

# Plantas medicinales utilizadas para trastornos del sueño y la ansiedad (II): Pasiflora

M. Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado

Catedrática de Universidad. Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

## Resumen

Gómez-Serranillos Cuadrado MP. Plantas medicinales utilizadas para trastornos del sueño y la ansiedad (II): pasiflora. Panorama Actual Med. 2023; 47(466): 1014-1020

*Passiflora incarnata* L. es una planta perteneciente a la familia *Passifloraceae*, conocida comúnmente como pasionaria o flor de la pasión (en referencia a la crucifixión de Cristo). Fue descrita por primera vez en 1553 por Pedro Cieza de León durante la conquista española de América del Sur. Se trata de una planta trepadora, perenne y de tallos leñosos, con hojas alternas, trilobuladas, aserradas y aciculadas, cuyas flores son grandes y solitarias. De forma

tradicional ha sido utilizada desde hace siglos como sedante, ansiolítico, anticonvulsivante, antiespasmódico, antidiabético y también para el tratamiento del asma, bronquitis y tos ferina. Se ha demostrado su actividad farmacológica como ansiolítico, sedante, anticonvulsivante, analgésico y en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). El mecanismo de acción más probable es a través del receptor GABA<sub>A</sub>.

## INTRODUCCIÓN

El género *Passiflora* comprende aproximadamente 520 especies pertenecientes a la familia *Passifloraceae*, constituyendo el género más grande de esta familia. Entre todas las especies destaca *P. incarnata* por su importancia medicinal y económica.

Según la Farmacopea Europea, la droga consiste en las partes aéreas fragmentadas o cortadas, desecadas, de *Passiflora incarnata* L. del quimiotipo swertisina o del quimiotipo isovitexina o una mezcla de ambos. También puede contener flores y/o frutos. Su contenido mínimo debe ser de 1 % de flavonoides totales, expresados como isovitexina, respecto a la droga seca.

La primera referencia conocida a la planta data de mediados del siglo XVI y se atribuye a Pedro Cieza de León, conquistador español, cronista de la Conquista

del Perú. Fueron, así, los colonizadores españoles quienes describieron sus flores como símbolos de la “pasión de Cristo”. Desde entonces, las descripciones de la flor se asociaron estrechamente con la creencia de que su morfología representaba la crucifixión de Cristo. Este simbolismo quedó tan arraigado que llevó a Linneo a adoptar, en 1753, *Passiflora* como nombre del género (derivado de *passio*, que significa “sufrimiento”, y de *flora*, que significa “flor”).

Existen evidencias arqueológicas de su uso por nativos americanos en el período precolombino y su uso, en América del Norte, se puede remontar al período Arcaico tardío (entre 8.000 y 2.000 a.C.).

La mayoría de las especies pertenecientes a este género son enredaderas, localizándose principalmente en América Central o del Sur, si bien algunas especies se encuentran en América del Norte, el Sudeste Asiático y Australia. Varias especies se cultivan ampliamente

por sus frutos comestibles, mientras que muchas otras se cultivan como plantas ornamentales por sus flores características y muy vistosas. *Passiflora* tiene una larga historia de uso en medicinas tradicionales: por ejemplo, en la medicina aborigen americana ha sido ampliamente utilizada por pueblos indígenas como los Cherokees, los Houmas de Luisiana o los Aztecas de México.

*Passiflora incarnata* L., originaria de América del Norte, es la especie más común utilizada en occidente por sus propiedades farmacológicas. Esta especie, comúnmente conocida con el nombre en inglés de “*mappop*”, se cultiva en Europa, Asia, África y Australia. Actualmente está incluida en diversas Farmacopeas, así como en las monografías de la Agencia Europea de Medicamentos.

Desde el punto de vista botánico, es una planta trepadora, de hojas perennes, alternas, que puede alcanzar hasta los 6 metros de altura. Florece entre junio y

Figura 1. *Passiflora incarnata*.

julio, perdurando la floración hasta septiembre. Las flores son de color blanco amarillento con tonos púrpúreos, solitarias y provistas de pedúnculo (**Figura 1**). El fruto es carnoso, ovalado-globoso, inicialmente verde y rojo-amarillento cuando está maduro; en su interior contiene semillas oscuras.

