

PERSPECTIVAS DEL USO DE PRODUCTOS FITOTERÁPICOS EN EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO, LA ANSIEDAD Y DESÓRDENES RELACIONADOS

PERSPECTIVES FOR THE USE OF PHYTOTHERAPEUTICAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF INSOMNIA, ANXIETY, AND RELATED DISORDERS

ALEJANDRO BUCCIARELLI, ESTEBAN JOUGLARD, MARÍA DE LAS MERCEDES MANCINI, ROMINA LLORET, ARIEL RUBIO, MARIO SKLIAR.
Catedra de Farmacognosia. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Argentina.

Resumen: Los trastornos de ansiedad y los desórdenes del sueño afectan a un considerable porcentaje de la sociedad. La importancia de estos problemas radica en las repercusiones que generan tanto a nivel personal como social, con una disminución en la calidad de vida de las personas que los padecen. En muchos casos es necesario recurrir a una intervención farmacológica. En este sentido, además de los fármacos de síntesis con actividad ansiolítica y/o inductora del sueño, que con frecuencia producen efectos no deseados, se dispone en el mercado terapéutico de preparados elaborados con plantas medicinales prácticamente desprovistos de efectos secundarios, tal como es el caso de valeriana, tilo y pasiflora mencionadas en este trabajo.

Palabras claves: valeriana, tilo, pasiflora, ansiedad, insomnio, compuestos fitoterápicos.

Correspondencia:

Dr. Mario Skliar. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS). San Juan 670 (8000) Bahía Blanca. Argentina.
E-mail: mskliar@uns.edu.ar

Recibido: 27 de Agosto de 2010

Aceptado: 2 de Noviembre de 2010

Abstract: Anxiety and sleep disorders affect a considerable percentage of people in our society today. The importance of these problems lies in the effects such disorders have both at personal and social level, with a marked decrease in the quality of life of the individuals who suffer them. In many cases it is necessary to use drugs in order to solve these problems. In this sense, in addition to synthetic drugs with anxiolytic activity and/or sleep inducers, that often have undesirable side effects, in the therapeutical market there are preparations from medicinal plants practically without side effects as it is the case of valerian, linden, and passiflora mentioned in this work.

Key words: valerian, linden, passiflora, anxiety, insomnia, phytotherapeutic compounds.

INTRODUCCIÓN

La utilización de remedios naturales para el tratamiento de los trastornos del sueño y de la ansiedad tiene una historia milenaria. Pese a esto, la utilización de dichos recursos terapéuticos decayó casi por completo durante buena parte

del siglo pasado.

Sin embargo, algunas plantas medicinales demostraron tener propiedades tranquilizantes. Existe evidencia sobre la capacidad hipnótica y relajante de plantas tales como *Passiflora incarnata* (pasiflora), *Tilia cordata* (tila o tilo) y *Valeriana officinalis* (valeriana), utilizadas de manera individual o combinadas.

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, de ansiedad y de otros desórdenes relacionados.

Las plantas medicinales han cobrado inusitado auge en los últimos años y cada vez son más las disciplinas científicas que se han dado a la tarea de investigarlas y aplicarlas. En nuestro país se está elaborando la VIII edición de la Farmacopea Argentina, la que contará con un importante capítulo sobre Fitoterápicos, con el fin de unificar criterios y técnicas para la elaboración de medicamentos a partir de plantas medicinales. Mientras los laboratorios farmacéuticos insisten en buscar recursos vegetales para el aislamiento de principios activos, en el mercado surge cada vez con mayor fuerza la producción de preparaciones farmacéuticas de origen vegetal que contienen extractos de planta entera o partes de ella y no un único principio activo, aumentando su eficiencia terapéutica por efecto sinérgico.

La eficacia de los psicotrópicos sedantes es incierta en el largo plazo, ya que suele evidenciarse un rápido desarrollo de tolerancia y dependencia a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas (1-5). A su vez, estos agentes presentan frecuentemente efectos adversos tales como trastornos de la memoria, somnolencia diurna, disminución de los reflejos motores y de la estabilidad corporal, entre otros (6-8). En la práctica, los pacientes tratados con estos compuestos deben recibir la información adecuada sobre su uso y posibles riesgos, al mismo tiempo que el profesional interviniente debería evaluar todas las opciones de tratamiento, sin descartar las alternativas que ofrecen los sedantes de origen vegetal.

