

Plantas medicinales utilizadas para trastornos del sueño y la ansiedad (I)

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. Ginseng. Panorama Actual Med. 2023; 47(464): 732-739

Los trastornos del estado de ánimo han experimentado un auge en los últimos años, pudiendo ocasionar un impacto significativo en la calidad de vida y el bienestar general de los individuos que los padecen. Estos trastornos generalmente se asocian con una peor calidad del sueño, lo que a su vez retroalimenta el estado negativo del ánimo.

Las plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de trastornos de ansiedad y sueño suelen contener principios activos, como flavonoides, alcaloides y aceites esenciales, que han demostrado tener propiedades sedantes, ansiolíticas y relajantes. Estos compuestos pueden actuar sobre el sistema nervioso central promoviendo la relajación, reduciendo la ex-

citabilidad y mejorando la calidad del sueño. Entre las plantas medicinales más comúnmente utilizadas para tratar estos trastornos se encuentran valeriana, pasiflora, manzanilla, lavanda y melisa, además de la hierba de San Juan, entre otras. Estas plantas se han utilizado durante siglos en diferentes culturas tradicionales, y en la actualidad, siguen despertando un gran interés en la comunidad científica, que busca comprender mejor su eficacia y mecanismos de acción.

Esta revisión se centrará en la *Valeriana officinalis*, una de las plantas medicinales más reputadas y utilizadas en medicina tradicional para el tratamiento del insomnio y la ansiedad, principalmente por sus propiedades sedantes y tranquilizantes.

INTRODUCCIÓN

Los rápidos cambios sociales han provocado un aumento general de la presión psicológica y el estrés, sin olvidar los múltiples retos individuales a los que las personas se enfrentan, lo que da lugar a trastornos del estado de ánimo, cognitivos y conductuales, además de otros problemas relacionados. Estos trastornos, que afectan a un gran número de personas en todo el mundo, pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y el bienestar general de los individuos que los padecen, sin olvidar que los efectos del sueño no se limitan al propio organismo, sino que afectan el desarrollo y funcionamiento

normal de un individuo en la sociedad (rendimiento laboral o escolar, relaciones sociales, seguridad vial, etc.). En los últimos años, se ha observado un creciente interés en el uso de plantas medicinales como alternativa natural para el tratamiento de trastornos del sueño y la ansiedad.

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más preocupantes, afecta al 30% de la población mundial y se caracteriza por la incapacidad para conciliar el sueño y/o una duración inadecuada del mismo, acompañado de despertares repetidos durante la noche. Puede ser causado por varios factores que conducen a alteraciones del ritmo circadiano. Entre los principales

mediadores implicados en la fisiología del sueño podemos citar noradrenalina, histamina, dopamina, glutamato y GABA, además de otros como serotonina (5-HT), orexina A y B, adenosina, acetilcolina (ACh) y melatonina.

Es un problema que, además, puede contribuir significativamente a la progresión de varios trastornos, algunos de ellos de tipo neurológico. Así, estudios recientes indican que el insomnio puede influir en la incidencia de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, provocar ideas suicidas y estados de ansiedad, además de ser un factor de riesgo para la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus.

En las guías actuales sobre el tratamiento del insomnio se recomiendan varias opciones con eficacia probada en la rectificación de los patrones de sueño de los pacientes, entre ellas, el uso de derivados de benzodiazepina y de los no benzodiazepínicos. Los agonistas de los receptores de benzodiazepinas, los antagonistas de los receptores de melatonina y orexina y los antagonistas de la histamina (antagonistas H1 selectivos como la doxepina) son los fármacos más comúnmente indicados para tratar el insomnio.

Hasta la fecha, los medicamentos habituales para el tratamiento del insomnio provocan efectos secundarios como somnolencia durante el día y, por tanto, alteraciones en las actividades que requieren la cognición y la conciencia. Además, en muchos casos, los pacientes se vuelven tolerantes a estos medicamentos, lo que conduce a un consumo significativamente mayor de los mismos, asociándose frecuentemente con agentes ansiolíticos.

