

## Artículo de Revisión

## Up-date sobre los últimos estudios de Valeriana, Pasiflora y Espino Blanco

Aintzane Rabanal Núñez\*, Camil Castelo-Branco\*\*

## RESUMEN

Los trastornos por ansiedad y las alteraciones del sueño, representan un problema de salud de una alta incidencia y un importante efecto potencial en la calidad de vida de la población, especialmente en los países económicamente desarrollados. Ante este tipo de cuadros clínicos, es fundamental en todos los casos la valoración por parte de un especialista, para descartar la existencia de una patología orgánica y/o psiquiátrica de base. Sin embargo, en la mayoría de los casos se trata de procesos primarios y por lo tanto, tributarios de un tratamiento exclusivamente sintomático. Existe en el mercado una amplia oferta de fármacos de demostrada eficacia, sin embargo los efectos secundarios derivados de su uso, especialmente a largo plazo, no siempre son ni deseables ni asumibles. Por lo tanto, podemos afirmar que existe la necesidad de productos efectivos en el tratamiento de estas patologías, con mínimos efectos secundarios derivados de su uso.

La Valeriana officinalis, Passiflora incarnata y Crataegus Oxyacantha (espino blanco) constituyen tres productos fitoterápicos especialmente útiles para trastornos del sueño y trastornos de ansiedad, especialmente utilizados de manera combinada y a largo plazo.

**Palabra Clave:** Valeriana, Pasiflora, Espino Blanco

## INTRODUCCION

Los trastornos por ansiedad y las alteraciones del sueño, representan un problema de salud de una alta incidencia y un importante efecto potencial en la calidad de vida de la población, especialmente en los países económicamente desarrollados. Ante este tipo de cuadros clínicos, es fundamental en todos los casos la valoración por parte de un especialista, para descartar la existencia de una patología orgánica y/o psiquiátrica de base. Sin embargo, en la mayoría de los casos se trata de procesos primarios y por lo tanto, tributarios de un tratamiento exclusivamente sintomático. Existe en el mercado

## ABSTRACT

Anxiety and sleep alterations represent a very important health problem, affecting the Quality of Life (QoL) of the population especially in the developed countries. It is therefore of the utmost importance that the clinicians rule out health or psychological problems in this type of patients. However, most of the cases do not have a pathologic origin, being instead of primary origin and treated only for the symptoms that they present.

There is a variety of medications with a proven effect but having many secondary effects that especially on the long term, are neither desirable nor tolerated by the person suffering from this condition.

The use of organic medications like Valeriana officinalis, Passiflora incarnata y Crataegus Oxyacantha in this clinical areas is getting more attention and seems like a very interesting alternative for the long term treatment of anxiety and sleep alterations.

**Key Word:** Valerian, Passiflora, Hawthorn

una amplia oferta de fármacos de demostrada eficacia, sin embargo los efectos secundarios derivados de su uso, especialmente a largo plazo, no siempre son ni deseables ni asumibles. Por lo tanto, podemos afirmar que existe la necesidad de productos efectivos en el tratamiento de estas patologías, con mínimos efectos secundarios derivados de su uso; esto último, es especialmente significativo en algunos grupos de población (sobre todo niños, ancianos, mujeres gestantes) en los que la incidencia es especialmente elevada.

La utilización de los productos fitoterápicos con objetivos terapéuticos, conocida desde la antigüedad, está logrando una amplia difusión y aceptación en nuestro medio. Sus características bioquímicas, farmacológicas y utilidades clínicas despiertan un creciente interés, tanto en los ámbitos médicos y/o científicos como en la población general.

La Valeriana officinalis, Passiflora incarnata y Crataegus Oxyacantha (espino blanco) constituyen tres productos fitoterápicos especialmente útiles para trastornos del sueño y trastornos de ansiedad, especialmente utilizados de manera combinada y a largo plazo.

\*Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia Hospital Clínic de Barcelona. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona

\*\*Camil Castelo-Branco

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia Hospital Clínic de Barcelona. C/ Villarroel 170 08036 BARCELONA castelobranco@ub.edu

## VALERIANA OFFICINALIS

La utilidad de la raíz de la Valeriana officinalis, una planta perenne originaria de norte América, Europa y Asia, como hipnótico y ansiolítico, se conoce desde la antigüedad. La composición química de este producto incluye diversas sustancias, entre las que podemos destacar las siguientes: ácido valérico, arginina, glutamina, ácido gamma aminobutírico (GABA), por tratarse de sustancias con propiedades farmacológicas y efectos terapéuticos conocidos.