En el presente trabajo se detallan tres de las plantas medicinales utilizadas con mayor frecuencia con fines ansiolíticos y sedantes (valeriana, tilo y pasiflora), haciendo especial hincapié en lo relativo a sus acciones, mecanismos a través de los cuales tienen lugar, datos clínicos que sustentan su eficacia como inductores del sueño y/o ansiolíticos, interacciones, contraindicaciones y recomendaciones para su empleo.

Desde tiempos antiguos se conocen las propiedades sedativas de *Valeriana officinalis*, figurando incluso en el libro de Dioscórides (siglo I DC) y el propio Galeno (131-200 DC) reconoció sus virtudes. En 1912 A. Chevalier

describe la actividad sedante de la raíz, atribuyéndosela al aceite esencial. Recién en 1944 T. Ukita aísla el primer ácido volátil de la especie japonesa *V. officinalis* var. *latifolia*. Los iridoides fueron aislados en la década del '60 por P. Thies y se los creía responsables de la actividad sedante.

Químicamente está compuesta por un 0,5-1 % de aceite esencial, que contiene monoterpenos, sesquiterpenos, ésteres terpénicos y ácidos sesquiterpénicos (ácido valerénico, ácido valerianico, ácido isovalerénico, ácido acetoxivalerénico) entre otros; por un 0,5-2 % de iridoides conocidos como valepotriatos (valtrato, isovaltrato, homovaltrato, dihidrovaltrato); por un 0,01-0,05 % de alcaloides (valerina, valerianina, chatinina, por mencionar algunos) y por otros compuestos minoritarios tales como ácidos fenólicos, flavonoides, lignanos, taninos y aminoácidos libres.

La actividad terapéutica de la raíz de *Valeriana officinalis* se corresponde fundamentalmente con sus efectos sedantes, anticonvulsivantes y antiespasmódicos. Evidentemente el primer efecto es el más valorado en su utilización clínica, quizás porque las experimentaciones se han centrado principalmente en brindar aval científico a su actividad sedante. Varias experiencias realizadas con diferentes extractos de raíz de valeriana en ratones y ratas determinaron la prolongación del sueño inducido por barbitúricos, sedación, disminución en los reflejos y en la actividad locomotriz, medidos a través de ensayos de actividad espontánea (9-11). A su vez, la administración del extracto etanólico de la raíz a ratones en una simple dosis intraperitoneal de 100 mg/kg, demostró ejercer efectos anticonvulsivantes bajo inducción con picrotoxina (12).

Con el aislamiento de los valepotriatos se creyó estar en presencia de los principios activos responsables de la actividad sedante de valeriana. Los primeros estudios en gatos demostraron disminución de la ansiedad y agresividad. El electroencefalograma de los felinos demostró que actuarían en el cuerpo amigdalino, evidenciándose en el trazado una actividad de ondas α reducida y una actividad δ y β aumentada (13). Sin embargo, la gran inestabilidad que presentan los valepotriatos impide su presencia en las formulaciones convencionales como tinturas o infusiones, las cuales también demuestran efectos sedantes. Por lo tanto, no podría explicarse dicha actividad sin la concurrencia de otros principios activos o bien por la aparición de productos de descomposición de los propios valepotriatos (14). De esta manera se centró la atención en componentes del aceite esencial. El ácido valerianico sería el compuesto más importante del aceite esencial en cuanto a la función depresora central, de acuerdo con estudios comparativos con diazepam, clorpromazina y pentobarbital (15). Por otro lado, estudios en animales determinaron que el alcaloide α -metil-

pirrilcetona presenta efectos hipnóticos leves (16) y el lignano β -glucosil-olivilo presenta afinidad sobre los receptores de adenosina A1 relacionados con la inducción del sueño (17,18).

De esta manera quedó firme el criterio de que sería el conjunto de principios activos (ácidos del aceite esencial, iridoides y/o sus productos de descomposición y secundariamente los alcaloides) los responsables del efecto sedante de valeriana, sin descartar la participación de algún otro compuesto aún no identificado (19-21).

