resultados se han encontrado en el estudio clínico, aleatorizado y frente a placebo realizado sobre 264 pacientes con ansiedad, publicado por Hanus y cols. (2004). En este caso se empleó un preparado que contenía espino blanco, amapola de California y magnesio⁽¹²⁾.

Actividad sobre el Sistema Cardiovascular

En cuanto a las propiedades de esta planta medicinal sobre el sistema cardiovascular, existe una amplia investigación científica. Los extractos de espino blanco poseen actividad cardiotónica, ligeramente antiarrítmica, hipotensora y vasodilatadora coronaria^(6, 13).

Se comenzó a emplear en el tratamiento de afecciones cardíacas a finales del siglo XIX. En la actualidad se utiliza en toda Europa y Estados Unidos, especialmente en Alemania y Suiza. En China forma parte de su medicina tradicional para afecciones cardíacas.

La investigación preclínica *in vitro* e *in vivo* ha demostrado que los preparados de esta planta medicinal mejoran la fuerza de contracción del músculo cardíaco (actividad inotrópica positiva), disminuyen la velocidad de conducción aurículo-ventricular, incrementan el flujo coronario y disminuyen la presión arterial.

El efecto sobre la fuerza de contracción del corazón ha sido confirmado en miocitos cardíacos y órganos aislados (corazón de cobaya), verificando también su capacidad para prolongar el periodo refractario y disminuir el consumo de oxígeno, por lo que, a diferencia de lo que ocurre con algunos fármacos cardiotónicos, además de mejorar la contracción, actúa como antiarrítmico⁽¹⁴⁾. Entre los mecanismos de acción propuestos que justifiquen esta actividad inotrópica figuran el posible bloqueo de la ATPasa Na^+/K^+ o la inhibición de fosfodiesterasa III. La actividad antiarrítmica parece estar relacionada con el bloqueo de corrientes repolarizantes de potasio en células cardíacas, de forma semejante a como lo hacen algunos fármacos de reconocida actividad antiarrítmica (amiodarona).

También se han realizado estudios experimentales para verificar el efecto que pueden tener los extractos de *Crataegus* en la hipertrofia ventricular⁽¹⁵⁾, proceso originado por el propio organismo como mecanismo de respuesta inicial a la insuficiencia cardíaca y caracterizado por alteraciones en el espesor de las paredes y en el tamaño de las células del cora-

ESPINO BLANCO (*CRATAEGUS SPP.*)

zón y por modificaciones en el volumen ventricular. En los animales tratados, ratas a las que previamente se indujo hipertrofia cardíaca experimental mediante constricción aórtica, se observa una menor hipertrofia compensatoria. El tratamiento con esta planta medicinal parece prevenir la modificación en el remodelado ventricular izquierdo, contrarrestando la disfunción miocárdica originada por sobrepresión. El mecanismo de acción no está aclarado, aunque en él podría intervenir la acción antioxidante y captadora de radicales libres de oxígeno de los componentes polifenólicos del espinos blanco o una potenciación de determinados sistemas enzimáticos como la óxido nítrico sintasa endotelial.

Además de estas actividades, diversos estudios indican que tanto los extractos de espinos blanco como algunos de sus principios activos aislados podrían tener actividad betabloqueante y vasodilatadora, principalmente en el territorio vascular coronario y periférico. En el mecanismo de acción vasodilatador parece intervenir de forma importante el endotelio vascular, pues se ha relacionado con un incremento en la liberación de NO (óxido nítrico) en algunos vasos ⁽¹³⁾.

En la vasodilatación periférica los extractos de *Crataegus* y alguno de sus componentes, principalmente C-heterósidos flavónicos (isovitexina, isoorientina), han demostrado tener actividad inhibidora del enzima de conversión de angiotensina⁽¹⁶⁾. Sin embargo, algunos autores proponen una acción sinérgica entre los componentes, pues ninguno de ellos consigue reproducir de forma aislada la actividad vasodilatadora del extracto completo. Lo que sí parece claro es que los preparados de espinos blanco normalizados actúan como antihipertensivos suaves debido a su efecto vasodilatador sobre diversos territorios vasculares⁽¹¹⁾.

A todos estos efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular hay que añadir la verificación de su actividad antiagregante plaquetaria, demostrada tanto en ensayos *in vitro* como en algunos estudios preliminares en humanos⁽¹³⁾.

Respecto a estos efectos sobre el sistema cardiovascular, se han realizado numerosos ensayos clínicos, gran parte de ellos aleatorizados y controlados frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en grados II y III de la escala NYHA (New York Heart Association)^(6,13). Los resultados obtenidos han demostrado que se consigue mejorar la tolerancia al esfuerzo y disminuir el edema de extremidades. La administración de extractos de espinos blanco consigue incrementar la fracción de eyección ecocardiográfica, disminuir moderadamente la presión arterial

sistólica y diastólica y reducir la frecuencia cardíaca. Los principios activos responsables parecen ser los flavonoides y procianidinas.

En este sentido son de destacar los metaanálisis publicados por Pittler y cols. en los años 2003 y 2008^(17, 18). En este último se han incluido 14 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego frente a placebo. En la mayoría de ellos se ha empleado un preparado elaborado exclusivamente con espino blanco y por lo general en tratamiento coadyudante con medicamentos habitualmente empleados en la insuficiencia cardíaca crónica. Las conclusiones de estos trabajos confirman la eficacia del espino blanco en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

En el año 2007 se han publicado los resultados del estudio SPICE, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de un extracto de *Crataegus* cuando es administrado conjuntamente con otros tratamientos convencionales (diuréticos, IECA, beta bloqueantes) para reducir la mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, frente a placebo realizado en 156 centros en 13 países europeos. Los pacientes incluidos corresponden a las clases II y III de la NYHA con una fracción de eyección ecocardiográfica $\leq 35\%$. 1.338 fueron tratados durante 24 meses con una dosis de 450 mg/2 veces día y 1.343 con el placebo. Los resultados han mostrado su seguridad, pero sólo una reducción pequeña en la mortalidad en el grupo de pacientes con mayor fracción de eyección, si bien los autores concluyen en la necesidad de realizar nuevos estudios⁽¹⁹⁾. No se observó, por el contrario, disminución de la mortalidad cardíaca general, incidencia de infartos de miocardio y hospitalizaciones.

También algunos ensayos clínicos han mostrado eficacia en el control de síntomas de angina de pecho estable⁽¹³⁾. Por el contrario, no existen ensayos clínicos que demuestren su eficacia antiarrítmica en humanos.

En cuanto a la eficacia antihipertensiva, recientemente se ha publicado un ensayo aleatorizado y controlado frente a placebo realizado con 80 pacientes con diabetes tipo 2, con dieta controlada, en el que se ha constatado una disminución en la presión arterial diastólica aunque no en la sistólica, en aquellos pacientes que recibieron una dosis de 1.200 mg/día de extracto durante 16 semanas⁽²⁰⁾.

Otras acciones

La presencia de abundantes compuestos polifenólicos le confiere propiedades antioxidantes capaces de proteger a las células del daño oxida-

ESPINO BLANCO (*CRATAEGUS SPP.*)

tivo de etiología diversa^(21, 22). Por ejemplo, previene el daño originado por procesos de isquemia-reperusión no sólo en tejido miocárdico, origen de algunas arritmias graves (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), sino también en células cerebrales⁽²³⁾.

La administración de espino blanco previene igualmente el daño oxidativo en hígado y páncreas y la oxidación de LDL-colesterol⁽²⁴⁾.

Se han descrito además propiedades antiinflamatorias y ligeramente diuréticas. Algunos de los componentes del espino blanco como triterpenos (ac. ursólico, oleanólico), ácidos fenólicos (ác. cafeico) o proantocianidinas, tienen actividad inhibitoria de distintos enzimas implicados en el proceso inflamatorio como fosfolipasa A2, ciclooxigenasa, lipoxigenasa, elastasa leucocitaria humana o factores de transcripción (NF- κ B), que contribuyen a la reconocida actividad antiinflamatoria de esta planta medicinal. Estas propiedades antiinflamatorias pueden contribuir también a la prevención de algunas enfermedades vasculares como la aterosclerosis⁽²⁵⁾.

Por otra parte, algunos extractos de *Crataegus* previenen la apoptosis en células endoteliales vasculares, proceso relacionado con las alteraciones en la superficie de la capa endotelial y en su permeabilidad, implicado en la aterogénesis⁽²⁶⁾.

Los componentes del espino blanco han demostrado poseer, además de actividad antioxidante y antiinflamatoria, actividad espasmolítica. Por ejemplo, Vitexina a diferencia de isovitexina inhibe las contracciones inducidas por acetilcolina en duodeno aislado de rata⁽²⁷⁾.

INDICACIONES

Bajo supervisión médica, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica y corazón senil.

En la actualidad, tal como indica la New York Heart Association (NYHA) se emplea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en grado II y como coadyuvante de otros tratamientos para mejorar su eficacia y disminuir la incidencia de efectos adversos^(1, 3, 5, 28). También puede utilizarse en hipertensión arterial leve, arritmias ligeras (palpitaciones) y en la prevención de arteriosclerosis⁽¹⁾.

Se ha empleado en alteraciones leves del SNC: Ansiedad, estrés y problemas del sueño; como antiespasmódico y como fuente de obtención de flavonoides⁽¹⁾.

POSOLOGÍA

La dosis diaria aconsejada, por vía oral, debe estar incluida entre los 160-900 mg de extracto seco hidroalcohólico (etanólico al 45% v/v o metanólico al 70% v/v) con una relación droga extracto de 4-7:1⁽³⁾, repartida en dos o tres tomas. La Comisión E⁽¹⁾ indica que dichos extractos han de estar normalizados conteniendo entre 30-169 mg de proantocianidinas expresados en epicatequina y/o 3,5-19,8 mg de flavonoides calculados como hiperósido. La OMS⁽⁵⁾, indica que el extracto etanólico al 45% debe contener un 18,75% de procianidinas oligoméricas (epicatequina) y el metanólico al 70% un 2,2% de flavonoides (hiperósido). Para observar un beneficio terapéutico puede ser necesario un tratamiento de entre 4 a 6 semanas.

La dosis eficaz de droga pulverizada varía en un rango entre 2-5 g/día. Si se administra en forma de infusión: 1-1,5 g de droga 3 a 4 veces/día, durante un periodo de tratamiento similar al indicado para los extractos.

EFFECTOS ADVERSOS

Se considera que posee un amplio margen terapéutico. Los ensayos clínicos demuestran una buena tolerabilidad y una baja incidencia de efectos adversos que son de escasa gravedad y poco duraderos (náuseas, cefalea, sudoración, trastornos digestivos leves, erupciones de escasa gravedad y una ligera bradicardia)^(17, 18, 29).

La toxicidad es muy baja y prácticamente nula (toxicidad aguda: > 3.000 mg/kg de extracto hidroalcohólico en rata y ratón por vía oral; DL50: 750-1.200 mg/kg por vía intraperitoneal; toxicidad crónica: > 300 mg/kg/día durante 26 semanas).

CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES

Por precaución, debido a la falta de estudios científicos, la OMS desaconseja su empleo sin supervisión médica en lactancia y en embarazo. En este último caso, tras haberse evidenciado un efecto relajante ligero de la musculatura uterina.

Aunque no han sido publicadas interacciones con otros fármacos, debido a la gravedad de la enfermedad cardíaca y, por lo general, al estrecho margen terapéutico de algunos de los fármacos empleados en su tratamiento, no debe administrarse con otros fármacos cardiotónicos (digitálicos)

ESPINO BLANCO (CRATAEGUS SPP.)

ni antiarrítmicos sin supervisión médica, pues podría potenciar los efectos de los mismos. Tampoco es conveniente su administración con fármacos anti-coagulantes ni antihipertensivos sin consultar previamente con el médico.

ADVERTENCIAS

Cuando se utiliza para afecciones cardíacas, si los síntomas perduran tras 6 semanas de tratamiento o bien se aprecia edema en las piernas, debe consultarse al médico⁽³⁾.

Como ocurre con todas las plantas medicinales, la eficacia y seguridad del espino blanco dependen de su calidad⁽³⁰⁾. Por ello deben emplearse preparados normalizados que hayan sido almacenados en recipientes bien cerrados protegidos de la luz y de la humedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council. Integrative Medicine Communications USA, 2000.
- 2. Bruneton J.** Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales. Editorial Acribia, Zaragoza, 2001.
- 3. ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2.ª ed., Ed Thieme, 2003, pp. 99-106.
- 4. Real Farmacopea Española.** Ministerio de Sanidad y Consumo. 2.ª edición, 2002. RFE.
- 5. WHO monographs on selected medicinal plants.** World Health Organization, Geneva. Vol. 2, pp. 66-82.
- 6. Cañigual S, Vanaclocha B.** Interés terapéutico de la sumidad de espino blanco. *Revista de Fitoterapia* 2000, 1: 85-93.
- 7. Prinz S, Ringl A, Huefner A, Pemp E, Kopp B.** 4'''-Acetylvitexin-2'' O-rhamnoside, isoorientin, orientin, and 8-methoxykaempferol-3-O-glucoside as markers for the differentiation of *Crataegus monogyna* and *Crataegus pentagyna* from *Crataegus laevigata* (Rosaceae). *Chem Biodivers* 2007; 4: 2920-31.
- 8. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD.** Plantas medicinales. 1.ª ed. Pharma Editores SL, Barcelona, 2005.
- 9. Chang Q, Zuo Z, Harrison F, Chow MS.** Hawthorn. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 605-12.