Una de las indicaciones terapéuticas de este producto que ha despertado especial interés es su utilidad como tratamiento de los trastornos del sueño, tanto por la importante incidencia de los mismos como por la importancia en estos pacientes de la minimización de efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Las múltiples evidencias científicas existentes sobre la utilidad de este compuesto como hipnótico (1), se concretan en su aceptación por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos en un reciente monográfico (2).

Existe una amplia evidencia científica respecto a este efecto terapéutico a diferentes niveles. Los estudios realizados, valoran diferentes parámetros clínicos, entre ellos los más destacados son: latencia, duración y calidad del sueño; número de despertares nocturnos; somnolencia diurna residual. Por otra parte, la utilidad terapéutica de la V. Officinalis, se ha evaluado también respecto a los psicofármacos que podríamos considerar como estándar de tratamiento farmacológico: las benzodiazepinas. Diversos trabajos sugieren que la mejoría de la calidad del sueño conseguida con esta sustancia es equiparable a la obtenida mediante el tratamiento con oxacepam (3,4). Sin embargo, los efectos secundarios, especialmente tras un uso prolongado, son sustancialmente menores en el caso de la V. Officinalis.

La administración aguda ha demostrado ser útil en la reducción de la latencia del sueño (4, 5). Los regímenes terapéuticos subagudos (administración diaria de dosis mínima recomendada durante un mínimo de dos semanas) ha demostrado una mejoría de la calidad del sueño, reflejada tanto en parámetros subjetivos como objetivos (6). Oxman, en un estudio prospectivo y aleatorizado que incluía a 405 pacientes de edades comprendidas entre los 18 y 75 años que recibían dosis recomendada diaria de V. Officinalis vs placebo encontró que los participantes incluidos en el grupo de tratamiento tenían una mejor percepción subjetiva de la calidad del sueño (7). Respecto a los parámetros objetivos es especialmente destacable los efectos sobre la arquitectura del sueño, objetivados mediante la polisomnografía. Donath et al (7) realizaron un estudio prospectivo aleatorizado, incluyendo a 16 pacientes (media de edad 49 años), con diagnóstico de insomnio primario (sin patología de base). Los participantes aleatorizados para el grupo de tratamiento, recibieron una dosis diaria de V. Officinalis durante dos semanas. Tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo placebo, se valoraron diferentes parámetros mediante la realización de polisomnografías seriadas, observándose tras las dos semanas de tratamiento, una mejoría de la estructura del sueño en el grupo de tratamiento, principalmente una reducción del tiempo de latencia y un incremento de la fase REM respecto a la No REM.

Respecto a la eficacia en el tratamiento de los trastornos por ansiedad, la V. officinalis, es utilizada habitualmente en asociación con otros productos fitoterápicos que actúan de manera sinérgica. Está especialmente indicada la combinación con Passiflora incarnata que comentaremos más adelante. Existen estudios aleatorizados, aunque con validez limitada por el bajo número de pacientes incluidos y la escasa duración del tratamiento, que reflejan una eficacia de la V. Officinalis asociada a P. incarnata comparable al tratamiento con combinaciones de psicofármacos, siempre en pacientes con trastornos por ansiedad moderada y sin comorbilidad con otras patologías orgánicas y / o psiquiátricas (10, 11).

A pesar de la amplia evidencia existente sobre la utilidad de la V. Officinalis como hipnótico y ansiolítico, el conocimiento sobre sus mecanismos de acción es mucho más limitado. Varios estudios (1) apuntan a la interacción entre este producto, y las acciones del ácido gamma - aminobutírico (GABA). Se trata de un amino ácido, de amplia difusión a nivel del sistema nervioso central, que actúa como neurotransmisor. Trauner et al demuestran la interacción del ácido valérico, una de los principales componentes de la V. Officinalis y los receptores GABAérgicos. Esta sustancia actúa como moduladora de actividad de dichos receptores, provocando una activación del sistema (aumento de la actividad propia del GABA), es decir, una reducción de la excitabilidad neuronal.