*P. incarnata* presenta interesantes propiedades farmacológicas y posee una composición química compleja. Su uso tradicional está muy extendido y varía según los países. En la medicina tradicional europea, la pasiflora se describe para indicaciones como ansiedad, nerviosismo, insomnio,

dispepsias, infecciones leves y estreñimiento. Actualmente, *P. incarnata* se usa comúnmente como sedante suave y ansiolítico. En la presente revisión se expondrá la evidencia científica sobre el uso terapéutico de *Passiflora incarnata*, su composición química y se analizará los aspectos farmacológicos derivados de los estudios preclínicos y clínicos.

## COMPOSICIÓN QUÍMICA

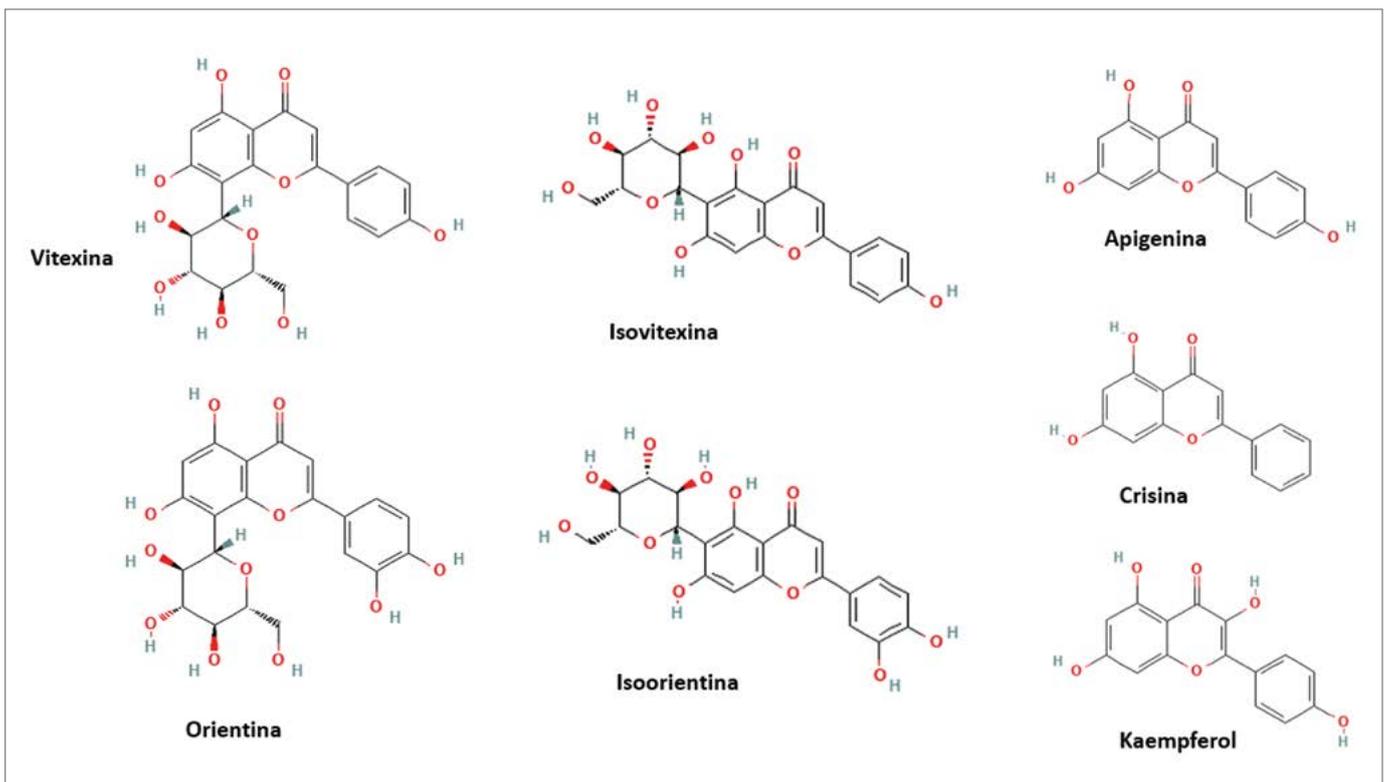
Las partes aéreas de *Passiflora incarnata* se caracterizan fitoquímicamente por la presencia de varios constituyentes como flavonoides, derivados piránicos (maltol y etilmaltol), glucósidos cianogénicos (ginocardina), ácidos fenólicos, cumarinas, fitosteroles (estigmasterol y beta-sitosterol), aceite esencial (1 ml/kg) y alcaloides indólicos.