La ansiedad puede ser una respuesta adecuada a situaciones estresantes, pero se considera un trastorno patológico cuando afecta al funcionamiento físico, psicológico y social cotidiano. El trastorno de ansiedad es una de las enfermedades mentales más frecuentes, que se caracteriza por una preocupación excesiva e incontrolable. El trastorno de ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad crónico más frecuente, cuya característica principal es la ansiedad persistente y excesiva durante al menos 6 meses. Presenta una prevalencia general considerable (3,8%-25%), más frecuente en mujeres (5,2%-8,7%), adultos jóvenes (2,5%-9,1%) e individuos con enfermedades crónicas (1,4%-70%).

A medida que aumenta la conciencia sobre los posibles efectos secundarios y la dependencia asociados con algunos de los medicamentos tradicionales utilizados para tratar la ansiedad y los problemas de sueño, se buscan enfoques más holísticos y menos invasivos. En este contexto, además de los medicamentos estándar y las intervenciones

psicológicas, las plantas medicinales se presentan como una opción, basada en muchos casos en su larga historia de uso tradicional y en los posibles beneficios terapéuticos que ofrecen para tratar tanto el insomnio como problemas de ansiedad.

Las plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de trastornos de ansiedad y sueño suelen contener principios activos, como flavonoides, alcaloides y aceites esenciales, que han demostrado tener propiedades sedantes, ansiolíticas y relajantes. Estos compuestos pueden actuar sobre el sistema nervioso central, promoviendo la relajación, reduciendo la excitabilidad y mejorando la calidad del sueño.

Entre las plantas medicinales más comúnmente utilizadas para tratar estos trastornos se encuentran valeriana, pasiflora, manzanilla, lavanda y melisa, además de la hierba de San Juan, entre otras. Estas plantas se han utilizado durante siglos en diferentes culturas tradicionales, y en la actualidad, siguen despertando un gran interés en la comunidad científica, que busca comprender mejor su eficacia y mecanismos de acción.

Aunque existe una creciente evidencia científica que respalda el uso de estas plantas medicinales para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del sueño, es importante tener en cuenta que su efectividad puede variar según el individuo y la formulación específica utilizada. Además, no hay que olvidar que es fundamental consultar con un profesional de la salud antes de iniciar cualquier tratamiento a base de plantas medicinales, especialmente si se está tomando de forma simultánea otros medicamentos o

se tienen condiciones de salud preexistentes alteradas.

El empleo de productos naturales en el tratamiento del insomnio y la ansiedad constituye una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de estos trastornos, con la ventaja de que no alteran la estructura del sueño, ayudando a recuperar en el individuo el patrón fisiológico del mismo.

Se incluirán en esta revisión las plantas medicinales útiles en el tratamiento del insomnio leve a moderado, de carácter generalmente transitorio, así como en la ansiedad leve o moderada acompañada de nerviosismo, cuyo uso está avalado científicamente.

VALERIANA OFFICINALIS L.

RESUMEN

Valeriana officinalis L. (**Figura 1**) es una de las plantas medicinales más reputadas y utilizadas en medicina tradicional para el tratamiento del insomnio y la ansiedad, principalmente por sus propiedades sedantes y tranquilizantes. Su composición química es compleja, conteniendo iridoides, conocidos como valepotriatos, mono y sesquiterpenos, flavonoides, lignanos y alcaloides. Entre ellos, el ácido valerénico es uno de los

Figura 1. *Valeriana officinalis* L.



principales responsables de la acción ansiolítica de la planta según se desprende de los numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* realizados. La modulación de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) parece ser el principal mecanismo molecular de su actividad. Además del ácido valerénico, también se ha propuesto que el ácido isovalérico, el didrovaltrato, el borneol y algunos lignanos contribuyen al efecto ansiolítico de la planta. Son necesarios más estudios clínicos con un diseño adecuado y estandarizado, así como más estudios preclínicos para seguir estudiando los mecanismos de acción.

INTRODUCCIÓN

El género *Valeriana*, perteneciente a la familia *Caprifoliaceae*, contiene 289 especies, de las cuales, la más importante es *Valeriana officinalis* L. (conocida comúnmente como valeriana). Es una especie nativa de Europa y Asia occidental, que crece tanto en lugares húmedos como secos. Su cultivo se ha introducido en el Este de Norteamérica.

El término valeriana procede del latín *valere*, que se puede traducir como “tener buena salud”.