En cuanto a los posibles efectos secundarios, la literatura existente coincide en la ausencia de efectos adversos graves, tanto en su uso agudo como a largo plazo (7). Así mismo, este aspecto ha sido valorado en subgrupos de población en los que es especialmente importante como en personas de edad avanzada (7, 13, 14) y en niños y mujeres gestantes (7, 15). En el primer caso conviene recordar que el uso de hipnóticos y/o ansiolíticos es especialmente frecuente entre personas de edad avanzada. La influencia de dichas patologías en la calidad de vida, necesidad de asistencia sanitaria y medicación es especialmente importante en este subgrupo de población. Así mismo, sus características intrínsecas y la frecuente existencia de comorbilidad asociada, implica que la mencionada ausencia de efectos secundarios sea un aspecto básico a la hora de proponer su uso en la práctica diaria. (7, 13, 14). La mencionada capacidad de la V. Officinalis para mejorar la denominada arquitectura del sueño (proporción de fase REM vs No REM) es especialmente útil en los pacientes ancianos, ya que con la edad se va deteriorando la calidad del sueño.

La eficacia e inocuidad de estos tratamientos también ha sido evaluada y constatada en varios estudios tanto entre la población infantil como entre las mujeres gestantes (7, 15). En lo referente a este último grupo, a pesar de las limitaciones de los estudios existentes (especialmente en lo referente a tiempo de tratamiento y dosis utilizada), tanto la práctica clínica como la evidencia científica de la que disponemos descarta la existencia de efectos desfavorables sobre la evolución de la gestación por su utilización (15).

Finalmente, en lo referente a la V Officinalis y sus usos terapéuticos, su mencionada acción como modulador del sistema GABA podría representar la base de un potencial efecto neuroprotector. Malva et al, demuestran mediante un modelo experimental la mejoría del daño neuronal inducido

por un tóxico ambiental tras la administración de un extracto de dicho producto. (16).

### **PASSIFLORA INCARNATA LINNEUS**

La *Passiflora incarnata* Linneus constituye un producto fitoterapéutico de amplia difusión y conocido desde la antigüedad. Existen diversos subtipos, siendo la incarnata la de mayor utilidad terapéutica. Su uso deriva principalmente de sus efectos como ansiolítico, a expensas de uno de sus componentes principales: la chrisina.

Su eficacia terapéutica como tratamiento de los trastornos de ansiedad queda reflejada en varias publicaciones. Brown et al valoran en un modelo experimental la utilidad de este compuesto (extracto de chrisina) respecto a ansiolíticos de frecuente utilización como el midazolam y flumazenil (ambos benzodiazepinas) (17), como se refleja en los resultados obtenidos, la eficacia ansiolítica es comparable en este modelo experimental.

La base farmacodinámica de esta actividad ansiolítica se centra, al igual que en el caso de la *V. Officinalis*, en su interacción y modulación de receptores del sistema GABA, concretamente a nivel de los receptores de benzodiazepinas localizados en el sistema nervioso central. (18).

El efecto ansiolítico de la *Passiflora incarnata*, podría tener además aplicaciones más allá de los trastornos de ansiedad. Se ha propuesto su utilización en síndromes de abstinencia por benzodiazepinas, ya que constituye un activador de su receptor a nivel del sistema nervioso central sin los efectos aditivos de otros compuestos (19). Por otra parte, los efectos sobre el sistema GABAérgico implican un potencial efecto neuroprotector. (16).

No se han descrito efectos secundarios importantes de este producto ni tampoco interacciones medicamentosas con otras sustancias terapéuticas, aunque serían necesarios estudio más amplios para evaluar este aspecto.

### **Crataegus oxyacantha (espino blanco)**

La utilización clínica del espino blanco se basa especialmente en sus efectos sobre el sistema cardiovascular, aunque en combinación con otros productos se ha utilizado como tratamiento en los trastornos de ansiedad. Así mismo, sus efectos terapéuticos se extienden también a otros tipos de patologías como trastornos digestivos o respiratorios.

En cuanto a su actividad a nivel cardiovascular podemos destacar los siguientes: efecto inotrópico positivo a nivel cardíaco, influencia positiva en el mantenimiento de la integridad de la pared vascular, mejora del flujo coronario. A estos efectos, se le ha de añadir sus efectos positivos sobre el perfil lipídico. Por lo tanto, podemos afirmar la capacidad de esta sustancia para la mejoría de la salud cardiovascular (20) actuando a diferentes niveles. La suma de estos efectos lo convierte en una sustancia útil para el tratamiento de patologías cardiovasculares, principalmente en combinación con otras sustancias, así como para su profilaxis.