Los **flavonoides** representan el 2,5 % de los componentes, algunos de ellos glucósidos de apigenina y luteolina. Los compuestos mayoritarios son di-C-heterósidos de flavonas: shaftósido e isoshaftósido (C-glucosil-C-arabinosil apigenoles, isómeros 6,8 y 8,6), así como

los O-glucósidos en 2" de isovitexina e isoorientina (C-soforósidos del apigenol y luteolol). Se han caracterizado también otros compuestos: isovitexina, isoorientina, vicenina-2 (di-C-glucósido del apigenol), el O-glucósido en 2" de la isoescoparina, la swertisina y un di-C-glucósido del luteolol, la lucenina-2. Además, también contiene flavonoides libres como apigenina, luteolina, quercetina, kaempferol y crisina. La composición cualitativa puede variar notablemente. En general, la isovitexina y su derivado glucosilado son mayoritarios.

En cuanto a su localización, la mayor cantidad de flavonoides se localiza en las hojas, produciéndose la mayor concentración de isovitexina entre las etapas de prefloración y floración. *Passiflora incarnata* contiene mayor contenido de isovitexina que otras especies. En la **Figura 2** se recogen las estructuras químicas de los flavonoides más representativos de *P. incarnata*.

Los alcaloides de *Passiflora* pertenecen al grupo de alcaloides de derivados del indol y están presentes en pequeñas cantidades. Están representados por harmano, harmol,

Figura 2. Principales flavonoides presentes en *Passiflora incarnata* L.

harmina, harmalina y harmalol, todos pertenecientes al subgrupo de la beta-carbolina, que pueden actuar como inhibidores de la monoaminooxidasa. Los alcaloides indólicos constituyen el segundo grupo conocido más numeroso de alcaloides, muchos de los cuales se emplean como sedantes y en el tratamiento de la hipertensión.

Además, en la planta están presentes los ácidos linoleico, linolénico, palmítico, oleico y mirístico, así como los ácidos fórmico y butírico.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Las propiedades terapéuticas atribuidas tradicionalmente a *Passiflora incarnata*, de la que se tiene amplia información en medicina popular, han sido evaluadas mediante numerosos estudios farmacológicos. Aunque sus extractos han sido estudiados en numerosos experimentos preclínicos, el mecanismo de acción del extracto, así como los compuestos responsables de la actividad, sigue siendo objeto de debate.

Los estudios farmacológicos realizados hasta la fecha han demostrado efectos potenciales para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, así como frente al trastorno por déficit de atención con hiperactividad; además se utiliza en diferentes países como antiasmático, analgésico, en el tratamiento de la hipertensión, la dismenorrea y el cáncer, entre otras patologías.

Las **acciones sedante y ansiolítica** son las más intensamente investigadas de *P. incarnata*, habiendo sido confirmadas, tras administración oral, en numerosos ensayos en animales de experimentación.

La depresión y la ansiedad, entre otras alteraciones en el sistema nervioso central, se relacionan con el equilibrio entre la excitación y la inhibición químicas. Uno de los mecanismos implicados en este equilibrio es el sistema del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) me-

dante la unión al sitio de del receptor GABA tipo A (GABAA), que puede ser modulado por agentes alostéricos, por ejemplo, las benzodiazepinas, que promueven la regulación del flujo de iones cloro a través del canal iónico. Los componentes químicos responsables de la actividad ansiolítica de *Passiflora* aún no se conocen con exactitud, pero la mayoría de los trabajos publicados sugieren que los compuestos fenólicos, especialmente los flavonoides, están relacionadas con esta actividad.

El mecanismo de acción probablemente esté relacionado con la mencionada modulación del sistema del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), ya que los flavonoides de *Passiflora* han demostrado ser agonistas parciales de los receptores GABAA y con capacidad de inhibir la absorción de  $[3H]$ -GABA en los sinaptosomas corticales de rata. Esta capacidad de los flavonoides -incluidas la apigenina y la crisina- de actuar como ligandos del receptor GABAA parece ser la responsable de la actividad ansiolítica, sin que se evidencien efectos relajantes musculares. Mediante ensayos *in vitro* se ha demostrado que la crisina (5,7-dihydroxiflavona) tiene afinidad por los receptores de benzodiazepinas y que aumenta la hipnosis inducida por pentobarbital, además de reducir la actividad locomotora en ratones tras la administración intraperitoneal de 30 mg/kg. Estos datos se ven reforzados por estudios que indican que la preadministración del antagonista flumazenil, atenúa los efectos ansiolíticos de la pasiflora.