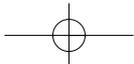
10. **Della Loggia R, Tubaro A, Redaelli C.** Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extract and a combination of them. *Riv Neurol* 1981, 51: 297-310.
11. **Walker AF, Marakis G, Morris AP, Robinson PA.** Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother Res* 2002, 16: 48-54.
12. **Hanus M, Lafon J, Mathieu M.** Double blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin* 2004, 20: 63-71.
13. **Dalli Peydro E.** La sumidad florida del espino blanco en terapéutica cardiovascular. *Revista de Fitoterapia* 2004, 4: 5-21.
14. **Long SR, Carey RA, Crofoot KM, Proteau PJ, Filtz TM.** Effect of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*) crude extract and chromatographic fractions on multiple activities in a cultured cardiomyocyte assay. *Phytomedicine* 2006;13: 643-50.
15. **Hwang HS, Bleske BE, Ghannam MM, Converso K, Russell MW, Hunter JC, Boluyt MO.** Effects of hawthorn on cardiac remodeling and left ventricular dysfunction after 1 month of pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22:19-28.
16. **Lacaille-Dubois MA, Franck U, Wagner H.** Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine* 2001, 8(1): 47-52.
17. **Pittler MH, Schmidt K, Ernst E.** Hawthorn extract for treating chronic heart failure: Meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2003; 114: 665-674.
18. **Pittler MH, Guo R, Ernst E.** Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 23: CD005312.
19. **Cleland JG, Coletta AP, Clark AL.** Clinical trials update from the American College of Cardiology 2007: ALPHA, EVEREST, FUSION II, VALIDD, PARR-2, REMODEL, SPICE, COURAGE, COACH, REMADHE, pro-BNP for the evaluation of dyspnoea and THIS-diet. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:740-5.
20. **Walker AF, Marakis G, Morris AP, Simpson E, Hope JL, Robinson PA, Hassanein M, Simpson HCR.** Hypotensive effects of hawthorn

ESPINO BLANCO (*CRATAEGUS SPP.*)

- for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 437-443.
21. **Cui T, Nakamura K, Tian S, Kayahara H, Tian YL.** Polyphenolic content and physiological activities of Chinese hawthorn extracts. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70: 2948-56.
 22. **Kiselova Y, Ivanova D, Chervenkov T, Gerova D, Galunska B, Yankova T.** Correlation between the in vitro antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from Bulgarian herbs. *Phytother Res* 2006; 20: 961-5.
 23. **Zhang DL, Zhang YT, Yin JJ, Zhao BL.** Oral administration of *Crataegus* flavonoids protects against ischemia/reperfusion brain damage in gerbils. *J Neurochem* 2004; 90: 211-9.
 24. **Quettier-Deleu C, Voiselle G, Fruchart JC, Duriez P, Teissier E, Bailleul F, Vasseur J, Trotin F.** Hawthorn extracts inhibit LDL oxidation. *Pharmazie* 2003; 58: 577-81.
 25. **Ahumada C, Sáenz T, García D, De La Puerta R, Fernández A, Martínez E.** The effects of a triterpene fraction isolated from *Crataegus monogyna* Jacq. on different acute inflammation models in rats and mice. Leucocyte migration and phospholipase A2 inhibition. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49:329-31.
 26. **Ling S, Nheu L, Dai A, Guo Z, Komesaroff P.** Effects of four medicinal herbs on human vascular endothelial cells in culture. *Int J Cardiol* 2008, in press
 27. **Ragone MI, Sella M, Conforti P, Volonté MG, Consolini AE.** The spasmolytic effect of *Aloysia citriodora*, Palau (South American cedrón) is partially due to its vitexin but not isovitexin on rat duodenums. *J Ethnopharmacol* 2007; 113: 258-66.
 28. **Rigelsky JM, Sweet BV.** Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am J Health Syst Pharm* 2002, 59(5): 417-22.
 29. **Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E.** Adverse-event profile of *Crataegus* spp.: a systematic review. *Drug Saf* 2006;29(6):523-35.
 30. **Peschel W, Bohr C, Plescher A.** Variability of total flavonoids in *Crataegus*-Factor evaluation for the monitored production of industrial starting material. *Fitoterapia* 2008; 79: 6-20.

Autores:

T. Ortega, M. E. Carretero
P. Gómez-Serranillos



LAVANDA (*Lavandula angustifolia* Mill.)



DESCRIPCIÓN

Se emplean las sumidades floridas y el aceite esencial de distintas especies del género *Lavandula* (*L. angustifolia* Mill., *L. officinalis* Chaix, *L. vera* DC).

La lavanda es un arbusto con raíz pivotante y tallos erectos, no ramificados, desprovistos de hojas en la cima; las hojas son sésiles, de color verde ceniciento y lineares. Las flores, de color azul característico, se encuentran agrupadas en espigas sobre un largo pedúnculo. Se trata de una especie espontánea en toda la cuenca mediterránea occidental y se cultiva en distintos países (España, Francia, Bulgaria). Su área de distribución es coincidente con la de *Lavandula latifolia* Medic, con la que forma un híbrido, *L. x intermedia* Emeric ex Loisel., conocido como lavandín⁽¹⁾.

Tradicionalmente es usada como digestiva, espasmolítica, antiséptica de las vías respiratorias y urinarias, analgésica y sedante. Popular-

mente se considera que la inhalación de las sumidades floridas de estas especies aromáticas produce un efecto tranquilizante, por lo que se preparan almohadas con flor seca de lavanda para ayudar a conciliar el sueño⁽²⁾.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Las sumidades floridas de la lavanda contienen aceite esencial, rico en monoterpenos (linalol, 20-45%; acetato de linalilo, terpinen-4-ol, lavandulol, acetato de lavandulilo y alcanfor) (fig.1). En la composición de su aceite esencial también entran a formar parte derivados sesquiterpénicos, como el β -cariofileno y su epóxido. Según la Real Farmacopea Española, la droga desecada debe contener como mínimo 1,3% de aceite esencial.

Además, en la composición química de las sumidades de lavanda entran a formar parte distintos derivados polifenólicos, tales como derivados del ácido cinámico (ácido rosmarínico), cumarinas (umbeliferona y herniarina), taninos (5-10%), flavonoides (luteolina), triterpenos (ácido ursólico) y fitosteroles^(1, 2, 3).

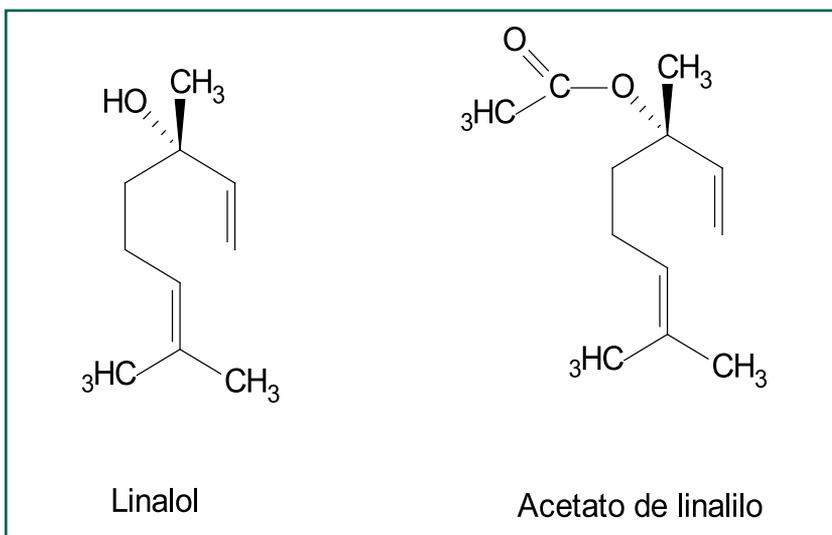


Figura 1. Principales componentes del aceite esencial de *Lavandula angustifolia*

FARMACOLOGÍA

Actividad ansiolítica y sedante

Tanto el aceite esencial de lavanda como su principal componente, el linalol, se comportan como sedantes⁽⁴⁾, afectando la neurotransmisión y disminuyendo la tensión arterial⁽⁵⁾. En ensayos preclínicos realizados sobre ratas se ha demostrado que el aceite esencial de lavanda produce un estímulo olfativo, con cambios en la conducta relacionados con la ansiedad, tales como los movimientos periféricos, indicativos de la capacidad de huida de un entorno desconocido, y la defecación, indicador del estado emocional en los animales, además de un aumento en la inmovilidad, hecho este último que sugiere un efecto sedante⁽⁶⁾. Además, los resultados procedentes de la aplicación en ratones de las denominadas pruebas anticonflicto⁽⁷⁾, indicadoras del grado de ansiedad, muestran la actividad ansiolítica sobre este modelo animal tanto del aceite esencial de lavanda como del linalol.

Por otra parte, el aceite esencial de lavanda a bajas concentraciones potencia *in vitro* la respuesta de los receptores gabaérgicos, mientras que a altas concentraciones las inhibe⁽⁸⁾.

Igualmente en estudios sobre animales de experimentación ha sido puesto de manifiesto que el aceite esencial de lavanda produce un incremento en las ondas α de electroencefalograma asociadas con la relajación⁽⁹⁾, mientras que el linalol, principal componente del aceite esencial, produce una disminución de las ondas β cerebrales, asociadas con el estado de alerta y el despertar⁽¹⁰⁾.

Estos resultados son consistentes con distintos ensayos clínicos en los que se demuestra que el aceite esencial de lavanda mejora el sueño y los estados de ansiedad⁽¹¹⁾.

Aspectos clínicos

En lo que concierne a la posible actuación de la lavanda en los desórdenes del sueño, en un ensayo realizado sobre 31 voluntarios jóvenes se investigó la incidencia sobre la calidad del sueño de la inhalación del aceite esencial de lavanda; en el grupo de voluntarios expuestos a la inhalación de este aceite esencial se observó un incremento de las ondas lentas del sueño (sueño profundo), con aumento del estadio 2 y disminución

del sueño REM. Por otra parte, los integrantes de este grupo relataron encontrarse con mayor vigor al despertar, a diferencia de los del grupo control⁽¹²⁾. Los resultados obtenidos en otro ensayo clínico (simple ciego, aleatorizado) en el que se evaluó la calidad del sueño según la escala de Pittsburg (PSQI) pusieron de manifiesto que la aromatización del área de descanso con aceite esencial de lavanda producía un significativo descenso en la citada escala⁽¹³⁾, lo cual indica una mejoría en la calidad del sueño (tabla 1).

En relación con la actuación de *L. angustifolia* sobre los estados de ansiedad se han realizado distintos ensayos clínicos. Así, en una experiencia realizada sobre un reducido grupo de mujeres jóvenes, se ha podido observar que la exposición al aroma del aceite esencial de lavanda produce un incremento en el tono parasimpático, con disminución en la relación entre la frecuencia cardíaca alta y baja, además de una activación metabólica de determinadas regiones cerebrales, tales como la orbito-frontal, tallo cerebral, tálamo y cerebelo, según ha podido ser estableci-

Tabla 1. Estudios clínicos sobre *Lavandula angustifolia*

	n	Valoración	Vía administración	Comparación
Insomnio				
Goel et al., 2005	31	EEG	Inhalatoria	Placebo
Lewitt et al., 2005	10	PSQI	Inhalatoria	Placebo
Ansiedad				
Duan et al., 2007	10	EEG/PET	Inhalatoria	-
Field et al., 2005	11	EEG/FC	Inhalatoria	-
Dimpfel et al., 2004	16	EEG	Oral	Placebo
Lehrner et al., 2005	200	STAI/MBDF	Inhalatoria	Control
Louis et al., 2002	17	Escala ansiedad	Inhalatoria	Control
Itai et al., 2000	14	HAMA	Inhalatoria	Control
Depresión				
Akhodzadeh et al., 2003	55	HRSD	Oral	Placebo
Dolor				
Kim et al., 2007	54	OAA/SS	Inhalatoria	Placebo
Kim et al., 2006	50	NRS	Inhalatoria	Placebo
Han et al., 2006	45	VAS	Tópica	Placebo
Demencia				
Holmes et al., 2002	15	PAS	Inhalatoria	Placebo
Lee, 2005	45	Escala conducta	Inhalatoria	Placebo

n: número de participantes; **valoración**: tipo de escala aplicada en la validación de la eficacia. **EEG**: electroencefalograma; **PSQI**: índice Pittsburgh de calidad de sueño; **PET**: tomografía de emisión de positrones; **FC**: frecuencia cardíaca; **STAI**: Inventario de rasgos de ansiedad; **MBDF**: escala de conducta y estado de alerta; **HRSD**: escala de Hamilton para la Depresión; **OAA/SS**: escala de depresión y alerta; **NRS**: escala numérica de evaluación del dolor; **VAS**: escala visual análoga para evaluación del dolor; **PAS**: escala Pittsburgh de agitación.