En cuanto al mecanismo de acción, experiencias realizadas en cerebro de ratas demostraron que extractos hidroalcohólicos y acuosos de *Valeriana officinalis* evidencian una gran afinidad por los receptores de GABA-A, sin que se hallase ningún compuesto químico emparentado con sesquiterpenos ni valepotriatos en esa unión (22). Otros estudios confirmaron la afinidad de los extractos hidroalcohólicos y acuosos de valeriana con receptores benzodiazepínicos centrales y con receptores de adenosina, hallazgos que explicarían, al menos parcialmente, el efecto anticonvulsivante de los mismos (23,24).

Diferentes estudios bioquímicos han documentado que el ácido valeriánico inhibe el sistema enzimático responsable del catabolismo central del GABA (25). El extracto total de la raíz de *Valeriana officinalis* demostró interactuar con otros componentes presinápticos de neuronas GABAérgicas al producir una inhibición débil de la unión del 3H-flunitrazepam a los receptores benzodiazepínicos (26,27).

También se determinó la influencia del extracto acuoso de la raíz de valeriana sobre la captación y liberación del neurotransmisor GABA en sinaptosomas aislados de corteza cerebral de ratas. Se comprobó que el extracto de valeriana inhibe la captación y estimula la liberación de GABA por inversión del transportador GABA. Esto conduce a un aumento en la concentración de GABA en el espacio sináptico, lo que intensificaría su actividad farmacológica (28).

Asimismo, se ha observado que las fracciones lipofílicas provenientes de extractos hidroalcohólicos totales de *Valeriana officinalis* también han demostrado afinidad por los receptores barbitúricos de igual manera que el dihidrovaltrato con los receptores benzodiazepínicos periféricos (29). Tanto el aceite de la raíz como los compuestos volátiles purificados produjeron efectos sedantes en ratones por inhalación (30); un estudio similar hecho en ratas prolongó significativamente el tiempo de sueño inducido por pentobarbital (31).

Los efectos sedativos en cuanto a potencia farmacológica son menores respecto a las benzodiazepinas y otros compuestos similares (32-34). No obstante, varias experiencias demostraron que los extractos de raíz de *Valeriana officina-*

lis son efectivos en la inducción del sueño en humanos, a la vez que reducen los movimientos nocturnos (35, 36). En un ensayo clínico efectuado en niños con déficit intelectual que padecían insomnio, el extracto de valeriana provocó un descenso en la latencia del sueño (37). Se pudo comprobar la utilidad de los extractos de valeriana en pacientes que habían interrumpido su tratamiento con benzodiazepinas para conciliar el sueño (38).

El tilo, *Tilia cordata*, fue considerado como árbol sagrado por los pueblos germánicos. Antiguamente se empleaba su albura como hipotensor y antiespasmódico. El Dr. L. Binet, ex decano de la Facultad de Medicina de París, fue uno de los primeros investigadores en destacar las virtudes antiespasmódicas y cardiovasculares de las preparaciones acuosas. Químicamente las inflorescencias están compuestas por flavonoides (1 %): heterósidos de la quercetina (rutósido, hiperósido, ramnoxilósido, 3-gluco-7-ramnósido, quercitrósido e isoquercitrósido) y del canferol (tilirósido, astragalina); ácidos fenilcarboxílicos: ácidos cafeico, clorogénico y p-cumarínico y mucílagos (3-10 %) de composición compleja, constituidos principalmente por arabino-galactanos. Contiene también aceite esencial (0,02 %): habiéndose descrito 82 compuestos entre los que se destacan eugenol, limoneno, geraniol, farnesol, etc. El aroma agradable del tilo es debido en gran parte al farnesol. Su albura debe contener entre 1,5-7 % de polifenoles totales, ácidos fenilcarboxílicos y heterósidos cumarínicos.

Su actividad farmacológica está relacionada principalmente con la actividad sedante y antiespasmódica de las inflorescencias.

Los flavonoides del tilo se diferencian de otros como la crisina (obtenida de la pasionaria) y la apigenina (obtenida de la manzanilla), dado a que estos últimos ejercen su acción ansiolítica sin provocar sedación (39). Respecto al canferol, ha demostrado poca afinidad por los receptores benzodiazepínicos. Investigaciones realizadas con estos flavonoides naturales demostraron que la acción sedante es llevada a cabo a través de los receptores GABA-A al igual que para benzodiazepinas, aunque su potencia ansiolítica es varias veces menor respecto a estas sustancias químicas (40).