Los alcaloides presentes en *P. incarnata*, pertenecientes al grupo de la  $\beta$ -carbolina, presentan características estructurales que sugieren también que puedan interactuar con los receptores GABA. Por ello, este grupo de alcaloides ha sido utilizado para la realización de estudios con ligandos endógenos, dando lugar a consideraciones conceptuales y experimentales sobre el papel de los ligandos en el proceso de modulación de este receptor, en un espectro que abarca desde agonistas completos hasta antagonistas.

La acción sedante de *Passiflora* se ha demostrado en experimentos realizados con ratones y ratas. Se comprobó que los extractos de la planta prolongan significativamente el sueño subhipnótico inducido por pentobarbital en ambas especies animales. El extracto hidroalcohólico administrado a ratones por vía oral, a una dosis equivalente a 1,5-2,5 g/kg de droga desecada, prolonga el tiempo de sueño inducido por fentobarbital. Experimentos posteriores del mismo grupo de investigadores indican que los flavonoides apigenina y crisina no influyeron significativamente en varios de los parámetros del sueño evaluados, como la duración del sueño, su latencia de inicio, el número de despertares, la duración del movimiento ocular rápido (REM) y el sueño no REM.

También se ha comprobado en ratas que el extracto etanólico de las hojas, a una dosis de 80-160 mg/kg combinado con pentobarbital, prolonga la duración del sueño en estos animales a la vez que disminuye su actividad motora.

Relacionada con los efectos sobre el sueño, la actividad ansiolítica es una de las funciones farmacológicas más intensamente investigadas de *Passiflora incarnata*. El efecto ansiolítico ha sido investigado para los extractos hidroalcohólicos y acuoso obtenidos a partir de las partes aéreas de la planta en experimentos *in vivo* basados en diferentes modelos animales, como el laberinto en cruz (*Elevated Plus Maze*), la prueba de la escalera y la caja luz/oscuridad. Ambos extractos mostraron propiedades ansiolíticas, con disminuciones significativas de la actividad en la prueba de escalera y disminuciones en la locomoción en la prueba exploratoria libre. En relación con la prueba del laberinto en cruz, el efecto ansiolítico observado en los ratones fue menor para los extractos obtenidos de raíces y flores, que contienen cantidades menores de los compuestos considerados activos. Este efecto ansiolítico observado *in vivo* es atenuado por el antagonista del receptor GABA, flumazenil, lo que indica que pueden compartir el mismo mecanismo de acción.

Asimismo, un ensayo preclínico realizado en ratones, con dosis de 75 a 300 mg/kg, mostró un efecto ansiolítico positivo, mientras que otro estudio preclínico aleatorizado demostró que dosis de 125 mg/kg eran suficientes para lograr el efecto ansiolítico. El estudio de diferentes fracciones (cloroformo, butanol y éter de petróleo) permitió concluir que la fracción clorofórmica presenta el mayor efecto sedante en ratones.

Como se ha comentado anteriormente, los efectos farmacológicos de *Passiflora incarnata* pueden estar mediados por la modulación del sistema GABA y los efectos sobre la captación de GABA. Parece poco probable que los componentes de sus extractos actúen uniéndose al sitio de unión de las benzodiazepinas, pero es posible que la unión al sitio GABA del receptor GABAA sea su principal mecanismo de acción.

Con el objetivo de evaluar los efectos conductuales y neuroquímicos de la administración oral a largo plazo de *P. incarnata*, se administró el extracto (30, 100 o 300 mg/kg de peso corporal/día) a ratas Wistar macho. Trascorridas 7 semanas de tratamiento se evaluó la memoria espacial y se determinaron los niveles de aminoácidos, monoaminas y sus metabolitos en diferentes regiones cerebrales. Se observó una disminución de la ansiedad y una

mejoría en el aprendizaje y la memoria dosis-dependiente en comparación con el grupo control. Además, se redujo el contenido de ácido glutámico hipocámpal y de serotonina cortical, con un aumento de los niveles de metabolitos. Estos resultados indican, además de la mejora significativa dependiente de la dosis en el aprendizaje y la memoria tras el tratamiento con extracto de *P. incarnata*, la influencia de éste en la neurotransmisión serotoninérgica y glutaminérgica en las estructuras cerebrales responsables de los procesos de memoria, confirmando también que en el mecanismo de acción intervienen los receptores GABAA.