LAVANDA (*LAVANDULA ANGUSTIFOLIA* MILL.)

do mediante PET (tomografía de emisión de positrones); estos datos son indicativos de un efecto ansiolítico no acompañado por depresión del sistema nervioso central⁽¹⁴⁾. En otro ensayo clínico⁽¹⁵⁾, realizado al igual que el anterior sobre un bajo número de participantes que fueron expuestos al aroma de lavanda, los datos electroencefalográficos mostraron un incremento en la actividad del lóbulo frontal izquierdo, hecho que se asocia a una disminución del estado depresivo⁽¹⁶⁾ y a una conducta positiva. Por otra parte se observó un incremento en las ondas β , característico de un aumento en la percepción en el procesamiento de la información, así como de las ondas θ (teta), cuyo aumento está relacionado con el estado de relajación. Estas modificaciones en el EEG tras oler el preparado con aceite esencial de lavanda se observaron hasta dos minutos tras la exposición al aroma, si bien el efecto relajante descrito por los participantes en el estudio fue más prolongado. Otro parámetro considerado fue el relativo a la frecuencia cardíaca, cuya disminución fue, al igual que en el caso de las ondas θ (teta), consistente con el incremento de la relajación experimentada por los participantes en el estudio. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, se exploró la actuación por vía oral de un preparado que contenía aceite esencial de lavanda, avena, extracto de lúpulo y melisa. Los datos del electroencefalograma mostraron un incremento de las ondas α_1 y α_2 y, por tanto, del estado de relajación; igualmente se observó un aumento de las ondas β , tal y como ocurre tras la administración de fármacos con demostrada actividad ansiolítica⁽¹⁷⁾.

Los resultados obtenidos en el ensayo clínico realizado por Lehrner *et al.*⁽¹¹⁾, en el que tomaron parte 200 pacientes de una clínica dental con estado emocional alterado, muestran que los pacientes expuestos al aroma de lavanda presentaron menor grado de ansiedad, una actitud positiva y mayor tranquilidad que los integrantes del grupo control. Igualmente han sido investigados los efectos de la aromaterapia con aceite esencial de lavanda en un corto número de pacientes sometidos a hemodiálisis, en los que se valoraron tanto parámetros relativos a la conducta como el grado de ansiedad, dato este último que se estableció mediante aplicación de la escala de Hamilton para la ansiedad (HAMA)⁽¹⁸⁾; los resultados obtenidos mostraron que la administración por vía inhalatoria del aceite esencial de lavanda redujo la ansiedad en estos pacientes. En otro ensayo clínico realizado con 17 pacientes cancerosos, y en el que se evaluaron distintos parámetros (nivel de dolor, ansiedad, depresión, sensación de bienestar), los resultados obtenidos tras someter a los inte-

grantes del estudio a un ambiente aromatizado con aceite esencial de lavanda mostraron que éstos experimentaron una mejoría, en relación con el grupo control, en los parámetros relativos a la sensación dolorosa y el estado de ansiedad⁽¹⁹⁾; además, la mayoría de los participantes en el ensayo se declararon a favor de continuar con este tratamiento aromaterápico tras la finalización del ensayo. Por otra parte, según los datos procedentes de un ensayo aleatorizado frente a placebo, en el que se evaluó la actuación del aceite esencial de lavanda en la dismenorrea o regla dolorosa, la aplicación mediante masaje abdominal de esta esencia produjo una disminución significativa de los calambres menstruales⁽²⁰⁾.

En cuanto a la posible actuación del aceite esencial de lavanda sobre los estados depresivos, los resultados obtenidos en un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, frente a placebo, sugieren que la lavanda puede ser un buen coadyuvante en el tratamiento de la depresión leve o moderada, ya que se comprobó que la asociación de tintura de lavanda con la terapia antidepresiva convencional (antidepresivos tricíclicos) producía una mejoría más notable y de más rápida aparición⁽²¹⁾.

Igualmente han sido realizados ensayos relativos al efecto analgésico del aceite esencial de *L. angustifolia*. Así, en un reciente ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado, en el que tomaron parte 54 pacientes con obesidad mórbida que habían sido sometidos a cirugía laparoscópica para la implantación de una banda gástrica, se puso de manifiesto que el grupo al que en el postoperatorio se había administrado mediante máscara de oxígeno aceite esencial de lavanda, vieron reducidas a la mitad sus necesidades de administración de opiáceos para el tratamiento del dolor postquirúrgico⁽²²⁾. Sin embargo, siguiendo idéntica metodología, en el estudio realizado con un grupo de mujeres sometidas a biopsia mamaria, no se vieron disminuidas las necesidades de administración de analgésicos⁽²³⁾. Otro campo en el que se ha investigado la posible actuación del aceite esencial de *L. angustifolia* es el correspondiente a pacientes con demencia severa. En este sentido, en un ensayo controlado frente a placebo, realizado con 15 pacientes afectados por esta dolencia, se observó una discreta mejoría en el estado de agitación de estos enfermos [medición realizada según la escala Pittsburgh (PAS)], tras ser expuestos a un ambiente aromatizado con aceite esencial de lavanda⁽²⁴⁾. Resultados similares se observaron en otro estudio frente a placebo llevado a cabo sobre pacientes con el mal de Alzheimer, en los que se apreció mejoría en el estado emocional y en la agresividad, sin modificaciones en la función cognitiva⁽²⁵⁾.

LAVANDA (*LAVANDULA ANGUSTIFOLIA* MILL.)

Se puede considerar que los datos procedentes de este conjunto de ensayos clínicos ratifican la actuación de la lavanda y su aceite esencial en estados de ansiedad y alteraciones del sueño.

Otras acciones

En un modelo *in vitro*, el aceite esencial de *L. angustifolia* ha mostrado actividad espasmolítica sobre el músculo liso⁽²⁶⁾, lo cual podría apoyar su empleo tanto como carminativo como en el tratamiento de dolores espásticos gastrointestinales; dicha actividad espasmolítica se encuentra mediada, al menos en parte, por la modulación del AMPc (adenosin monofosfato cíclico). Por otra parte, en estudios realizados sobre animales de experimentación, se puso de manifiesto la actividad anestésica local⁽²⁷⁾ del aceite esencial de lavanda, probablemente en relación con la capacidad de dicha esencia de bloquear los canales de Na⁺. Además, al igual que la gran mayoría de los aceites esenciales, el obtenido a partir de las inflorescencias de *L. angustifolia* presenta actividad antibacteriana, si bien discreta.

El aceite esencial de otra especie del género *Lavandula*, *L. hybrida* Rev. y dos de sus principales componentes, linalol y acetato de linalilo, administrados por vía oral, ejercieron en ratas un efecto gastroprotector frente a úlceras inducidas mediante etanol; sin embargo, no previnieron las inducidas por indometacina, lo cual indica que su actuación no se encuentra mediada por interferencia con la cascada del ácido araquidónico. Su actividad gastroprotectora frente al etanol podría ser explicada por la mejora que produce en la microcirculación en la mucosa gástrica. Por otra parte, la inhalación de aceite esencial de lavanda, a dosis inferiores a las necesarias para obtener un efecto sedante, dio lugar a un efecto analgésico⁽²⁸⁾, en el cual parece encontrarse implicado tanto el sistema opioide, ya que el efecto analgésico del aceite esencial fue abolido por la administración de naloxona, como el sistema colinérgico, dado que el bloqueo de los receptores muscarínicos y nicotínicos previno la antinocicepción por el aceite esencial. Además, ha sido puesto de manifiesto en un modelo animal de tromboembolismo pulmonar agudo que este aceite esencial posee actividad antiagregante plaquetaria⁽²⁹⁾.

Además de las anteriores acciones ha sido demostrado que los componentes mayoritarios del aceite esencial de lavanda, linalol y acetato de linalilo poseen una actividad antiinflamatoria significativa frente al edema

plantar inducido con carragenina⁽³⁰⁾. Finalmente, de acuerdo con los resultados obtenidos en experiencias *in vitro*, el extracto acuoso de flores de lavanda presenta un efecto neuroprotector frente a la toxicidad inducida por glutamato⁽²⁾.

INDICACIONES

Las indicaciones aprobadas por la Comisión E son las relativas a tratamiento de estados de intranquilidad, insomnio, trastornos funcionales digestivos de origen nervioso⁽³¹⁾.

Popularmente se emplea en forma local para la desinfección y cicatrización de heridas, en eritema solar, dermatitis del pañal, etc. El aceite esencial, en forma tópica, como repelente de insectos y para aliviar cefaleas.

POSOLOGÍA

Posología recomendada por la comisión E:

- Uso interno
 - Infusión: 1-2 cucharaditas de droga desecada por taza.
 - Extracto fluido (1:1): 10-20 gotas, tres veces al día.
 - Aceite esencial: 1 a 4 gotas (20-80 mg aproximadamente), por ejemplo sobre un terrón de azúcar
- Uso tópico: preparado para baño, 20-100 g de droga desecada en 20 l de agua

ADVERTENCIAS

Debido a su contenido en taninos, la administración de la droga en forma de infusión puede agravar la gastritis y la úlcera péptica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rombi M.** 100 plantas medicinales. Ed. Romart, Niza, 1991.
2. **Vanaclocha B, Cañigueral S.** Fitoterapia. Vademécum de prescripción. 4.ª ed. Masson, Barcelona 2003.
3. **Villaescusa Castillo L, Martín López.** Fitoterapia para el insomnio, la ansiedad y el nerviosismo. En: *Manual de Fitoterapia*, eds.: Castillo García E, Martínez Solís I. Ed. Elsevier Masson, 2007, 167-185.

4. **Buchbauer G, Jirovetz L, Jager W, Plank C, Dietrich H.** Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation *J Pharm Sci* 1993; 82: 660-664.
5. **Tanida M, Niijima A, Shen J, Nakamura T, Nagai K.** Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic neurotransmission and blood pressure in rats. *Neurosci Lett* 2006; 398: 155-160.
6. **Shaw D, Annett JM, Doherty B, Leslie JC.** Anxiolytic effects of lavender inhalation on open-field behaviour in rats. *Phytomed* 2007; 14: 613-620.
7. **Umezu T, Nagano K, Ito H, Kosakai K, Sakaniwa M, Morita M.** Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85: 713-721.
8. **Aoshima H, Hamamoto K.** Potentiation of GABA-A receptors expressed in xenopus oocytes by perfume and phytocid. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63: 743-748.
9. **Sugawara Y, Hara C, Tamura K, Fujii T, Nakamura K, Masujima T, Aoki T.** Sedative effect on humans of inhalation of essential oil of linalool: sensory evaluation and physiological measurements using optically active linalools. *Anal Chim Acta* 1998; 365: 293-299.
10. **Sugawara Y, Hara C, Aoki T, Sugimoto N, Masujima T.** Odor distinctiveness between enantiomers of linalool: difference in perception and responses elicited by sensory test and forehead surface potential wave measurement. *Chem Senses* 2000; 25: 77-84.
11. **Lehrner J, Marwinski G, Lehr S, Jhren P, Deecke L.** Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav* 2005; 86: 92-95.
12. **Goel N, Kim H, Lao RP.** An olfactory stimulus modifies nighttime sleep in young men and women. *Chronobiol Int* 2005; 22: 889-904.
13. **Lewith GT, Godfrey AD, Prescott P.** A single-blinded, randomized pilot study evaluating the aroma of *Lavandula angustifolia* as a treatment for mild insomnia. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 631-637.
14. **Duan X, Tashiro M, Wu D, Yambe T, Wang Q, Sasaki T et al.** Autonomic nervous function and localization of cerebral activity during lavender aromatic immersion. *Technol Health Care* 2007; 15: 69-78.
15. **Field T, Diego M, Hernández-Reif M, Cisneros W, Feijo L, Vera Y et al.** Lavender fragrance cleansing gel: effects on relaxation. *Intern J Neuroscience* 2005; 115: 207-222.