Se encuentra recogida en la Real Farmacopea, la cual indica, junto con sus controles de calidad, que la droga “consiste en los órganos subterráneos de *Valeriana officinalis* L. s.l., comprendiendo el rizoma, las raíces y los estolones cuidadosamente desecados a una temperatura inferior a 40°C. Debe contener como mínimo 5 ml/kg de aceite esencial”.

Desde el punto de vista de su morfología, la valeriana es una planta con algunas diversidades. En el segundo año de crecimiento, la planta forma un tallo floral redondo, surcado y hueco, de 80 a 120 cm de altura y ramificado en la parte superior. Las hojas son pinnadas, lanceoladas, de color verde pálido y se unen en pares a cada lado del tallo. Los tallos terminan en umbelas muy

ramificadas, con flores muy pequeñas de color blanco y rosa pálido. Posee un rizoma y una raíz con muchas raíces secundarias y estolones.

La droga la constituye el rizoma con raíces fasciculadas, de 1,5 a 2,5 mm de diámetro.

Las raíces de *V. officinalis* se han usado como sedante en medicina tradicional en Europa desde tiempos antiguos. Ya en la antigua Grecia y Roma, Galeno e Hipócrates utilizaban esta planta para tratar diversas dolencias, como problemas digestivos y enfermedades del tracto urinario, pero también se empleaba en el siglo XVI para tratar trastornos como la aceleración del ritmo cardíaco, el dolor de cabeza y el nerviosismo.

Tradicionalmente se ha empleado en casos de ansiedad, excitabilidad e insomnio y como antiespasmódico. Asimismo, se ha utilizado en cólicos intestinales, dolores reumáticos, dismenorreas; por vía tópica en cortaduras, pequeñas inflamaciones y para el acné. La medicina tradicional china incluye además su utilidad en resfriados, contusiones y problemas de la menstruación.

Además de *V. officinalis*, se utilizan otras especies del género para la obtención de principios activos, entre ellas, principalmente, *V. edulis* Nutt. spp. procera o valeriana mejicana y *V. walli-chii* DC. o valeriana de la India. La medicina tradicional china y japonesa utiliza *V. fauriei*, mientras que la medicina tradicional africana emplea *V. capensis*.

Composición química

La composición química de la raíz de valeriana incluye principalmente sesquiterpenos e iridoides, todos ellos compuestos de naturaleza terpénica. Contiene aceite esencial y sus derivados sesquiterpénicos (ácidos valerénicos), ésteres epoxi iridoides (valepotriatos), alcaloides, flavonoides y lignanos, localizados principalmente en la raíz y el rizoma. Entre estos constituyentes,

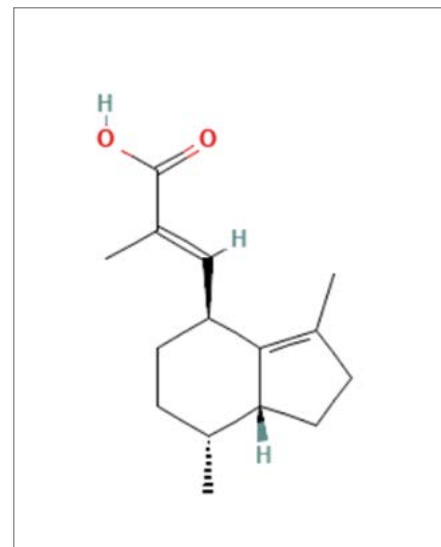
los ácidos valerénicos y los valepotriatos son considerados los principales responsables de su actividad.

Aceite esencial

El aceite esencial está compuesto por unos 150 constituyentes, entre los que se incluyen monoterpenos, sesquiterpenos y ácidos carboxílicos sesquiterpénicos menos volátiles. El borneol, principalmente en forma de éster (acetato de bornilo e isovalerato de bornilo), el canfeno, el alfa y el beta-pi-neno son los principales monoterpenos presentes en el aceite esencial de *V. officinalis*. Los sesquiterpenos que contiene son oxigenados e incluyen cetonas (valeranona), aldehídos (valerenal), ésteres (éster del valerianol), alcoholes (valerianol, alcohol kesílico), y ácidos (ácidos valerénico, acetoxivalerénico e hidro-xivalerénico), además de bisaboleno, cariofileno, pacifigor-giol y ledol.