Speroni y colaboradores observaron la eficacia de *Passiflora incarnata* en el control de convulsiones inducidas por pentilentetrazol. Más recientemente, cinco extractos diferentes de pasiflora con diversas concentraciones de flavonoides y GABA mostraron actividad frente a las convulsiones inducidas por pentilentetrazol en ratones. En otro experimento, el extracto hidroetanólico redujo significativamente las convulsiones inducidas por pentilentetrazol y mejoró la depresión postictus asociada.

Se ha estudiado, además, la actividad analgésica de la planta, demostrándose que su administración aumenta el umbral nociceptivo en diferentes ensayos

(entre ellos, los test de retirada de la cola y placa caliente).

Finalmente, es preciso subrayar que existen numerosos trabajos en la literatura científica que destacan las propiedades de la pasiflora en el tratamiento de conductas adictivas vinculadas a sustancias como la anfetamina, la nicotina, el cannabis y el etanol y las benzodiazepinas. Se demostró que un extracto acuoso de pasiflora antagoniza la sensibilización locomotora característica de las drogas de abuso en un grupo de ratas con dependencia a la nicotina. Esta actividad se ha puesto de manifiesto especialmente en la fracción que contiene las benzoflavonas.

Por otro lado, en estudios experimentales, un extracto de metanol demostró acción antitusígena en un modelo murino de tos inducida por dióxido de azufre, y acción antiasmática dependiente de la dosis frente a broncoespasmos inducidos por acetilcolina en cobayas. Se ha reportado también que dos componentes presentes en los extractos de pasiflora, la crisina y la apigenina, exhiben actividad antitumoral al inhibir el crecimiento de células de carcinoma de mama, células de cáncer de tiroides y tumores de próstata.

La **Tabla 1** recoge los estudios sobre las principales actividades farmacológicas de *P. incarnata*

**Tabla 1.** Estudios farmacológicos sobre las principales actividades farmacológicas de *P. incarnata*.

Actividad farmacológica	Extracto/producto	Tipo de estudio / Especie animal	Modelo / Prueba	Vía de administración	Dosis	Referencia
Actividad ansiolítica	Extracto metanólico	<i>In vivo</i> ratón	<i>Elevated Plus Maze</i>	Oral	10 mg/kg	Dhawan <i>et al.</i> , 2001
	Extracto metanólico	<i>In vivo</i> ratón	<i>Elevated Plus Maze</i>	Oral	100, 125, 200 y 300 mg/kg	Dhawan <i>et al.</i> , 2001
	Extracto clorofórmico Extracto metanólico Extracto acuoso	<i>In vivo</i> ratón	<i>Elevated Plus Maze</i>	Oral	75, 100, 125, 200 y 300 mg/kg	Dhawan <i>et al.</i> , 2001
	Tintura madre Extracto metanólico	<i>In vivo</i> ratón	<i>Elevated Plus Maze</i>	Oral	Tintura madre: 100, 200, 300 y 400 mg/kg Extracto de metanol: 125 mg/kg	Dhawan <i>et al.</i> , 2002

Continúa en la página siguiente →

Tabla 1. Estudios farmacológicos sobre las principales actividades farmacológicas de *P. incarnata*.

Actividad farmacológica	Extracto/ producto	Tipo de estudio / Especie animal	Modelo / Prueba	Vía de administración	Dosis	Referencia
Actividad ansiolítica	Fraciones de extracto hidroalcohólico Fracción de butanol Fracción de éter de petróleo Fracción de cloroformo	<i>In vivo</i> ratón	<i>Elevated Plus Maze</i>	Oral	Fraciones de extracto total (150 mg, 300 mg, 50 mg, respect.): Butanol: 2,1 mg, 4,2 mg, 10,5 mg Éter: 0,17 mg, 0,34 mg, 0,85 mg Cloroformo: 0,15 mg, 0,30 mg, 0,75 mg	Sampath <i>et al.</i> , 2011
Efecto sedante	0,5 % carboximetilcelulosa	<i>In vivo</i> rata	Modelo de alteración del sueño	Oral	300, 1000, 3000 mg/kg	Shinomiya <i>et al.</i> , 2005
Sistema de modulación GABA	Extracto seco (disolvente de extracción: 50% etanol (V/V))	<i>In vitro</i> <i>Ex vivo</i>	Neuronas de cerebro de rata (hipocampo y cerebelo)	N / A	0,1–1000 mcg/ml	Appel <i>et al.</i> , 2011
Actividad anticonvulsivante / antiepiléptica (y efecto positivo sobre la depresión postictal)	Extracto hidroalcohólico	<i>In vivo</i> ratón	Convulsiones inducidas por pentilentetrazol	Intraperitoneal	0,4–0,05 mg/kg	Nassiri-Asl <i>et al.</i> , 2007
	Extracto hidroalcohólico	<i>In vivo</i> rata	Convulsiones inducidas por pentilentetrazol	Intracerebro-ventricular	0,125, 0,25, 0,55 y 1,5 mcg	Nassiri-Asl <i>et al.</i> , 2007
	Extracto hidroalcohólico	<i>In vivo</i> rata	Convulsiones inducidas por pentilentetrazol	Intraperitoneal	150, 300 y 600 mg/kg	Singh <i>et al.</i> , 2012
	Fracción Flavonoides	<i>In vivo</i> rata	Convulsiones inducidas por pentilentetrazol	Oral	1000, 2000 mg/kg	Holanda <i>et al.</i> , 2020

## ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos clínicos sobre el uso de *Passiflora incarnata* fueron revisados por Miroddi y colaboradores en un estudio que incluyó una discusión de los datos preclínicos sobre las actividades farmacológicas de esta especie. En dicha revisión se incluyeron ocho estudios clínicos realizados entre 1998 y 2012. Los resultados de los estudios incluidos mostraron efectos potenciales de diferentes preparaciones de *P. incarnata* sobre el trastorno de ansiedad generalizada, la ansiedad previa a la cirugía, el insomnio, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los síntomas de abstinencia de opiáceos y el control de los síntomas de la menopausia. Desde 2013, se han realizado

varios estudios clínicos adicionales, cuyos hallazgos apuntan a la eficacia del uso terapéutico de la planta para la inquietud nerviosa, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la ansiedad previa a la cirugía y los síntomas de la menopausia.

Si bien la eficacia clínica de *Passiflora incarnata* ha sido evaluada para el tratamiento de diversas enfermedades, el uso actual más común en la práctica clínica es el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del sueño.

En un estudio de 12 semanas de duración en las que se administró a pacientes diagnosticados con trastornos neuróticos (“agitación nerviosa”) de forma continua el extracto etanólico seco de *P. incarnata*, se observaron mejoras estadísticamente significati-

vas ( $p < 0,001$ ) tanto en la resiliencia (RS-13: de 52,1 a 67,7 puntos) como en la calidad de vida de los pacientes. Los valores medios de todos los síntomas concomitantes (inquietud interior, trastornos del sueño, fatiga, miedo, falta de atención, transpiración, náuseas, temblores y palpitaciones) mejoraron también de forma significativa. El extracto fue, además de eficaz, bien tolerado.

En relación con el insomnio, varios estudios han demostrado beneficios clínicamente relevantes tras el tratamiento con *P. incarnata*. Su efecto sobre la calidad del sueño se evaluó en un estudio doble ciego con 41 voluntarios (de 18 a 35 años). Durante un período de 7 días, los voluntarios recibieron placebo o una infusión de *P. incarnata* (2 g/250 ml

de agua). El registro de la polisomnografía nocturna en la última noche del tratamiento indicó un aumento significativo del 5,2 % en la calidad del sueño del grupo tratado en comparación con el grupo placebo ( $p < 0,01$ ); no se observaron efectos significativos sobre el tiempo total de sueño y los despertares nocturnos.

Entre los ensayos más recientes, sobresale el realizado por Lee y colaboradores en 2020, de diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Su objetivo fue el de evaluar los efectos de pasiflora sobre los parámetros polisomnográficos del sueño en sujetos con trastorno de insomnio. Participaron un total de 110 adultos (edad media de  $40,5 \pm 11,68$  años, 54% mujeres) que cumplieron los criterios de inclusión del trastorno de insomnio según el DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) y recibieron el extracto de pasiflora o el placebo durante 2 semanas. Los pacientes se sometieron a una polisomnografía nocturna, determinando el índice de gravedad del insomnio y el índice de calidad del sueño de Pittsburgh. Los resultados indican que el tiempo total de sueño aumentó significativamente en el grupo tratado con pasiflora en comparación con el placebo, demostrando los efectos positivos de la misma en los parámetros objetivos del sueño, incluida la TST en la polisomnografía.