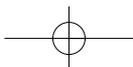
16. Sanders C, Diego M, Fernández M, Field T, Hernández-Reif M, Roca A. EEG asymmetry responses to lavender and rosemary aromas in adults and infants. *Intern J Neuroscience* 2002; 112: 1205-1220.
17. Dimpfel W, Pischel I, Lehnfeld R. Effects of lozenge containing lavender oil, extracts from hops, lemon balm and oat on electrical brain activity of volunteers. *Eur J Med Res* 2004; 9: 423-431.
18. Itai T, Amayasu H, Kuribayashi M, Kawamura N, Okada M, Momose A et al. Psychological effects of aromatherapy on chronic hemodiálisis patients. *Psychiat Clin Neurosci* 2000; 54: 393-397.
19. Louis M, Kowalski SD. Use of aromatherapy with hospice patients to decrease pain, anxiety, and depression and to promote an increased sense of well-being. *Am J Hosp Palliat Care* 2002; 19: 381-386.
20. Han SH, Hur MH, Buckle J, Choi J, Lee MS. Effect of aromatherapy on symptoms of dysmenorrhea in college students: A randomized placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 535-541.
21. Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouh A, Jarvandi S, Mobaseri M, Moin M et al. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psych* 2003; 27: 123-127.
22. Kim JT, Ren CJ, Fielding GA, Pitti A, Kasumi T, Wajda M et al. Treatment with lavender aromatherapy in the post-anesthesia care unit reduces opioid requirements of morbidity obese patients undergoing adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2007; 17: 920-925.
23. Kim JT, Wajda M, Cuff G, Serota D, Schlame M, Axelrod DM et al. Evaluation of aromatherapy in trating postoperative pain: Pilot study. *Pain Practice* 2006; 6: 273-277.
24. Holmes C, Hopkins V, Hensford C, MacLaughlin V, Wilkinson D, Rosenvingen H. Lavender oil as a treatment for agitated behaviour in severe dementia: a placebo controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 305-308.
25. Lee SY. The effect of lavender aromatherapy on cognitive function, emotion, and aggressive behaviour of elderly with dementia. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2005; 35: 303-312.
26. Lis-Balchin M, Hart S. A preliminary study of the effect of essential oils on skeletal and smooth muscle *in vitro*. *J Ethnopharmacol* 1997; 58: 183-187.

LAVANDA (*LAVANDULA ANGUSTIFOLIA* MILL.)

27. **Ghelardini C, Galeotti N, Salvatore G, Mazzanti G.** Local anaesthetic activity of the essential oil of *Lavandula angustifolia*. *Planta Med* 1999; 65:700-703.
28. **Barocelli E, Calcina F, Chiavarini M, Impicciatore M, Bruni R, Bianchi A et al.** Antinociceptive and gastroprotective effects of inhaled and orally administered *Lavandula hybrida* Reverchon "Grosso" essential oil. *Life Sci* 2004; 76: 213-223.
29. **Ballobeni V, Tognolini M, Chiavarini M, Impeccatore M, Bruni R, Bianchi A et al.** Novel antiplatelet and antithrombotic activities of essential oil from *Lavandula hybrida* Reverchon "Grosso", *Phytomed* 2004; 11: 596-601.
30. **Peana AT, Rubattu P, Piga GG, Fumagalli S, Boatto G, Pippia P et al.** *Life Sci* 2006; 78: 2471-2474.
31. **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs. 1.^a ed. Newton: Integrative Medicine Communications; 2000.

Autores:

M.^a Concepción Navarro Moll
M.^a Esperanza Crespo Gil
M.^a Pilar Montilla Herrera



Lúpulo (*Humulus lupulus* L.)



DESCRIPCIÓN

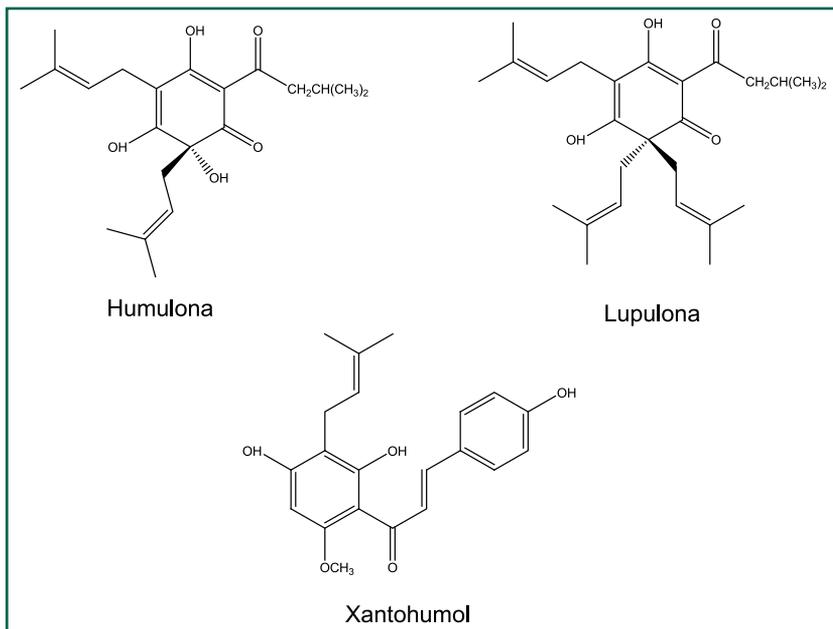
La Real Farmacopea Española define: "la flor de lúpulo consiste en las inflorescencias femeninas, generalmente enteras, desecadas de *Humulus lupulus* L." (1).

Perteneciente a la familia Cannabaceae, se cree que es originario de China aunque en la actualidad se encuentra distribuido por todo el mundo, donde se cultiva en zonas templadas. En terapéutica se emplean sus inflorescencias femeninas también llamadas estróbilos o conos.

El lúpulo es una especie dioica, herbácea trepadora de gran tamaño, con hojas de forma acorazonada, con 3-5 lóbulos, largamente pecioladas y finamente dentadas. Las inflorescencias femeninas o estróbilos de entre 2 y 5 cm de longitud están formadas por brácteas ovaladas de color amarillo-verdoso, membranosas y superpuestas. Se denomina lupulino a los pelos secretores con resina que recubren la base de las brácteas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA^(2,3)

Los estróbilos contienen una resina (15-30%) rica en compuestos amargos, derivados prenilados de 1-acil floroglucinol llamados α -ácidos o humulonas (humulona, cohumulona, adhumulona, etc.) y β -ácidos o lupulonas (lupulona, colupulona, adlupulona, etc.) (figura 1), y en sus productos de degradación oxidativa (2-metil-3-buten-2-ol)^(4,5). Poseen además aceite esencial (0,3-1,0%) constituido mayoritariamente por monoterpenos (β -mirceno, limoneno, etc.) y sesquiterpenos (humuleno, β -cariofileno, farneseno, etc.) En el aceite esencial de los estróbilos frescos recién recolectados se encuentran también trazas de 2-metil-3-buten-2-ol, cuya concentración va aumentando durante el almacenamiento por la degradación de los ácidos, llegando hasta un 0,15% aproximadamente a los dos años de almacenado a temperatura ambiente. También contienen sales minerales, aminas, taninos y flavonoides de diferentes tipos (flavonas, flavonoles, isoflavonas, flavanoles, flavanonas y chalconas). Entre estas últimas se encuentran chalconas preniladas como el xantohumulol (figura 1), que corresponde al 82-89% de los flavonoides prenilados y



LÚPULO (*HUMULUS LUPULUS* L.)

para el que se han comprobado interesantes actividades farmacológicas. Además, se ha descrito la presencia de otros compuestos flavónicos como desmetilxantohumol, dehidrocicloxantohumol, etc., o, entre las flavanonas: isoxantohumol, 8-prenilnaringenina y 6-prenilnaringenina^(6,7). El xantohumol se transforma durante la fabricación de la cerveza o tras su ingestión en varios metabolitos entre los cuales se encuentran isoxantohumol y 8-prenilnaringenina.

FARMACOLOGÍA

El uso terapéutico del lúpulo se conoce al menos desde el siglo IX, aunque su empleo en alimentación y en la elaboración de cerveza y pan es muy anterior. Las medicinas tradicionales de los distintos continentes empleaban el lúpulo por su efecto ligeramente narcótico y acción sedante en el tratamiento del nerviosismo, insomnio, dispepsia, falta de apetito, dolor, etc. En la actualidad sabemos que presenta propiedades sedantes, hipnóticas, antimicrobianas y tónicas amargas. Se ha demostrado también actividad estrogénica, captadora de radicales libres y antitumoral^(8,9).

Actividad sobre el SNC

El efecto del lúpulo sobre el sistema nervioso central, especialmente en las alteraciones del sueño, ha sido bastante estudiado en ensayos sobre animales de experimentación, si bien los resultados alcanzados son a veces contradictorios, por lo que sería necesario llevar a cabo nuevas investigaciones⁽⁹⁾. No obstante, se comentarán algunos de los resultados obtenidos.

Un trabajo ya antiguo puso de manifiesto una disminución significativa de la actividad motora espontánea en ratón, tras la administración intraperitoneal (ip) de diversos extractos de lúpulo, principalmente el extracto etéreo, aunque únicamente a dosis bastante elevada⁽¹⁰⁾. La administración también ip de un extracto de estróbilos produjo en ratón un efecto analgésico, disminución de la actividad motora espontánea y relajación muscular. Igualmente incrementó el tiempo de sueño inducido por pentobarbital y redujo las convulsiones inducidas por pentilene-tetrazol⁽¹¹⁾.

Más recientemente se ha estudiado el efecto central del lúpulo en ratas a las que se administró, vía oral, un extracto en CO₂ y una fracción

conteniendo α -ácidos. Se pudo comprobar un aumento del tiempo de sueño barbitúrico, pero no efectos sobre la actividad locomotora, ni actividad ansiolítica en el test del laberinto elevado. Sin embargo, se redujo significativamente el periodo de inmovilidad en el test de la natación forzada, lo que indica actividad antidepresiva⁽¹²⁾.

Por otra parte, un ensayo posterior demostró que los extractos etanólico y en CO₂ de estróbilos reducen tras su administración oral en ratón la actividad locomotora espontánea, incrementan el tiempo de sueño inducido por ketamina y disminuyen la temperatura corporal, confirmando así un efecto sedante central. Estos extractos no mostraron actividad ansiolítica. Se comprobó también que fracciones que contenían α - y β -ácidos, prolongan el sueño inducido por ketamina, si bien la fracción con β -ácidos precisó ser administrada a una dosis seis veces superior a la otra⁽¹³⁾.

Por su parte, una fracción rica en β -ácidos provocó en animal de experimentación un aumento de la actividad exploratoria en campo abierto, disminución de la actividad hipnótica inducida por pentobarbital y empeoramiento de las convulsiones inducidas por picrotoxina. Si se aumenta la dosis administrada, el comportamiento en el test del laberinto elevado en cruz y en el de la natación forzada, indican actividad antidepresiva. En pruebas *in vitro* la fracción de β -ácidos indujo una reducción de la actividad GABAérgica, lo que puede explicar los efectos observados en el comportamiento⁽¹⁴⁾.

Como se ha comentando, durante el almacenamiento del lúpulo se forma un producto de degradación de los ácidos amargos, el 2-metil-3-buten-2-ol, el cual ha demostrado poseer efecto sedante en diversos ensayos en animal de experimentación, que no se puede atribuir a un efecto relajante muscular. Su administración ip a ratones en dosis muy elevada (800 mg/kg) produjo una actividad depresora central, con narcosis profunda durante ocho horas, sin un posterior comportamiento anormal. Dosis mas bajas (206,5 mg/kg) disminuyeron la motilidad espontánea al ser administrado en ratas. Los extractos comerciales estandarizados en α -ácidos, así como tabletas comercializadas con fines sedantes, contienen pequeñas concentraciones de este producto de degradación, por lo que no se puede considerar que sea el único responsable de la actividad. Ahora bien, parece ser que el 2-metil-3-buten-2-ol se forma *in vivo* en el metabolismo de los α -ácidos, por lo que aunque se encuentre en baja concentración en los fitopreparados, ésta puede verse aumentada tras el proceso metabólico, por lo que no se puede afirmar que sus efec-

LÚPULO (*HUMULUS LUPULUS* L.)

tos en el organismo no sean apreciables. En productos de baño sí se han encontrado concentraciones elevadas de 2-metil-3-buten-2-ol^(4,5,15,16).

El aceite esencial de lúpulo contiene mirceno, monoterpeno que se transforma en mircenol durante la ebullición del lúpulo. El mircenol ha mostrado también prolongar el tiempo de sueño barbitúrico en ratón y potenciar *in vitro* la respuesta del receptor GABA-A⁽¹⁷⁾.

Aunque los ensayos clínicos sobre la actividad sedante del lúpulo son muy escasos, sí hay algunos que valoran los efectos de combinaciones de valeriana y lúpulo sobre el sistema nervioso central⁽¹⁸⁻²²⁾.

Otras acciones

Respecto a la actividad estrogénica del lúpulo, ha sido demostrada en diversos ensayos ^(23,24). Dicha actividad ha sido atribuida a su contenido en fitoestrógenos del grupo de los flavonoides, principalmente 8-prenilnaringenina, flavanona que se encuentra en los estróbilos en una concentración de 25-60 mg/kg y que posee una potente actividad estrogénica, y también a isoxantohumol, 6-prenilnaringenina y flavonoides geranilados, mientras que xantohumol no posee actividad en este sentido⁽²⁵⁻²⁷⁾. La actividad estrogénica de 8-prenilnaringenina ha sido comprobada en diversos estudios experimentales *in vivo*⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Algunos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados frente a placebo, demuestran la actividad del lúpulo y de la 8-prenilnaringenina sobre algunos síntomas en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas (disminución de los sofocos, sudores, insomnio, etc.)⁽³¹⁻³³⁾.