Otra especie ampliamente usada con estos fines es *Passiflora incarnata*, vulgarmente conocida como pasionaria. Con este término también se denomina a *Passiflora coerulea*, *P. alata*, *P. quadrangularis*, *P. ligularis*; *P. edulis* y otras. Los sinónimos popularmente impuestos en español son pasiflora, pasionaria y granadilla (Centroamérica, España). En Argentina, *Passiflora coerulea* se encuentra en peligro de extinción y crece preferentemente en las provincias del noroeste, en la Mesopotamia, en Córdoba y en la ribera del Río de la Plata, mientras que *Passiflora mooreana*

lo hace en el sur de Bolivia, Paraguay y norte de Argentina, hasta Córdoba. *Passiflora incarnata* es originaria de Estados Unidos y México, pero actualmente está muy extendida en Sudamérica y sur de Europa. Históricamente, esta planta fue muy importante para los nativos americanos, quienes la utilizaban en casos de insomnio, nerviosismo, problemas menstruales, diarreas, epilepsias y tos ferina. También recomendaban el jugo de la hoja por vía tópica en casos de quemaduras, heridas y odontalgias. En 1867 comienzan a realizarse los primeros estudios con *Passiflora incarnata*, los que revelan su potencial sedativo y antiespasmódico. El alcaloide harmina, presente en esta planta, fue introducido por los alemanes en la 2ª Guerra Mundial como suero de la verdad. En 1937 fue inscrita en la Farmacopea Francesa y finalmente fue adoptada por la mayoría de las farmacopeas del viejo continente.

Se utilizan las sumidades aéreas tanto en floración como en fructificación y ocasionalmente se emplea la raíz. Químicamente, *Passiflora incarnata* contiene alcaloides indólicos (0,03-0,1 %): harmano o pasiflorina, harmina (barnisterina), harmol y harmalina, todos derivados de la β -carbolina; flavonósidos (hasta 2,5 %): C-heterósidos de flavonoles, tienen doble enlace en las posiciones 2-3 y la unidad de azúcar se une por las posiciones 6 u 8. Algunos ejemplos son: vitexina (C-heterósido con una molécula de glucosa unida por la posición 8 a la apigenina), isovitexina, glucósidos de la luteolina (orientina, isoorientina, y lucenina), saponarina, canferol, quercetina, apigenina, crisina, neohesperidina, luteolina, schaftósido e isoschaftósido; esteroles (10,1 %): estigmasterol, sitosterol; cumarinas: escopetina y umbeliferona (raíz) y otros compuestos como: maltol, etilmaltol, pasicol, trazas de heterósidos cianogénicos, lignanos, aminoácidos, ácidos grasos, goma, glúcidos, polisacáridos, trazas de aceite esencial, taninos, n-nonacosano, ácido fórmico, ácido butírico, ácido p-cumarínico. El fruto contiene: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, agua, β -caroteno, calcio, catalasa, etil butirato, etil caproato, fenolasa, fibra, fósforo, grasas, hierro, N-hexil-butilato, potasio, proteínas, riboflavinas, sodio, tiamina, etc.

La principal actividad de la pasionaria está vinculada a su efecto ansiolítico, destacando en segunda instancia su acción espasmolítica sobre músculo liso. El efecto sedante atribuido por la medicina popular a esta planta no tuvo suficiente aval científico hasta fines de la década del '60 y principios del '70. Entre las primeras experiencias realizadas con la fracción flavónica de *Passiflora incarnata* administrada a ratas por vía oral, se demostró que en estos principios activos radicaría la acción sedativa, ya que disminuían el estado de excitación de los animales inducido por cocaína (41).

La administración de partes aéreas molidas de *Passiflora*

coerulea en dosis de 150 mg/kg vía i.p. produjo en el ratón una marcada disminución de su actividad espontánea respecto a los controles (42).