Otro estudio clínico aleatorizado y controlado, realizado durante un período de treinta días, demostró que la administración de *P. incarnata* (45 gotas al día) es tan eficaz como oxazepam (30 mg/día) frente a la ansiedad. El grupo que recibió pasiflora mostró resultados más satisfactorios y menos efectos adversos en términos de actividades cognitivas y rendimiento laboral. El mismo grupo de investigación evaluó el efecto del extracto de *P. incarnata* (60 gotas) asociado con clonidina (0,8 mg/día) en el tratamiento de la abstinencia en adictos a opiáceos. En el estudio, realizado con 65 pacientes, los autores concluyeron que la administración diaria de la com-

binación durante 14 días fue mejor que la clonidina sola a la misma dosis.

Otro ensayo clínico de dos meses de duración realizado en 34 niños diagnosticados de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) comparó la administración del extracto de la planta (0,04 mg/kg/día) con metilfenidato, a una dosis de 1 mg/kg/día, demostrando que los pacientes tratados con el extracto presentaban menos efectos secundarios que el fármaco de síntesis, entre ellos la supresión del apetito.

Uno de los estudios más completos ha sido el llevado a cabo por Mori y colaboradores. El estudio, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego fue realizado durante un período de 4 semanas. Durante el mismo, 63 pacientes recibieron el extracto de *P. incarnata* y 71 pacientes recibieron mexazolam. Las dosis iniciales fueron 90 mg y 1,5 mg, respectivamente. Como conclusión, los autores indican que la eficacia del extracto fue significativa para tratar la ansiedad, la tensión y la irritación, si bien mexazolam fue más eficaz.

Movafegh y colaboradores realizaron un estudio clínico con 60 pacientes que fueron premedicados 90 min antes de someterse a una cirugía. La ansiedad y sedación fueron medidas con escala de calificación numérica; las puntuaciones de ansiedad del grupo que recibió un comprimido con 1,01 mg de benzoflavona fue menor que las puntuaciones de ansiedad del grupo placebo; no se observó sedación. Otro estudio sobre ansiedad preoperatoria realizado con 60 pacientes a los que se administró 30 min antes de la anestesia 5 ml de una solución acuosa que contenía 700 mg de un extracto acuoso de *P. incarnata* (con un contenido de 2,8 mg de benzoflavona) o 5 ml de agua mineral. Se observó una pequeña diferencia entre los dos grupos en la puntuación del "State Anxiety Inventory", sin apreciarse sedación.

Por último, Dantas y colaboradores estudiaron el efecto de *P. incarnata* (260 mg) o midazolam (15 mg) en

cuarenta voluntarios para el control de la ansiedad antes de someterse a una extracción bilateral de su tercer molar mandibular. Más del 70% de los pacientes informaron que se sentían tranquilos o con ligera ansiedad con ambos tratamientos, no apreciándose diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, el 20% de los participantes manifestaron sufrir amnesia con midazolam. Los autores concluyen que *P. incarnata* provocó un efecto ansiolítico similar al producido por midazolam.

## CONCLUSIONES

Algunas especies vegetales empleadas en medicina tradicional tienen un largo historial de uso. Entre ellas, *Passiflora incarnata* L. cuyas partes aéreas con flores y frutos se ha utilizado desde hace siglos para el tratamiento del insomnio y la ansiedad, tanto en América, de donde es originaria, como en Europa y numerosas partes del mundo. Además, se utiliza ampliamente como antiasmático, analgésico y para el tratamiento del cáncer, entre otras patologías.

La pasiflora, dada su afinidad por el receptor GABAA, es una de las plantas medicinales que puede estar indicada para el tratamiento de dos trastornos de impacto social relevante como son el insomnio y la ansiedad, habiéndose comprobado su efectividad en estudios experimentales tanto en la ansiedad de corta duración como en la de larga duración; y, dada la demostrada relación entre ambas patologías, en insomnio. Los estudios *in vitro* indican que la modulación del sistema de neurotransmisión del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) puede ser el mecanismo de acción.

Sin embargo, de acuerdo con los criterios de conocimiento científico sería necesario realizar más estudios que permitan validar el mecanismo de acción, así como identificar los compuestos responsables de estos efectos.

En la literatura científica hay pocos ensayos en seres humanos relevantes realizados con *P. incarnata* que respalden su uso para tratar la ansiedad y el insomnio, por lo que deben considerarse preliminares y solo indicativos de su eficacia. Sería necesario, por tanto,

realizar más estudios clínicos utilizando una metodología rigurosa para evaluar su eficacia.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprueba su uso tradicional para aliviar los síntomas leves de estrés men-

tal y para conciliar el sueño. La planta tiene un buen perfil de seguridad.