Un importante número de publicaciones parece demostrar la actividad de algunos componentes del lúpulo como quimiopreventivos. Xantohumol (chalcona) e isoxantohumol (flavanona isómera), así como otros flavonoides prenilados aislados de los conos de lúpulo, presentan actividad antiproliferativa frente a diversas líneas celulares tumorales, actividad apoptótica y efectos quimiopreventivos⁽³⁴⁻³⁸⁾. Estudios recientes apuntan la posibilidad de que estos flavonoides actúen sobre el cáncer de mama, disminuyendo la actividad de la aromatasas (enzima responsable de la conversión de andrógenos circulantes en estrógenos en la mama), y por tanto, la formación de estrógenos⁽³⁹⁾.

Pero el lúpulo contiene también otras chalconas preniladas, estructuralmente relacionadas, minoritarias, como son: xantogalenol, 5'-prenilxantohumol, xantohumol B y C, etc., que no han sido prácticamente estu-

diadas, desde el punto de vista farmacológico, ya que se aíslan en muy pequeña concentración. Recientemente, se han podido sintetizar estos compuestos y otros derivados que no se encuentran naturalmente en los estróbilos y se ha comprobado que poseen también actividades similares⁽⁴⁰⁾.

Igualmente la lupulona es capaz de inhibir la angiogénesis tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*, como se ha demostrado sobre células endoteliales de vena umbilical humana, así como en ratones a los que se administró 20 mg/kg/día de lupulona en el agua de bebida, durante 21 días. Por tanto, podría ser un agente quimiopreventivo debido a sus potentes propiedades antiangiogénicas⁽⁴¹⁾.

La actividad antimicrobiana parece ser debida principalmente a la presencia de humulona y lupulona, siendo útil en primer lugar en la conservación de la cerveza. Se ha comprobado su eficacia principalmente frente a bacterias gram-positivas. El aceite esencial también posee esta actividad. Los ácidos amargos y las flavanonas han mostrado su eficacia frente a diversos géneros de hongos y levaduras⁽²⁾. El xantohumul parece ser también un agente antiinfeccioso de amplio espectro, siendo activo frente a bacterias gram-positivo, hongos, diversos tipos de virus y *Plasmodium falciparum*⁽⁴²⁾.

INDICACIONES

El lúpulo está indicado en casos de estrés mental, ansiedad, inquietud y trastornos del sueño^(3,43,44). Frecuentemente se asocia con otras especies vegetales como valeriana o pasiflora como inductor del sueño o de sedante, respectivamente. En medicina tradicional también se usa como amargo aromático para favorecer la digestión y estimular el apetito y, por vía tópica, en el tratamiento de pequeñas úlceras y lesiones cutáneas.

OTROS USOS

Como es sabido, la mayor parte de la producción de lúpulo se destina a la fabricación de la cerveza, cuyo consumo moderado se considera que puede ser beneficioso para la salud, ya que contiene compuestos con propiedades antioxidantes y con otras propiedades interesantes como ha quedado reflejado anteriormente.

LÚPULO (*HUMULUS LUPULUS* L.)

POSOLOGÍA

Se aconseja administrar 0,5 g de estróbilos en forma de infusión, 2-4 veces al día, tomando una dosis de media a una hora antes de acostarse. También puede administrarse como planta pulverizada (1g/día), extracto, tintura o preparados equivalentes.

CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES

En caso de estar en tratamiento con sedantes no se recomienda su empleo. Tampoco si se consume alcohol. No utilizar en caso de depresión o enfermedades relacionadas, ni durante el embarazo o periodo de lactancia, sin consultar con un facultativo. Precaución si se maneja maquinaria pesada o vehículos o cualquier aparato que requiera atención. Se ha publicado algún caso de alergia debido al manejo de estróbilos de lúpulo. Algunos autores indican la posibilidad de que las plantas con efecto estrogénico puedan oponerse a la acción de los antagonistas competitivos de los receptores estrogénicos²⁾.

ADVERTENCIAS

No se aconseja su empleo vía oral en niños menores de 12 años debido a la falta de información clínica, ni durante más de dos semanas en adultos^(3,44).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Real Farmacopea Española.** Ministerio de Sanidad y Consumo. 2.^a edición, 2002.
2. **Barnes J, Anderson LA; Phillipson JD.** Plantas medicinales. 1^a edición, Pharma Editores, S.L., 2005.
3. **ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2.^a ed., Ed Thieme, 2003.
4. **Hänsel R, Wohlhart R, Schmidt H.** The sedative-hypnotic principle of hops. 3. Contents of 2-methyl-3-butene-2-ol in hops and hop preparations. *Planta Med* 1982; 45: 224-228.
5. **Wohlhart R, Wurm G, Hänsel R, Schmidt H.** Detection of sedative-hypnotic active ingredients in hops. 5: Degradation of bitter acids

- to 2-methyl-3-buten-2-ol, a hop constituent with sedative-hypnotic activity. *Arch Pharm (Weinheim)* 1983; 316: 132-137.
6. **Stevens JF, Ivancic M, Hsu VL, Deinzer ML.** Prenylflavonoids from *Humulus lupulus*. *Phytochemistry* 1997; 44: 1575-1585.
 7. **Stevens JF, Page JE.** Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health! *Phytochemistry* 2004; 65: 1317-1330.
 8. **Anónimo.** *Humulus lupulus*. Monograph. *Altern Med Rev* 2003; 8: 190-192.
 9. **Zanoli P, Zavatti M.** Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol* 2008, 116: 383-396.
 10. **Bravo L, Cabo J, Fraile A, Jiménez J, Villar A.** Estudio farmacodinámico del lúpulo (*Humulus lupulus* L.). Acción tranquilizante. *Boll Chim Farm* 1974; 113: 310-315.
 11. **Lee KM, Jung KS, Song DK, Kräuter M, Kim HY.** Effects of *Humulus lupulus* extract on the central nervous system in mice. *Planta Med* 1993; 59 (Suppl): A691.
 12. **Zanoli P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F, Baraldi M.** New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol* 2005, 102: 102-106.
 13. **Schiller H, Forster A, Vonhoff C, Hegger M, Biller A, Winterhoff H.** Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts. *Phytomedicine* 2006; 13: 535-541.
 14. **Zanoli P, Zavatti M, Rivasi M, Brusiani F, Losi G, Puia G, Avallo-
ne R, Baraldi M.** Evidence that the β -acids fraction of hops reduces central GABAergic neurotransmission. *J Ethnopharmacol* 2007, 109: 87-92.
 15. **Hänzel R, Wohlfart R.** Narcotic action of 2-methyl-3-butene-2-ol contained in the exhalation of hops. *Z Naturforsch* 1980; 35: 1096-1097.
 16. **Wohlfart R, Hänzel R, Schmidt H.** The sedative-hypnotic principle of hops. 4. Pharmacology of the hop substance 2-methyl-3-buten-2-ol. *Planta Med* 1983; 48: 120-123.
 17. **Aoshima H, Takeda K, Okita Y, Hossain SJ, Koda H, Kiso Y.** Effects of beer and hop on ionotropic gamma-aminobutyric acid receptors. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 2514-2519.
 18. **Schmitz M, Jäckel M.** Comparative study for assessing quality of life of patients with exogenous sleep disorders (temporary sleep onset

LÚPULO (*HUMULUS LUPULUS* L.)

and sleep interruption disorders) treated with a hops-valerian preparation and a benzodiazepine drug. *Wien Med Wochenschr* 1998; 148: 291-298.

19. **Vonderheid-Guth B, Todorova A, Brattström A, Dimpfel W.** Pharmacodynamic effects of valerian and hops extract combination (Ze 91019) on the quantitative-topographical EEG in healthy volunteers. *Eur J Med Res* 2000; 5: 139-144.
20. **Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V.** Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 2005; 28: 1465-1471.
21. **Brattström A.** Scientific evidence for a fixed extract combination (Ze 91019) from valerian and hops traditionally used as a sleep-inducing aid. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 367-370.
22. **Koetter U, Schrader E, Käufeler R, Brattström A.** A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 2007; 21: 847-851.
23. **Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KP, Booth N, Constantinou AI, Pezzuto JM, Fong HH, Farnsworth NR, Bolton JL.** Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 2472-2479.
24. **Overk CR, Yao P, Chadwick LR, Nikolic D, Sun Y, Cuendet MA, Deng Y, Hedayat AS, Pauli GF, Farnsworth NR, van Breemen RB, Bolton JL.** Comparison of the *in vitro* estrogenic activities of compounds from hops (*Humulus lupulus*) and red clover (*Trifolium pratense*). *J Agric Food Chem* 2005; 53: 6246-6253.
25. **Milligan SR, Kalita JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D.** Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 63: 2249-2252.
26. **Milligan SR, Kalita JC, Pocock V, van de Kauter V, Stevens JF, Deinzer ML, Rong H, De Keukeleire D.** The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4912-4915.
27. **Rong H, Zhao Y, Lazou K, De Keukeleire D, Milligan SR, Sandra P.** Quantitation of 8-prenylnaringenin, a novel phytoestrogen in hops

- (*Humulus lupulus* L.), hop products and beers, by benchtop HPLC-MS using electrospray ionization. *Chromatographia* 2000; 51: 545-552.
28. **Miyamoto M, Matsushita Y, Kiyokawa A, Fukuda C, Lijima Y, Sugano, M, Akiyama T.** Prenylflavonoids: a new class of non-steroidal phytoestrogen (Part 2). Estrogenic effects of 8-isopentenyl-naringenin on bone metabolism. *Planta Med* 1998; 64: 516-519.
 29. **Christoffel J, Rimoldi G, Wutke W.** Effects of 8-prenylnaringenin on the hypothalamo-pituitary-uterine axis after 3-month treatment. *J Endocrinol* 2006; 188: 397-405.
 30. **Bowe J, Feng Li X, Kinsey-Jones J, Heyerick A, Brain S, Milligan S, O'Byrne K.** The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flushes. *J Endocrinol* 2006; 191: 399-405.
 31. **Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D.** A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 2006; 54: 164-175.
 32. **Rad M, Hümpel M, Schaefer O, Schoemaker RC, Schleuning WD, Cohen AF, Burggraaf J.** Pharmacokinetics and systemic endocrine effects of the phyto-oestrogen 8-prenylnaringenin alter single oral doses to postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol* 2006, 62: 288-296.
 33. **Goetz P.** Le rôle du houblon et de ses constituants dans le traitement de la ménopause. *Phytothérapie* 5: 83-85.
 34. **Miranda CL, Stevens JF, Helmrich A, Henderson MC, Rodríguez RJ, Yang YH, Deinzer ML, Barnes DW, Buhler DR.** Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 271-285.
 35. **Henderson MC, Miranda CL, Stevens JF, Deinzer ML, Buhler DR.** *In vitro* inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops, *Humulus lupulus*. - *Xenobiotica* 2000; 30: 235-251.
 36. **Gerhäuser C, Alt A, Heiss E, Gamal-Eldeen A, Klimo K, Knauft J, Neumann I, Scherf HR, Frank N, Bartsch H, Becker H.** Cancer chemopreventive activity of Xanthohumol, a natural product derived from hop. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 959-69.
 37. **Dietz BM, Kang YH, Liu G, Egglar AL, Yao P, Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR, Mesecar AD, van Breemen RB, Bolton JL.**

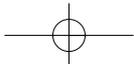
LÚPULO (*HUMULUS LUPULUS* L.)

Xanthohumol isolated from *Humulus lupulus* inhibits menadione-induced DNA damage through induction of quinone reductase. *Chem Res Toxicol* 2005; 18: 1296-1305.

38. **Colgate EC, Miranda CL, Stevens JF, Bray TM, Ho E.** Xanthohumol, a prenylflavonoid derived from hops induces apoptosis and inhibits NF-kappaB activation in prostate epithelial cells. *Cancer Lett* 2007; 246: 201-209.
39. **Monteiro R, Faria A, Azevedo I, Calhau C.** Modulation of breast cancer cell survival by aromatase inhibiting hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 105: 124-130.
40. **Vogel S, Ohmayer S, Brunner G, Heilmann J.** Natural and non-natural prenylated chalcones: synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity. *Bioorg Med Chem* 2008; 16: 4286-93.
41. **Siegel L, Miternique-Grosse A, Griffon C, Klein-Soyer C, Lobstein A, Raul F, Stephan D.** Antiangiogenic properties of lupulone, a bitter acid of hop cones. *Anticancer Res* 2008; 28: 289-294.
42. **Gerhäuser C.** Broad spectrum antiinfective potential of xanthohumol from hop (*Humulus lupulus* L.) in comparison with activities of other hop constituents and xanthohumol metabolites. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 827-831.
43. **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, 2000.
44. **EMEA.** Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/humulus_lupulus/flos//51361706en.pdf. 2007.

Autores:

M. E. Carretero
P. Gómez-Serranillos
T. Ortega



MELISA (*Melissa officinalis* L.)