Los ácidos valerénico (**Figura 2**), acetoxivalerénico e hidroxivalerénico son ácidos carboxílicos sesquiterpénicos menos volátiles presentes también en el aceite esencial. Los ácidos isovalérico e hidroxiisovalérico se liberan en los procesos de secado y almacenado de la planta, lo que confiere a la valeriana su olor característico (un aroma desagradable) que no se observa en la planta fresca.

Figura 2. Ácido valerénico.



Valepotriatos

Los valepotriatos son ésteres epoxi iridoides cuyo contenido total se encuentra generalmente entre el 0,5 y el 1,2%; entre ellos se encuentran valtrato (en una proporción que supone aproximadamente el 80% de los valepotriatos) (**Figura 3**), acevaltrato, dihidrovaltrato, isovaltrato, isovaleroxi-hidroxi-dihidrovaltrato. Son compuestos muy inestables, pudiendo descomponerse fácilmente por el calor, la humedad o incluso las variaciones del pH, por lo que solo se encuentran en la planta fresca. Sin embargo, existen pequeñas cantidades de estos compuestos cuando el material vegetal se seca a una temperatura inferior a 40°C. Al ser insolubles en agua, los valepotriatos solo podían obtenerse en preparaciones no acuosas. Aunque inicialmente se pensó que los valepotriatos eran los principios activos, se comprobó posteriormente que estos compuestos, al ser químicamente inestables, se degradan con facilidad, se absorben mal y no se encuentran en infusiones y tinturas. En cambio, sus productos de degradación, los baldrinales (aldehídos insaturados), se encuentran en dichas preparaciones y pueden explicar gran parte del efecto sedante de la valeriana. El baldrinal (**Figura 4**) y el homobaldrinal son los productos de degradación del valtrato y el isovaltrato respectivamente.

Otros componentes

Además del aceite esencial y los valepotriatos, ya mencionados, la planta contiene diversos compuestos bioactivos como aminoácidos, alcaloides, flavonoides y lignanos, entre otros. Entre los aminoácidos más importantes presentes en la planta podemos citar la arginina, la glutamina, la tirosina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

En cuanto a los flavonoides, los principales presentes en *V. officinalis* son la linarina, la metilapigenina y la hesperidina. Los constituyentes de natura-

leza alcaloídica incluyen chantinina, valerina, valerianina y actinidina. Entre los lignanos podemos citar el hidroxipinoresinol. Se ha reportado también la presencia de taninos.

Otros componentes de la valeriana son los ácidos cafeico y clorogénico, además del alfa-sitosterol.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

El extracto de raíz de valeriana se utiliza desde hace mucho tiempo para tratar los trastornos del sueño, la ansiedad y el estrés. Entre los diversos neurotransmisores que intervienen en la patología de la ansiedad (GABA, norepinefrina y serotonina, neuropéptidos, como la colecistoquinina, la hormona adrenocorticotrópica, la hormona liberadora de corticotropina o el neuropéptido Y), la modulación de GABA parece ser el principal mecanismo implicado en el efecto de *V. officinalis*, tal como se desprende de la mayoría de los estudios realizados. Además de los efectos sedantes, hipnóticos y ansiolíticos que actúan mejorando el proceso del sueño, algunos estudios han demostrado su eficacia frente a la migraña, en procesos depresivos, en enfermedades neurodegenerativas o frente al cáncer.

A continuación, se mencionan los estudios *in vitro/in vivo* que analizan los mecanismos implicados en la actividad frente a trastornos del sueño y la ansiedad de esta especie.

ESTUDIOS IN VITRO E IN VIVO

Los datos publicados sobre la actividad farmacológica de Valeriana basados en estudios *in vitro* e *in vivo* son muy abundantes. Como resultado de los mismos se puede concluir que induce el sueño y mejora la calidad del mismo, reduciendo la frecuencia de los despertares, además de mostrar un efecto ansiolítico.

Figura 3. Valtrato.