A partir de la década del '80 comenzaron a estudiarse en mayor profundidad los compuestos flavonósidos de la pasionaria. Se pudo demostrar que los flavonoides de *P. edulis* y *P. incarnata*, administrados por vía oral a ratas, potencian la acción del hexobarbital prolongando la motilidad sin provocar incoordinación motriz ni efectos miorelajatorios (43). Incluso la administración de hojas de *P. edulis* y *P. incarnata* a ratones que previamente habían recibido pentobarbital potenció los efectos de éste, lo que es típico de las sustancias depresoras del S.N.C. (44). Un estudio en ratas evidenció que el extracto hidroetanólico de las hojas de *Passiflora alata* produce un efecto ansiolítico en dosis de 100 mg/kg, lo que representa el doble de la dosis necesaria para provocar el mismo efecto con *Passiflora edulis* (45). Con el objeto de dilucidar los compuestos relacionados con el efecto ansiolítico, se postuló que el flavonoide crisina sería el principal responsable, ya que su estructura química es propia de las sustancias afines a los receptores GABA-A. De esta manera ejercería un efecto sedante similar al del diazepam, aunque diez veces menor, sin ejercer acciones miorelajantes (46). Esta afinidad por el receptor GABA-A es compartida por el flavonoide apigenina de *Matricaria chamomilla*. Ambos flavonoides por vía i.p., en una pequeña dosis de 25 mg/kg, han demostrado reducir en forma equitativa la actividad locomotriz en ratas. Mientras crisina exhibe un claro efecto ansiolítico en dosis de 1 mg/kg i.v., apigenina a igual dosis, no lo produce. El efecto ansiolítico de crisina puede ser bloqueado por el antagonista benzodiazepínico flumazenil (47). Estudios experimentales en ratas han demostrado que la introducción de un átomo electronegativo en el núcleo flavónico de la crisina (por ejemplo 6-bromoflavona o bromo-3-nitroflavona), incrementa su efecto ansiolítico entre 30 y 100 veces respecto al exhibido por diazepam (48). Por otra parte, la crisina tendría efectos anticonvulsivantes relacionados con los receptores cerebrales benzodiazepínicos (49).

La pasionaria presenta la cualidad de generar un sueño similar al fisiológico acompañado de un despertar rápido, sin letargo matinal. Suele sinergizarse con valeriana, lúpulo, melisa o tilo en casos de insomnio.

En un ensayo clínico realizado sobre cinco voluntarios sanos con extractos de pasiflora, en tres dosis (200, 400 y 600 mg por cápsula), se pudo observar que el efecto ansiolítico es evidente a los 30 minutos de administrado el producto, siendo bien tolerado con las tres dosis y sin alterar los niveles de tensión arterial (50). La actividad ansiolítica de la pasionaria podría representar un beneficio para el control del estrés y nerviosismo que acompañan al seguimiento de un

régimen dietético. En este sentido, un estudio llevado a cabo con pacientes obesos determinó que en la primera semana de tratamiento, donde los síntomas ansiosos son más marcados, la administración de extractos de *P. incarnata* por vía oral lograba reducir el nivel de ansiedad. (51).

DISCUSIÓN

Dada la amplia variabilidad de problemas vinculados con el sueño en la población, los tratamientos farmacológicos tradicionales disponibles muestran limitaciones y surge la necesidad de incluir intervenciones no convencionales en los cuidados clínicos de rutina.

Estos tratamientos suelen ser utilizados sin indicación ni control de un profesional de la salud, por lo que el farmacéutico deberá ejercer un rol activo en la dispensación y remitir al paciente al médico cuando los criterios de derivación así lo aconsejan.

Existe en la población el concepto erróneo de que los fitoterápicos pueden emplearse de manera discrecional porque su origen natural los exime de efectos tóxicos. Por lo tanto, estos preparados deben ir acompañados de ciertas precauciones, por lo que es imprescindible la formación fitoterápica del profesional y el conocimiento profundo de las plantas medicinales utilizadas. De este modo estará capacitado para ofrecer el consejo personalizado más idóneo a cada paciente, ejercer la oportuna farmacovigilancia para evitar problemas relacionados con medicamentos y seleccionar preparados de calidad que avalen su eficacia y seguridad.