DESCRIPCIÓN

La planta de melisa (*Melissa officinalis* L.) es un subarbusto perenne, frondoso y vivaz. Los tallos erguidos y ramificados llevan hojas opuestas, ovales y cordiformes, con un largo pecíolo. En el envés se observan multitud de nervios anastomosados, que confieren a la hoja un aspecto reticulado y rugoso al tacto. Su sabor es amargo y aromático, y por frotamiento desprende olor a limón. Las flores, irregulares, blancas o rosadas, están agrupadas en verticilos en las axilas de las hojas superiores^(1,2).

Las partes de la planta dotadas de actividad farmacológica son las hojas, y en ocasiones la sumidad aérea, que se utilizan tradicionalmente en terapéutica por sus propiedades sedantes, espasmolíticas y antibacterianas^(1,2). Las hojas desecadas de melisa deben contener, como mínimo, 4% de derivados hidroxicinámicos totales, expresados en ácido rosmarínico⁽³⁾.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Destaca el aceite esencial (> 0,05% v/p en hoja desecada), caracterizado por la presencia de aldehídos monoterpénicos: geranial (citral a), neral (citral b) y citronelal, así como sesquiterpenos: β -cariofileno y germacreno.

Otros constituyentes de interés son los ácidos fenoles derivados del ácido cinámico (ácidos cafeico, clorogénico y sobre todo rosmarínico); flavonoides (apigenina, luteolina, y sus glucósidos); triterpenos (ácido ursólico y oleanólico) y glucósidos de monoterpenos⁽¹⁻⁸⁾.

FARMACOLOGÍA

Acción a nivel del SNC

Varios estudios experimentales han confirmado la actividad sedante y ansiolítica de la melisa. En ratón, el extracto hidroetanólico administrado por vía intraperitoneal disminuye de forma dosis dependiente, el periodo de latencia del sueño y prolonga la duración del mismo^(9,10). El aceite esencial no presenta actividad administrado por vía intraperitoneal⁽⁹⁾, pero cuando se administra por vía oral disminuye la actividad espontánea de ratón⁽¹¹⁾. Este efecto se produjo también al administrar los monoterpenos aislados (citronelal, geranial y neral)⁽¹¹⁾.

Los componentes responsables de esta actividad son diversos y variados y pueden encontrarse en la esencia o en los extractos polares: aldehídos monoterpénicos, flavonoides, compuestos polifenólicos (especialmente el ácido rosmarínico) y glucósidos de monoterpenos^(7,8). Recientemente se ha demostrado que el ácido rosmarínico, administrado por vía intraperitoneal en ratón, presenta actividad ansiolítica a dosis bajas, sin que se afecte la memoria reciente ni lejana, ni se produzcan alteraciones locomotoras, ni daño en el DNA del tejido cerebral⁽¹²⁾.

- Aunque los mecanismos responsables de esta actividad son poco conocidos, actualmente se ha demostrado que podrían estar implicados los siguientes: Inhibición de la enzima GABA-transaminasa (IC_{50} del extracto acuoso de melisa = 0,35 mg/ml) con el consiguiente incremento de dicho neurotransmisor a nivel cerebral⁽¹³⁾.
- Afinidad de diversos componentes del extracto etanólico, por el receptor benzodiazepínico GABA_A, lo que originaría un incremento en la sensibilidad de dicho receptor al GABA endógeno⁽¹⁴⁾.

MELISA (*MELISSA OFFICINALIS* L.)

- También podría colaborar la estimulación de receptores muscarínicos cardíacos por parte de diversos componentes del extracto acuoso, lo que originaría una reducción significativa del ritmo cardíaco⁽¹⁵⁾.

En los últimos años se ha demostrado que la melisa es capaz de atenuar las deficiencias cognitivas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, proponiéndose, por tanto, bien sola o en asociación con otros fármacos, para reducir la agitación y mejorar la capacidad cognitiva de dichos pacientes⁽¹⁶⁾. Entre los mecanismos de acción que pueden estar implicados en este proceso se han propuesto hasta la actualidad los siguientes:

- Afinidad de algunos componentes de la esencia por los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos en tejido cerebral humano, lo que originaría una modulación del sistema colinérgico, mejorando la función cognitiva⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.
- Inhibición de la acetilcolin-esterasa por parte del citral (geranial + neral), componente más característico del aceite esencial, incrementando, por tanto, los niveles de acetil-colina a nivel cerebral⁽¹⁹⁾.
- Actividad antiamilogénica y antiapoptótica del ácido rosmarínico⁽²⁰⁾.
- También podrían estar implicadas las propiedades antioxidantes y captadoras de radicales libres de diversos componentes de la esencia (aldehídos y cetonas monoterpénicas e hidrocarburos mono y sesquiterpénicos)⁽²¹⁻²³⁾ y de los derivados polifenólicos^(6,24-26), que protegerían en la demencia del daño generado por los radicales libres.

Otras acciones farmacológicas

La actividad espasmolítica de la esencia de melisa se conoce desde hace tiempo y ha sido demostrada experimentalmente en distintos tipos de musculatura lisa, siendo el citral uno de los componentes responsables de esta actividad^(11,27).

El aceite esencial de melisa posee marcada actividad antibacteriana, antifúngica, antiparasitaria e insecticida^(21,28-33). La acción inhibitoria frente a *Helicobacter pylori* (MIC = 100 µg/ml)⁽³⁴⁾ podría estar implicada en la actividad antiulcerogénica evidenciada en un extracto etanólico de melisa, así como la disminución de la secreción ácida y de leucotrienos y el incremento en la liberación de mucina y prostaglandinas⁽³⁵⁾.

Extractos acuosos de melisa han demostrado experimentalmente efectividad frente al virus del Herpes simple HSV-1, HSV-2 y HSV-resisten-

te al aciclovir. Su actividad se manifestó antes de la adsorción del virus, y no en la replicación intracelular del mismo, pudiéndose, por tanto, utilizar en terapéutica para el tratamiento de las lesiones o para evitar las recurrencias^(36,37). También el aceite esencial mostró capacidad para inhibir la replicación del HSV-2 en células Hep-2⁽³⁸⁾.

Se ha demostrado experimentalmente que un extracto acuoso de melisa presenta propiedades inmunoestimulantes⁽³⁹⁾ e inhibe al enzima HIV-transcriptasa inversa, por lo que podría tener utilidad en la terapéutica del SIDA⁽⁴⁰⁾.

Ensayos *in vitro* han demostrado la citotoxicidad de la esencia de melisa frente a diferentes líneas tumorales humanas y de ratón⁽²²⁾, siendo el citral uno de los posibles responsables de esta actividad, ya que induce apoptosis en varias líneas tumorales hematopoyéticas al activar la caspasa-3⁽⁴¹⁾.

La melisa ejerce además acciones sobre el metabolismo que han sido evidenciadas mediante diversos estudios experimentales. Así, se ha demostrado que posee actividad hipolipemiante, ya que disminuye la tasa plasmática de triglicéridos totales y colesterol, siendo útil en la regulación de la obesidad, masa de tejido adiposo y metabolismo lipídico^(42,43). Este efecto podría deberse al incremento de los niveles de mRNA de PPARalfa (enzima encargado de la β -oxidación de los ácidos grasos)⁽⁴³⁾. También presenta actividad en el metabolismo glucídico y regulación de la diabetes al inhibir *in vitro* a la enzima amilasa pancreática⁽⁴⁴⁾.

Aspectos clínicos

Se han realizado diversos ensayos clínicos para confirmar la actividad ansiolítica y sedante de melisa. En un ensayo multicéntrico, a doble ciego y controlado por placebo, participaron 72 pacientes afectados de demencia con agitación clínicamente significativa. Estos pacientes se trataron con una loción que contenía 10% de esencia de melisa, aplicada por vía tópica, dos veces al día. Después de 4 semanas de tratamiento, se demostró que en los pacientes tratados con melisa disminuyó de forma significativa su agitación ($p \leq 0.0001$) y mejoró su calidad de vida: reducción del tiempo de alejamiento social ($p \leq 0.005$) e incremento del tiempo invertido en actividades constructivas ($p \leq 0.001$)⁽⁴⁵⁾.

En otro ensayo aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado por placebo, se valoró la eficacia de melisa frente al estrés psicológico de grado moderado inducido experimentalmente. Este estudio puso de

MELISA (*MELISSA OFFICINALIS* L.)

manifiesto que una dosis única de extracto de melisa (600 mg) es capaz de mitigar el estrés de forma significativa y mejorar el estado de ánimo de los pacientes, haciéndolo compatible con la inducción del sueño⁽⁴⁶⁾.

Recientemente se han realizado otros estudios en los que se valora la administración conjunta de melisa y valeriana. Así en un ensayo aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado por placebo, 24 voluntarios sanos recibieron una dosis única (600, 1.200 o 1.800 mg) de un producto estandarizado que contenía un extracto de *Melissa officinalis* y *Valeriana officinalis* y fueron sometidos a *stress* inducido en el laboratorio. Los resultados demuestran que las dosis bajas (600 mg) originan una disminución de la ansiedad, pero las dosis más elevadas (1.800 mg) la aumentan, debido probablemente a una modulación GABA-érgica, serotoninérgica o adenosínica, o a otro mecanismo desconocido⁽⁴⁷⁾. En otro ensayo multicéntrico y abierto se pretendió valorar la eficacia y tolerancia de una asociación de melisa y valeriana, en 918 niños menores de 12 años con cuadros de nerviosismo y alteraciones del sueño. Después de 4 semanas de tratamiento, el 80,9% de los niños afectados con trastornos del sueño y el 70,4% de los afectados de nerviosismo mejoraron significativamente. Además la tolerancia del producto se valoró como “buena” o “muy buena” por el 96,7% de los pacientes y no se manifestaron efectos secundarios durante el tratamiento. Por consiguiente, dicha asociación puede considerarse una alternativa excelente a los fármacos de síntesis para atenuar el nerviosismo y las alteraciones del sueño en niños, al estar totalmente desprovista de propiedades adictivas y efectos secundarios⁽⁴⁸⁾ (tabla 1).

Sobre voluntarios jóvenes y sanos, un ensayo clínico aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado por placebo, investiga el efecto de la ingestión de una sola dosis de un extracto estandarizado de melisa, durante 7 días. Los resultados indican que la melisa puede modular las funciones cognitivas de forma dosis y tiempo dependientes, ejerciendo efectos beneficiosos en la atención, pero negativos en la memoria. Este comportamiento podría deberse a una escasa unión al receptor colinérgico, probablemente debida a la ausencia de esencia en el extracto⁽⁴⁹⁾. Los mismos autores realizaron otro ensayo aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado por placebo en las mismas condiciones que el anterior y con el mismo número de personas (20), pero en el que se utilizaron hojas desecadas de melisa. En estas condiciones se mejoraron las funciones cognitivas y se obtuvieron efectos beneficiosos en la memoria⁽¹⁸⁾.

Tabla 1. Estudios clínicos sobre *Melissa officinalis*

	n	Valoración	Vía administración	Comparación
Ansiedad / Insomnio Ballard et al., 2002 Kennedy et al., 2004 Kennedy et al., 2006 Müller and Klemont., 2006	72 18 24 918	CMAI DISS DISS Alteración del Sueño/Nerviosismo	Tópica Oral Oral Oral	Placebo Placebo Placebo Control
Demencia / Alzheimer Kennedy et al., 2002 Kennedy et al., 2003 Akhondzadeh et al., 2003	20 20 42	CRD CRD ADAS-cog/CDR*	Oral Oral Oral	Placebo Placebo Placebo
Dolores cólicos Savino et al., 2005 Vejdani et al., 2006	93 32	WESSEL Dolor abdominal / Hinchazón	Oral Oral	Placebo Placebo
Herpes simple Vog et al., 1991 Wöbling et al., 1994 Koytchev et al., 1999	115 116 66	Tiempo de cicatrización/ Intervalo entre recidivas Tamaño lesiones Intervalo entre recidivas	Tópica Tópica Tópica	Control Placebo Placebo

n: número de participantes; valoración: tipo de escala aplicada en la validación de la eficacia. CMAI: escala de valoración de la agitación; DISS: escala de valoración de la intensidad del estrés inducido; CRD: escala de valoración de fármacos activos en las funciones cognitivas; ADAS-cog: escala de valoración de la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer; CDR*: escala de valoración del grado de demencia clínica; WESSEL: escala de valoración de la intensidad del cólico del lactante.

También se han realizado recientemente ensayos clínicos para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con melisa en enfermos diagnosticados de Alzheimer. Así, en un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado por placebo, se administró un extracto de melisa (60 gotas/día) a 42 pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer de grado moderado. Después de 4 meses de tratamiento, la melisa mejoró notablemente la función cognitiva ($p \leq 0,0001$) y disminuyó la agitación de los pacientes ($p = 0,03$), sin presentar efectos secundarios⁽⁵⁰⁾.

De acuerdo con los estudios de revisión realizados recientemente por Dos Santos-Neto y a los que se aplicó la escala JADAD, relativa a la calidad metodológica de los trabajos analizados, se puede concluir que la melisa presenta buena efectividad terapéutica en el tratamiento de la agitación y del deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer, pero sería necesario realizar ensayos multicéntricos a gran escala para confirmar esta efectividad y compararla con los fármacos utilizados actualmente en terapéutica⁽⁵¹⁾.