No se han descrito efectos secundarios importantes por el uso prolongado del espino blanco, sin embargo su uso podría

interferir en los efectos de sustancias farmacológicas vasodilatadoras utilizadas como tratamiento de cardiopatías y vasculopatías potenciando su efecto (20).

### **CONCLUSION**

Dos son los aspectos más destacables de los productos fitoterápicos analizados en esta revisión y los dos tienen importantes repercusiones en la práctica clínica. El primero es la evidencia creciente sobre su utilidad terapéutica tanto a nivel del sistema nervioso central como cardiovascular y el segundo, pero no menos importante, es la ausencia de efectos secundarios reseñables, lo que posibilita su uso por una amplia base poblacional.

La combinación de sustancias, frecuente en este tipo de tratamientos, resulta especialmente interesante cuando poseen efectos sinérgicos y actúan a diferentes niveles, como es el caso de la *Valeriana officinalis* y la *Passiflora incarnata* Linneus. Ambas consiguen un efecto hipnótico y ansiolítico actuando sobre el sistema nervioso central a través del sistema GABA; siendo el efecto hipnótico más significativo en el caso de *V. Officinalis* y el efecto ansiolítico para la *Passiflora incarnata* Linneus. (21,22). La adicción de espino blanco, no solo incrementa la eficacia ansiolítica, sino que añade un efecto terapéutico y profiláctico sobre la salud cardiovascular.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H. Extracts of Valerian officinalis L. s. l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine*. 2008; 15(1-2):2-15.
2. Committee of Herbal Medicinal Products (HMPC/EMA), 2006.
3. Dorn M. Efficacy and tolerability of Baldrian versus oxacepam in non organic and no phyquiatic insomniacs: a randomized, double blind, clinical, comparative study. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 2000; 7(2): 79-84.
4. Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxacepam in the treatment of non organic insomnia - a randomized , double - blind, comparative clinical study, ; *Eur J Med Res*, 2002 7 (11): 480-486.
5. Balderer G, Borbély AA.. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology*. 1985; 87 (4): 406-409.
6. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R.. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis*) improves sleep latency in man. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1982; 17(1): 65-71.
7. Hadley S, Petry JJ. Valerian. *Am Fam Physician*. 2003. 15; 67(8): 1755-1758.
8. Oxman AD, Flottorp S, Håvelsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Austvoll-Dahlgren A, Carling C, Pallesen S, Bjorvatn B. A televised web - based randomised trial of an herbal remedy ( valerian ) for insomnia. *Plos ONE*. 2007. 17; 2(10): e1040-1045
9. Donath F. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure an sleep quality. 2000; 33(6):239-245.
10. Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorders : a randomized placebo - controlled pilot study. *Phytother Res*, 2002; 16:650-654.
11. Croyley M, Cave Z, Ellis J, Middleton RW. Effect of kava end valerian on human physiological and psycholocial responses to mental stress assessed under laboratory condition. *Phytoter Res*. 2002; 16: 23 - 27.
12. Trauner G, Khom S, Baburin I, Benedek B, Hering S, Kopp B. Modulation of GABA Receptors by Valerian Extracts is Related to the Content of Valerenic Acid. *Planta Med*, 2007; 74 (1):19-27.
13. Cuellar NG, Rogers AE, Hisghman V. Evidenced based research of complementary and alternative medicine (CAM) for sleep in the community dwelling older adults. *Geriatr Nurs* 2007; 28 (1): 46-52
14. Gooneratne NS. Complementary and alternative medicine for sleep disturbances in older adults. *J Clin Geriatr Med*. 2008;24(1):121-38.
15. Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;17(2): 8-15.
16. Malva JO, Santos S, Macedo T. Neuroprotective properties of *Valeriana officinalis* extracts. *Neurotox Res*, 2004;6(2): 131-140.
17. Brown E, Hurd NS, McCall S, Ceremuga TE. Evaluation of the enxiolitic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA J*. 2007; 75(5): 333-337.
18. Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH. Possible anxiolytic effects of chrisin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora*. *Pharmacol Biochem*, 1994; 47(1):1-4.
19. Dhawan K, Dhawan S, Chhabra S. Attenuation of benzodiacepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus : a non habit forming anxiolytic, *J Pharm Pharm Sci*, 2003;6(2): 215-222.
20. Rigelsky JM, Sweet BV. Hawthron : pharmacology and therapeutic uses, *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59(5): 417-422.
21. Carlini EA. Plants and the central nervous system. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003; 75(3): 501-512.
22. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 2005; 19(4): 414-421.