CONCLUSIÓN

Es necesario realizar estudios que profundicen sobre la efectividad, toxicidad y conveniencia del tratamiento a largo plazo con sedantes, hipnóticos y ansiolíticos de origen vegetal. Sin embargo, los trabajos científicos publicados hasta ahora deberían captar la atención de los profesionales de la salud sobre la posibilidad de reemplazar o complementar las terapias actuales, basadas en fármacos sintéticos, con los compuestos fitoterápicos que hayan demostrado ser eficaces y más seguros que los tratamientos convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

- Ennaceur A, Michalikova S, van Rensburg R, Chazot PL. Tolerance, sensitization and dependence to diazepam in Balb/c mice exposed to a novel open space anxiety test. *Behav Brain Res.* 2010; 209(1): 154-64.
- Listos J, Talarek S, Fidecka S. Adenosinergic system is involved in development of diazepam tolerance in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010; 94(4): 510-5.
- Ramirez OA, Perez MF. The plastic phenomenon underlying the associative processes in the addictive properties of diazepam and other psychoactive drugs. *Mini Rev Med Chem.* 2009; 9(7): 869-77.
- Barbanoj MJ, Urbano G, Antonijoan R, Ballester MR, Valle M. Different acute tolerance development to EEG, psychomotor performance and subjective assessment effects after two intermittent oral doses of alprazolam in healthy volunteers. *Neuropsychobiology.* 2007; 55(3-4): 203-12.
- Svob Strac D, Vlainiæ J, Jazvinsæk Jembrek M, Periciæ D. Differential effects of diazepam treatment and withdrawal on recombinant GABA-A receptor expression and functional coupling. *Brain Res.* 2008; 1246: 29-40.
- Nikaido AM, Ellinwood EH Jr, Heatherly DG, Dubow D. Differential CNS effects of diazepam in elderly adults. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987; 27(2): 273-81.
- Tada K, Sato Y, Sakai T, Ueda N, Kasamo K, Kojima T. Effects of zopiclone, triazolam, and nitrazepam on standing steadiness. *Neuropsychobiology.* 1994; 29(1): 17-22.
- Mets MA, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. *Sleep Med Rev.* 2010; 14(4): 259-67.
- Rosecrans J, Defoo J, Youngken H. Pharmacological investigation of certain *Valeriana officinalis* extracts. *J Pharm Sci* 1961; 50:240-244.
- Campbell D, Richter W. An observational method estimating toxicity and drug actions in mice applied to 68 reference drugs. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1967; 25: 345-363.
- Leuschner J, Muller J, Rudmann M. Characterization of the central nervous depressant activity of a commercial available valerian root extract. *Arzneim. Forch. Drug Res.* 1993; 43(1): 638-641.
- Hiller K, Zetler G. Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valerina officinalis*. Behavioural and anticonvulsant properties. *Phytother. Res.* 1996; 10: 145-151.
- Mirnov VN. Change of the blood coagulation process under the action of valerian. *Farmakol Toksikol.* 1966; 29(2): 187-8.
- Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol.* 1999; 51(5): 505-512.
- Houghton PJ. The biological activity of valerian and related plants. *J Ethnopharmacol* 1988; 22: 121-142.
- Broncano J, Fernández M, Revuelta M, Carrasco L. Étude del'effet sur le centre du sommeil de différent extraits obtenus de *Valeriana montana*. *Plant Méd Phytothér* 1984; 18(3):175-180.
- Schumacher B, Scholler S, Holzl J, Khudeir N, Hess S, Muller C. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors. *J Nat Prod.* 2002; 65(10): 1479-1485.
- Muller C, Schumacher B, Brattstrom A, Abourashed E, Koet-