En otros ensayos clínicos se demuestra la efectividad de la melisa en el tratamiento sintomático de trastornos gastrointestinales. Así, en uno de ellos, aleatorizado, a doble ciego y controlado por placebo, se valora la efectividad y seguridad de un preparado estandarizado que contiene *Matricaria recutita*,

MELISA (*MELISSA OFFICINALIS* L.)

Foeniculum vulgare y *Melissa officinalis* en el tratamiento del cólico del lactante. Después de una semana de tratamiento con dicho preparado se demostró la efectividad del mismo, ya que produjo una reducción significativa del tiempo de lloro de los niños, sin presentar efectos secundarios⁽⁵²⁾. En otro ensayo clínico aleatorizado se valoró la efectividad de un extracto estandarizado de *Melissa officinalis*, *Mentha spicata* y *Coriandrum sativum* en 32 pacientes aquejados del síndrome del colon irritable. Después de 8 semanas de tratamiento con dicho extracto y/o *Loperamida Psyllium*, se observó una mejoría significativa en los síntomas que acompañan a dicho síndrome: dolor abdominal/incomodidad ($p = 0,016$ y $p = 0,001$, respectivamente) así como en la severidad y frecuencia de la hinchazón ($p = 0,02$ y $p = 0,002$, respectivamente)⁽⁵³⁾.

Otros ensayos clínicos confirman la efectividad de la melisa en el tratamiento del herpes simple labial. Uno de ellos es un ensayo multicéntrico abierto, en el que participaron 115 personas afectadas de herpes simple labial, y a las que se les administró una crema que contenía 1% de un extracto acuoso de melisa. Este tratamiento redujo significativamente el tiempo de cura de las lesiones ($p \leq 0,01$) y prolongó el tiempo entre recurrencias en comparación con otros fármacos de síntesis ($p \leq 0,01$)⁽⁵⁴⁾. La reducción significativa en el tamaño de las lesiones ($p \leq 0,01$), se confirmó en otro ensayo multicéntrico, a doble ciego y controlado por placebo, en el que participaron 116 pacientes⁽⁵⁵⁾. El incremento significativo en los periodos de recurrencia se confirmó en otro ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado por placebo, en el que participaron 66 pacientes con historia de herpes labial recurrente (4 episodios al año como mínimo)⁽⁵⁶⁾.

INDICACIONES

ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) recomienda su empleo para el tratamiento del nerviosismo, inquietud, insomnio e irritabilidad, así como para el tratamiento sintomático de desórdenes digestivos menores como espasmos. En uso externo puede utilizarse para el tratamiento del herpes labial.

POSOLOGÍA

Uso interno⁽³⁾: Entre 0,5 y 1g al día de polvo de planta repartido en varias tomas. 2-3 g de la hoja desecada como infusión, 2 o 3 veces al día.
Tintura: (1:5 en 45% etanol), 2-6 ml, 3 veces al día.

Uso externo: Crema que contiene 1% de un extracto acuoso liofilizado (70:1), 2-4 veces al día.

EFECTOS ADVERSOS

No se han descrito efectos tóxicos por sobredosificación. Tampoco se han detectado efectos secundarios, ni contraindicaciones en los ensayos clínicos realizados.

ADVERTENCIAS

Como medida de precaución y a falta de estudios farmacológicos, se desaconseja su utilización en embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Castillo E, Martínez I. (Eds.)**. Manual de Fitoterapia. Ed. Elsevier Masson, Barcelona, 2007.
2. **Bruneton J**. Fitoterapia. Ed. Acribia. Zaragoza, 2004.
3. **ESCOF Monographs (Eds.)**. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Ed. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2.^a ed., 2003.
4. **Patora J, Klimek B**. Flavonoids from lemon balm (*Melissa officinalis* L., *Lamiaceae*). *Acta Pol Pharm* 2002; 59: 139-143.
5. **Sánchez-Medina A, Etheridge CJ, Hawkes GE, Hylands PJ, Pendry BA, Hughes MJ, Corcoran O**. Comparison of rosmarinic acid content in commercial tinctures produced from fresh and dried lemon balm (*Melissa officinalis*). *J Pharm Sci* 2007; 10: 455-463.
6. **Mencherini T, Picerno P, Scesa C, Aquino R**. Triterpene, antioxidant and antimicrobial compounds from *Melissa officinalis*. *J Nat Prod* 2007; 70: 1889-1894.
7. **Mulkens A, Stephanou E, Apetenadis I**. Heterosides as genines volatiles dans les feuilles de *Melissa officinalis* L. (*Lamiaceae*). *Pharm Acta Helv* 1985; 60: 276-278.
8. **Carnat AP, Carnat A, fraises D, Lamaison JL**. The aromatic and polyphenolic composition of lemosn balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *officinalis*) tea. *Pharm Acta Helv* 1998; 72: 301-305.
9. **Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Mislin R, Derrieux G, Pelt**

MELISA (*MELISSA OFFICINALIS* L.)

- JM.** Neutropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med* 1991, 57: 105-109.
- 10. Soulimani R, Younos C, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrioux G.** Recherche de l'activité biologique de *Melissa officinalis* L. sur le système nerveux central de la souris in vivo et le duodenum de rat in vitro. *Plantes Med Phytothér* 1993; 26: 77-85.
- 11. Wagner H, Sprinkmeyer L.** Über die pharmakologische Wirkung von Melisengeist. *Dtsch Apoth Ztg* 1973; 113: 1159-1166.
- 12. Pereira P, Tysca D, Oliveira P, Da Silva Brum LF, Picada JN, Ardenghi P.** Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid. *Pharmacol Res* 2005; 52: 199-203.
- 13. Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT.** Effects of traditionally used anxyolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Can Physiol Pharmacol* 2007; 85: 933-942.
- 14. Salam SM, Jäger AR.** Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. *J Ethnopharmacol* 2005; 97: 45-149.
- 15. Gazola R, Machado D, Ruggiero C, Singi G, Macedo Alexandre M.** *Lippia alba*, *Melissa officinalis* and *Cymbopogon citratus*: effects of the aqueous extracts on the isolated hearts of rats. *Pharmacol Res* 2004; 50: 477-480.
- 16. Kennedy DO, Scholey AB.** The psychopharmacology of European herbs with cognition-enhancing properties. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4613-4623.
- 17. Wake G, Court J, Pickering A, Lewis R, Wilkins R, Perry E.** CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *J Ethnopharmacol* 2003; 69: 105-114.
- 18. Kennedy DO, Wake G, Savelev S, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA, Scholey AB.** Modulation of mood and cognitive performance following administration of single doses of *Melissa officinalis* (lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor binding properties. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1871-1881.
- 19. Ferreira A, Proença C, Serralheiro ML, Araújo ME.** The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *J Ethnopharmacol* 2006; 108: 31-37.
- 20. Akhondzadeh SA, Abbasi SH.** Herbal medicine in the treatment of a Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer Dis Other Demen* 2006; 21: 113-118.

21. **Mimica-Dukic N, Bozin B, Sokovic M, Simin N.** Antimicrobial and antioxidant activities of *Melissa officinalis* L. (*Lamiaceae*) essential oil. *J Agric Food chem* 2004; 52: 2485-2489.
22. **De Sousa AC, Alviano DS, Blank AF, Alves PB, Alviano CS, Gattas CR.** *Melissa officinalis* L. essential oil: antitumoral and antioxidant activities. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 677-681.
23. **Topal U, Sasaki M, Goto M, Otlis S.** Chemical compositions and antioxidant properties of essential oils from nice species of Turkish plants obtained by supercritical carbon dioxide extraction and steam distillation. *Int J Food Sci Nutr* 2007; 18: 1-16.
24. **López V, Akerreta S, Casanova E, García-Mina JM, Cavero RY, Calvo MI.** *In vitro* antioxidant and anti-rhizopus activities of *Lamiaceae* herbal extracts. *Plant Foods Hum Nutr* 2007; 62: 151-155.
25. **Ivanova D, Gerova D, Chervenkov T, Yankova T.** Polyphenols and antioxidant capacity of Bulgarian medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 2005; 96: 145-150.
26. **Germann I, Hagelauer D, Kelber O, Vinson B, Laufer S, Weisser D, Heinle H.** Antioxidative properties of the gastrointestinal phytopharmaceutical remedy STW 5 (Iberogast). *Phytomedicine* 2006; 13: 45-50.
27. **Sadrei H, Ghannadi A, Malekshahi K.** Relaxant effect of essential oil of *Melissa officinalis* and citral on rat ileum contractions. *Fitoterapia* 2003; 74: 445-452.
28. **Larrondo JV, Agut M, Calvo-Torras MA.** Antimicrobial activity of essences from *Labiatae*. *Microbios* 1995; 82: 171-172.
29. **Uzun E, sariyar G, Adersen A, Karakoc B, Otük G, Oktayoglu E, Pirildar S.** Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *J Ethnopharmacol* 2004; 95: 287-296.
30. **Araújo C, Sousa MJ, Ferreira MF, Leao C.** Activity of the essential oils from Mediterranean *Lamiaceae* species against food spoilage yeasts. *J Food Prot* 2003; 66: 625-632.
31. **Mikus J, Harkenthal M, steverding D, reichling J.** *In vitro* effect of essential oils and isolated mono- and sesquiterpenes on *Leishmania major* and *Trypanosoma brucei*. *Planta Med* 2000; 66: 366-368.
32. **Cetin H, Cinbigel I, Yanikoglu A, Gorceglu M.** Larvicidal activity of some *Labiatae* (*Lamiaceae*) plant extracts from Turkey. *Phytother Res* 2006; 20: 1088-1090.

MELISA (*MELISSA OFFICINALIS* L.)

33. **Pavela R.** Insecticidal activity of some essential oils against larvae of *Spodoptera littoralis*. *Fitoterapia* 2005; 76:691-696.
34. **Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, Chadwick LR.** *In vitro* susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytother Res* 2005; 19:988-991.
35. **Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Kenawy SA, Seif-el-Nasr M, Mahran LG, Kafafi YA, Okpanyi SN.** Antiulcerogenic effect of some gastrointestinal acting plant extracts and their combination. *Arzeim-Forsch Drug Res* 2001; 51:545-553.
36. **Allahverdiyev A, Duran N, Ozguven M, Koltas A.** Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against *Herpes simplex virus type-2*. *Phytomedicine* 2004; 11: 657-661.
37. **Gaby AR.** Natural remedies for *Herpes simplex*. *Altern Med Rev* 2006; 11: 93-101.
38. **Nolkemper S, Reichling J, Stintzing FC, Carle R, Schnitzler P.** Antiviral effect of aqueous extracts from species of the *Lamiaceae* family against *Herpes simplex virus type 1* and *type 2 in vitro*. *Planta Med* 2006; 72: 1378-1382.
39. **Drozd J, Anuszevska E.** The effect of the *Melissa officinalis* extract on immune response in mice. *Acta pol Pharm* 2003; 60:467-470.
40. **Yamasaki K, Nakano M, Kawahata T, Mori H, Otake T, Ueba N.** *et al.* Anti-HIV-1 activity of herbs in *Labiatae*. *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 829-833.
41. **Dudai N, Weinstein Y, Krup M, Rabinski T, Ofir R.** Citral is a new inducer of caspase-3 in tumor cell lines. *Planta Med* 2005; 71: 484-488.
42. **Bolkent S, Yanardag R, Karabulut-Bulan O, Yesilyaprak B.** Protective role of *Melissa officinalis* L. extract on liver of hyperlipidemic rats: a morphological and biochemical study. *J Ethnopharmacol* 2005; 99: 391-398.
43. **Lee J, Chae K, Ha J, Park BY, Lee HS, Jeong S, Kim MY, Yoon M.** Regulation of obesity and lipid disorders by herbal extracts from *Morus alba*, *Melissa officinalis*, and *Artemisia capillaris* in high-fat diet-induced obese mice. *J Ethnopharmacol* 2008; 115: 263-270.
44. **McCue PP, Shetty K.** Inhibitory effects of rosmarinic acid extracts on porcine pancreatic amylase *in vitro*. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13:101-106.

- 45. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK.** Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 553-558.
- 46. Kennedy DO, Little W, Scholey AB.** Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Psychosom Med* 2004; 66: 607-613.
- 47. Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB.** Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res* 2006; 20: 96-102.
- 48. Müller SF, Klement S.** A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine* 2006; 13: 383-387.
- 49. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NTJ, Perry EK, Wesnes KA.** Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 953-964.
- 50. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M.** *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurol Psychiatry* 2003; 74: 863-866.
- 51. Dos Santos-Neto LL, De Vilhena Toledo MA, Madeiros-Souza P, Almeida de Souza G.** The use of herbal medicine in Alzheimer's disease. *A systematic Review. eCAM* 2006; 3: 441-445.
- 52. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R.** A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res* 2005; 19: 335-340.
- 53. Vajdani R, Shalmani HR, Mir-Fattahi m, Sajed-Nia F, Abdollahi M, zali MR, Alizadeh AH, Bahari A, Amin G.** The efficacy of an herbal medicine, Carmint, on the relief of abdominal pain and bloating in patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1501-1507.
- 54. Vogt H-J, Tausch I, Wölbling RH, Kaiser PM.** Eine placebo-kontrollierte Doppelblind-studie. Melissen-extrakt bei Herpes simplex. Wirksamkeit und verträglichkeit von Lomaherpan R crème. Grö te

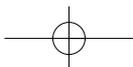
MELISA (MELISSA OFFICINALIS L.)

effektivität bei frühzeitiger behandlung. *Der allgemeinarzt* 1991; 13: 832-841.