## Bibliografía

- 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 Ther.* 2001; 26(5): 363-7.
- 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 Ther.* 200; 26(5): 369-73.
- Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU.** *Passiflora incarnata* Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth.* 2012; 26(1): 39-44.
- Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G.** Modulation of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res.* 2011; 25(6): 838-43.
- da Fonseca LR, Rodrigues RA, Ramos AS, da Cruz JD, Ferreira JLP, Silva JRA et al.** Herbal Medicinal Products from *Passiflora* for Anxiety: An Unexploited Potential. *Sci. World J.* 2020; 2020: 6598434.
- Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo FC.** Effects of *Passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 22(1): e95-e101.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A.** Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linnaeus. *J Ethnopharmacol.* 2001; 78(2-3): 165-170.
- Dhawan K, Dhawan S, Sharma A.** *Passiflora*: a review update. *J Ethnopharmacol.* 2004; 94(1):1-23.
- Elsas SM, Rossi DJ, Raber J et al.** *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine.* 2010; 17(12): 940-949.
- EMA.** Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. 25 March 2014. EMA/HMPC/669740/2013.
- Fonseca AMA, Geraldi MV, Junior MRM, Silvestre AJD, Rocha SM.** Purple passion fruit (*Passiflora edulis f. edulis*): A comprehensive review on the nutritional value, phytochemical profile and associated health effects. *Food Res Int.* 2022; 160: 111665.
- Guerrero FA, Medina GM.** Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Sci.* 2017; 10(3): 96-100.
- Golsorkhi H, Qorbani M, Sabbaghzadegan S, Dadmehr M.** Herbal medicines in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): An updated systematic review of clinical trials. *Avicenna J Phytomed.* 2023; 13(4): 338-53.
- Holanda DKR, Wurlitzer NJ, Dionisio AP et al.** Garlic passion fruit (*Passiflora tenuiflora Killip*): Assessment of eventual acute toxicity, anxiolytic, sedative, and anticonvulsant effects using *in vivo* assays. *Food Res Int.* 2020; 128: 108813.
- Jawna-Zbońska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Wawer A, Pyrzanowska J, Piechal A et al.** *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytother Res.* 2016; 30(5): 781-9.
- Kim M, Lim HS, Lee HH, Kim TH.** Role Identification of *Passiflora Incarnata* Linnaeus: A Mini Review. *J Menopausal Med.* 2017; 23(3): 156-9.
- Lee J, Jung HY, Lee SI, Choi JH, Kim SG.** Effects of *Passiflora incarnata* Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 202; 35(1): 29-35.
- Meneses C, Valdes-Gonzalez M, Garrido-Suárez BB, Garrido G.** Systematic review on the anxiolytic and hypnotic effects of flower extracts in *in vivo* pre-clinical studies published from 2010 to 2020. *Phytother Res.* 2023; 37(5): 2144-67.
- Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S.** *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol.* 2013; 150(3): 791-804.
- Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG.** *Passiflora* for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1): CD004518.
- Mori A, Hasegawa K, Murasaki M et al.** Clinical evaluation of Passiflamin (*Passiflora extract*) on neurosis—multicenter double blind study in comparison with mexazolam. *Clinical Evaluation.* 1993; 21: 383-440.
- Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esehani F, Nejatfar M.** Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2008; 106(6): 1728-32.
- 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.
- Ngan A, Conduit R.** A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res.* 2011; 25(8): 1153-9.
- Rodríguez-Landa JF, German-Ponciano LJ, Puga-Olguín A, Olmos-Vázquez OJ.** Pharmacological, Neurochemical, and Behavioral Mechanisms Underlying the Anxiolytic- and Antidepressant-like Effects of Flavonoid Chrysin. *Molecules.* 2022; 27(11): 3551.
- Sampath C, Holbik M, Krenn L, Butterweck V.** Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* L. in the elevated plus maze in mice. *Phytother Res.* 2011;25(6): 789-95.
- Shinomiyama K, Inoue T, Utsu Y, et al.** Hypnotic activities of chamomile and passionflower extracts in sleep-disturbed rats. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28(5): 808-10.
- Speroni E, Minghetti A.** Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta Med.* 2007; 54(6): 488-91.
- Wohlmut H, Penman KG, Pearson T, Lehmann RP.** Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biol Pharm Bull.* 2010; 33(6): 1015-8.
- Zhang J, Tao S, Hou G, Zhao F, Meng Q, Tan S.** Phytochemistry, nutritional composition, health benefits and future prospects of *Passiflora*: A review. *Food Chem.* 2023; 428: 136825.