- ter U. Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 2002; 71(16): 1939-1949.
19. Hikino H, Hikino Y, Kobinata H, Aizawa A, Kono C, Ohizumi Y. Study on the efficacy of oriental drugs. Sedative properties of valeriana roots. *Sho Yakugaku Zasshi* 1980; 34:19-24.
 20. Schultz h, Stolz C, Muller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27(4): 147-151.
 21. Marder M, Wasowski C, Paladini A. Las plantas productoras de drogas farmacéuticas. *Ciencia Hoy* 2001; 65(11): 12-19.
 22. Mennini T, Bernasconi P, Bombardelli E et al. In vitro study on the interaction of extracts and pure compounds of Valeriana officinalis roots with GABA benzodiazepine and barbiturate receptors. *Fitoterapia* 1993; 54(4): 291-300.
 23. Müller CE. A1 adenosine receptors and their ligands: overview and recent developments. *Farmaco*. 2001; 56(1-2): 77-80.
 24. Rezvani ME, Roohbakhsh A, Allahtavakoli M, Shamsizadeh A. Anticonvulsant effect of aqueous extract of Valeriana officinalis in amygdala-kindled rats: possible involvement of adenosine. *J Ethnopharmacol*. 2010; 127(2): 313-8.
 25. Riedel E, Hänsel R, Ehrke G. Inhibition of gamma-aminobutyric Acid Catabolism by Valerenic Acid Derivatives. *Planta Med*. 1982; 46(12): 219-220.
 26. Medina JH, Peña C, Levi de Stein M, Wolfman C, Paladini AC. Benzodiazepine-like molecules, as well as other ligands for the brain benzodiazepine receptors, are relatively common constituents of plants. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 165(2): 547-53.
 27. Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release. *Neurochem Res*. 1999; 24(11): 1373-8.
 28. 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(2): 220-31.
 29. Morazzoni P, Bombardelli E. *Valeriana officinalis*: traditional use and recent evaluation of activity. *Fitoterapia* 1995; 66(2): 99-112.
 30. Buchbauer G, Jager W, Jirovetz L, Meyer F, Dietrich H. [Effects of valerian root oil, borneol, isoborneol, bornyl acetate and isobornyl acetate on the motility of laboratory animals (mice) after inhalation]. *Wirkungen von Baldrianol, Borneol, Isoborneol, Bornylacetat und Isobornylacetat auf die Motilität von Versuchstieren (Mausen) nach Inhalation*. *Pharmazie* 1992; 47(8):620-2.
 31. Komori T, Matsumoto T, Motomura E, Shiroyama T. The sleep-enhancing effect of valerian inhalation and sleep-shortening effect of lemon inhalation. *Chem Senses*. 2006; 31(8): 731-7.
 32. Gerhard U, Hobi V, Kocher R, König C. Acute sedative effect of a herbal relaxation tablet as compared to that of bromazepam. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1991; 80(52): 1481-6.
 33. Leuschner J, Müller J, Rudmann M. Characterisation of the central nervous depressant activity of a commercially available valerian root extract. *Arzneimittelforschung*. 1993; 43(6): 638-41.
 34. Granger RE, Campbell EL, Johnston GA. (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant alpha1beta2gamma2L GABA(A) receptors. *Biochem Pharmacol*. 2005; 69(7): 1101-11.
 35. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav*. 1982; 17(1): 65-71.
 36. 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(11): 1465-71.
 37. Francis AJ, Dempster RJ. Effect of valerian, *Valeriana edulis*, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: randomised trial. *Phytomedicine*. 2002; 9(4): 273-9.
 38. Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(3): 539-45.
 39. Dellamea A. Ansiolíticos naturales: investigación. *Farmacia Profesional* 1994; 1: 18-19.
 40. Medina J, Peña C, Levi de Stein M, Wolfman C, Paladini A. Benzodiazepine-like molecules, as well as other ligands for the brain benzodiazepine receptors, are relatively common constituents of plants. *Biophys Res Comm*. 1989; 165(2):547-53.
 41. Lutomski J. Isolation of the major alkaloids from *Passiflora incarnata* L. *Biul. Inst. Roslin Lecznicych*. 1961; 6: 209-219.
 42. Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994; 47(1):1-4.
 43. 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(5):297-310.
 44. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta 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(1):11-20.
 45. Petry RD, Reginatto F, de-Paris F et al. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytother Res*. 2001;15(2):162-4.
 46. Marder M, Viola H, Wasowski C et al. 6-Bromoflavone, a high affinity ligand for the central benzodiazepine receptors is a member of a family of active flavonoids. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 223(2):384-9.
 47. Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*. 2000; 71 Suppl 1:S117-23.
 48. Wolfman C, Viola H, Marder M et al. Anxiolytic properties of 6,3'-dinitroflavone, a high-affinity benzodiazepine receptor ligand. *Eur J Pharmacol*. 1996; 318(1):23-30.
 49. Medina JH, Paladini AC, Wolfman C et al. Chrysin (5,7-di-

OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40(10): 2227-31.

50. Parrillo SJ. Migraine classification and pathophysiology. *Ann Emerg Med.* 1997; 29(6):825-6.
51. Moro CO, Basile G. Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia.* 2000; 71 Suppl 1: S73-82.