- 55. Wölbling RH, Leonhardt K.** Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine* 1994; 1: 25-31.
- 56. Koytchev R, Alken RG, Dundarov S.** Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring herpes labialis. *Phytomedicine* 1999; 6: 225-230.

Autores:

M.^a Esperanza Crespo Gil
M.^a Concepción Navarro Moll
M.^a Pilar Montilla Herrera



Tilo (*Tilia cordata* Mill.)



DESCRIPCIÓN

Dentro del género *Tilia* existen dos especies oficiales, *T. cordata* Mill. o tilo de hojas pequeñas y *T. platyphyllos* Scop. o tilo de hojas grandes, si bien otras especies de este género (*T. argentea*, *T. americana*, *T. sylvestris*) también se emplean con intencionalidad terapéutica. Los tilos son árboles de gran tamaño que pueden alcanzar los 40 m de altura, con hojas en forma de corazón, bruscamente acuminadas. Las flores pentámeras, de color blanco, se agrupan en cimas cuyo pedúnculo parte de una larga bráctea membranosa de color verde amarillento. Su sabor es aromático y el sabor es dulce y mucilaginoso. Tanto las inflorescencias como las brácteas son objeto de uso tradicional en el tratamiento de desórdenes del sueño, nerviosismo y ansiedad, así como en dispepsias y otros trastornos digestivos que cursan con espasmos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Las inflorescencias del tilo se caracterizan por la presencia en las mismas de polifenoles, polisacáridos y aceite esencial. Dentro del grupo de los polifenoles destacan los flavonoides (1%), representados por distintos heterósidos⁽¹⁾ tales como rutina, isoquercitrina, hiperósido, astragalina, tilirósido, etc., acompañados por distintos ácidos fenoles derivados del ácido cinámico (ácidos cafeico, clorogénico y *p*-cumárico), proantocianidinas, taninos y cumarinas (escopoletol) (fig.1). En cuanto a los polisacáridos, se encuentran constituidos fundamentalmente por un mucílago (10%) rico en ácidos urónicos. En el aceite esencial (0,02%), de composición variable según las variedades, se ha establecido la presencia de alcanos, alquenos, mono y sesquiterpenos, alcoholes monoterpénicos (geraniol) y derivados fenil-propánicos como el eugenol^(2,3).

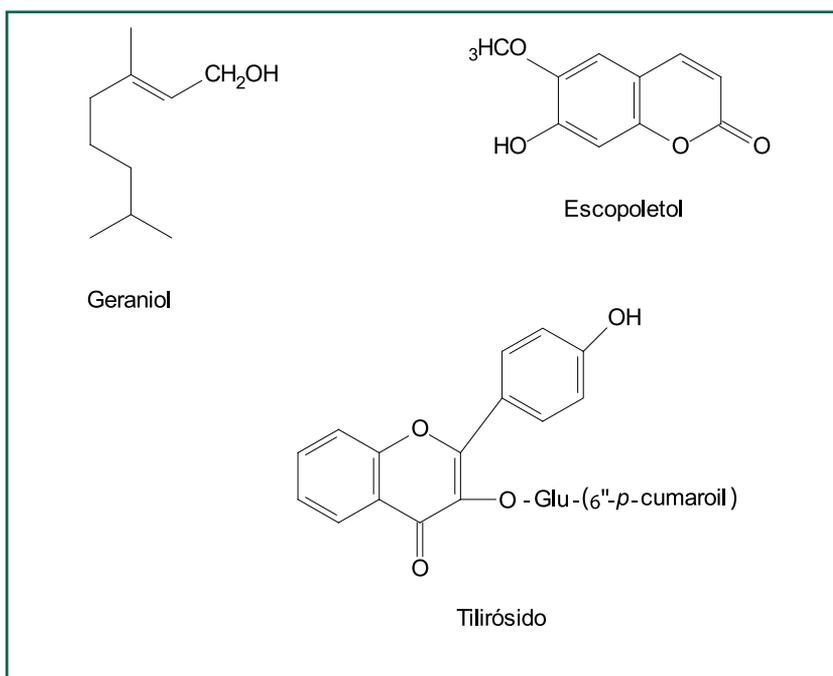


Figura 1. Estructura de algunos de los componentes implicados en la actividad de *Tilia cordata*

TILO (*TILIA CORDATA* MILL.)

FARMACOLOGÍA

Actividad sobre el sistema nervioso central

Tradicionalmente se han empleado las inflorescencias y brácteas del tilo (sobre todo en forma de infusión) en el tratamiento sintomático del nerviosismo y desórdenes del sueño.

La actuación de las inflorescencias de tilo sobre estados nerviosos ha sido atribuida a los derivados monoterpénicos oxigenados presentes en el aceite esencial (geraniol), ya que disminuyen la motilidad espontánea en ratas. Por otra parte, ha sido demostrada en ratones la acción ansiolítica de una fracción compleja de probable naturaleza flavónica obtenida a partir de las inflorescencias de tilo⁽⁴⁾, así como la de un extracto caracterizado por su riqueza en -sitosterol⁽⁵⁾.

En un estudio realizado recientemente⁽⁶⁾ con la especie americana *Tilia americana* L. var. *mexicana*, se ha podido verificar en ratas la actuación de su extracto metanólico sobre el tiempo de inducción del sueño, lo cual hablaría a favor de un posible efecto hipnótico en el que se encontraría implicado alguno de los sistemas relacionados con la transmisión del GABA (ácido-amino butírico); por otra parte, dicho extracto metanólico da lugar en ratones a una respuesta ansiolítica similar a la obtenida tras la administración a los animales de experimentación de 0,3 mg por kg de peso corporal de diazepam, actividad que ha sido constatada tanto en flores frescas como desecadas⁽⁷⁾. Además, en otro ensayo sobre animales de experimentación, ha sido puesta de manifiesto la actividad antiestrés de las inflorescencias de *Tilia argentea*⁽⁸⁾, si bien al día de hoy no se dispone de ensayos clínicos que ratifiquen en humanos la actuación de las inflorescencias del tilo en estados nerviosos y/o alteraciones del sueño.

Otras acciones

Tanto las inflorescencias de ambas especies oficiales de tilo como las de *Tilia argentea* han sido ampliamente utilizadas, como antiespasmódicas, diuréticas, en el tratamiento de accesos de tos y también como diaforéticas (sudoríficas) en forma de infusiones destinadas al tratamiento en pediatría de estados febriles causados por catarros o estados gripales; sin embargo, existen dudas sobre si el efecto diaforético es

debido a la actuación de alguno de sus componentes o es sencillamente una consecuencia de la ingestión de abundantes cantidades de una tisana caliente⁽²⁾.

Por otra parte, la fracción flavónica de las inflorescencias de *T. argentea* posee actividad antiinflamatoria y antinociceptiva⁽⁹⁾, así como actividad hepatoprotectora, sobre todo el tilirósido. Esta actuación a nivel hepático parece estar mediada por la inhibición del TNF⁻⁽¹⁰⁾ junto con una disminución de la sensibilidad hacia dicho factor, si bien la importante actuación antioxidante de la fracción flavónica^(11, 12) podría contribuir en su actuación como hepatoprotector. Además ha sido demostrado que *T. cordata* posee actividad inmunomoduladora, atribuible a su contenido en una cumarina, la escopoletina, la cual es capaz de inducir la proliferación celular sobre linfocitos T normales, a través de su interacción con la PKC (proteín cinasa C)⁽¹³⁾. Además, los extractos obtenidos a partir de las flores de *Tilia cordata* Mill. muestran una acción selectiva sobre las células tumorales, induciendo su apoptosis⁽¹⁴⁾.

Al día de hoy no se dispone de ensayos clínicos relativos a ninguna de las acciones mencionadas.

INDICACIONES

Tradicionalmente se emplean estas inflorescencias y las de otras especies de tilo en el tratamiento de estados de ansiedad, nerviosismo y desórdenes del sueño.

POSOLOGÍA

La comisión E de la Farmacopea alemana aprueba el uso de las inflorescencias de *Tilia cordata* y *T. platyphyllos* para el tratamiento de estados catarrales y de la tos asociada a ellos. Las dosis recomendadas son de 2-4 g/día de las inflorescencias en forma de infusión⁽¹⁵⁾.

CONTRAINDICACIONES

Debido a su contenido en mucílagos, está desaconsejado su uso en caso de obstrucción esofágica, oclusión y obstrucción intestinal, íleo parálítico, estenosis del tracto digestivo y dolor abdominal de origen desconocido. Por otra parte, la presencia de mucílagos puede retrasar o dismi-

TILO (*TILIA CORDATA* MILL.)

nuir la absorción de otros principios activos, por lo que se recomienda dis-tanciar su administración de la de otros medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Toker G, Aslan M, Yesilada E, Memisoglu M, Ito S.** Comparative evaluation of the flavonoid content in officinal *Tiliae flos* and Turkish lime species for quality assessment. *J Pharm Biomed Analysis* 2001; 26: 111-121.
2. **Vanaclocha B, Cañigual S.** Fitoterapia. Vademécum de prescrip-ción. 4.ª ed. Masson, Barcelona, 2003.
3. **Villaescusa Castillo L, Martín López.** Fitoterapia para el insomnio, la ansiedad y el nerviosismo. En: *Manual de Fitoterapia*, eds.: Castillo García E, Martínez Solís I. Ed. Elsevier Masson, 2007, 167-185.
4. **Viola H, Wolfman C, Levi de Stein M, Wasowski C, Peña C, Medina JH, Paladine AC.** Isolation of pharmacologically active benzodiazepine receptor ligands from *Tilia tomentosa* (Tiliaceae). *J Ethnopharmacol* 1994; 44: 47-53.
5. **Aguirre-Hernández, E, Rosas-Acevedo H, Soto-Hernández M, Martínez AL, Moreno J, González-Trujano ME.** Bioactivity-guided isolation of beta-sitosterol and some fatty acids as active compounds in the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* var. *mexicana*. *Planta Med* 2007; 73: 1148-1155.
6. **Aguirre-Hernández E, Martínez AL, González-Trujano ME, Mo-reno J, Vibrans H, Soto-Hernández M.** Pharmacological evaluation of the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* var. *mexicana* in mice. *J Ethnopharmacol* 2007; 109: 140-145.
7. **Pérez-Ortega G, Guevara-Fefer P, Chávez M, Herrera J, Martí-nez A, Martínez AL, González-Trujano ME.** Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences used tradi-tionally by communities of State of Michoacán, México. *J Ethnopharmacol* 2008; 116: 461-468.
8. **Aydin S, Öztürk Y, Baser KHC, Kirimer N, Öztürk NK.** Effects of *Alcea pallida* L. (A.) and *Tilia argentea* Desf. ex DC infusions on swim-ming performance in mice. *Phytother Res* 1992; 6: 219-220.
9. **Toker G, Küpeli E, Memisoglu M, Yesilada E.** Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of *Tilia argentea* (silver linden). *J Ethnopharmacol* 2004; 95: 393-397.

10. **Matsuda H, Ninomiya K, Shimoda H, Yoshikawa M.** Hepatoprotective principles from the flowers of *Tilia argentea* (Linden): Structure requirements of tiliroside and mechanisms of action. *Bioorg Med Chem* 2002; 10: 707-712.
11. **Duke JA.** Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants. CRC Press, Boca Raton, 1992.
12. **Yildirim A, Mavi A, Oktay M, Kara AA, Algur OM, Bilaloglu V.** Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of *Tilia argentea* Desf Ex DC), Sage (*Salvia triloba* L), and Black tea (*Camellia sinensis*) extracts. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 5030-5034.
13. **Manuele MG, Ferraro G, Barreiro Arcos ML, López P, Cremaschi G, Anesini C.** Comparative immunomodulatory effect of scopoletin on tumoral and normal lymphocytes. *Life Sci* 2006; 79: 2043-2048.
14. **Barreiro Arcos ML, Cremaschi G, Werner S, Coussio J, Ferraro G, Anesini C.** *Tilia cordata* Mill. Extracts and scopoletin (isolated compound): differential cell growth effects on lymphocytes. *Phytother Res* 2006; 20: 34-40.
15. **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs. 1.^a ed. Newton: Integrative Medicine Communications; 2000.

Autores:

M.^a Concepción Navarro Moll

M.^a Esperanza Crespo Gil

M.^a Pilar Montilla Herrera