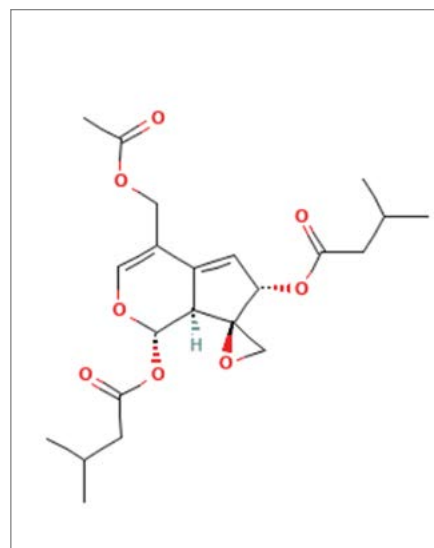
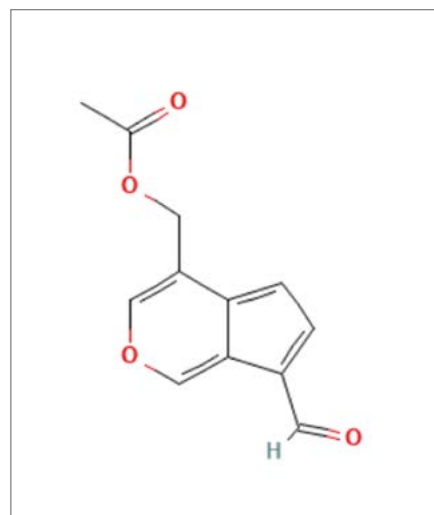


Figura 4. Baldrinal.



Los estudios más recientes indican que el ácido valerénico es uno de los principales responsables de la actividad ansiolítica, actuando a través de receptores GABA_A, tal como se ha comprobado en diferentes modelos animales, entre ellos en un modelo de ovocitos de *Xenopus laevis* (comúnmente conocida como rana acuática). En este modelo se comprobó que este compuesto actúa estimulando subunidades $\alpha 1\beta 2$ de GABA, siendo menos eficaz sobre las subunidades $\alpha 4$. Estudios similares han comprobado que la actividad ansiolítica de las raíces de valeriana está directamente relacionada con la cantidad de ácido valerénico presente en las mismas, ya que las fracciones que contenían una cantidad elevada del mismo provocaban una activación más intensa sobre los receptores GABAérgicos mencionados.

Estudios realizados en ratones macho CD-1, empleando la prueba del laberinto, confirman que el ácido valerénico es el principal responsable del efecto ansiolítico de *V. officinalis*, confirmando que este efecto se realiza a través de su acción sobre los receptores GABA.

El efecto del extracto de valeriana sobre la ansiedad y el estrés también se ha estudiado en otros modelos *in vivo*, como el pez cebra (*Dario rerio*), empleando como modelo experimental un ensayo de preferencia por la oscuridad/luz. Los datos obtenidos indican que el extracto de raíz de valeriana y el ácido valerénico poseen un notable efecto ansiolítico, manifestado a través del control de los cambios de comportamiento de los peces, que evitaban el espacio luminoso y preferían mantenerse en el espacio oscuro. Los autores indican que este efecto está mediado por la modulación de la neurotransmisión de glutamato a través de receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR I, II, 1/5, 2/3).

Diversos estudios *in vitro*, realizados tanto con el extracto de raíz de valeriana como con el ácido valerénico, muestran efectos GABAérgicos. Así, estudios realizados comparativamente con el agonista GABAA muscimol, concluyeron que el ácido valerénico es el principal responsable de la acción ansiolítica del extracto de raíz de valeriana y que esta acción se realiza por unión al receptor GABAA a través de la subunidad $\beta 2/3$. Los datos apuntan también que la unión del compuesto se realiza con los residuos de aminoácidos $\beta 3N265$, $\beta 3F289$, $\beta 3M286$ y $\beta 3R269$ localizados en la subunidad $\beta 3$.

Además, estudios realizados en ratones, indican que el valeranol contribuye, junto con el ácido valerénico, al efecto ansiolítico del extracto de la raíz.

De forma similar, se comprobó que el extracto acuoso de *V. officinalis* provocaba la liberación de $[3H]$ -GABA en sinaptosomas aislados de la corteza cerebral de rata. Este efecto ansiolítico, mediado por modulación de GABA,

ha sido confirmado para los extractos metanólico, etanólico y de acetato de etilo de la raíz, inhibiendo los dos primeros los potenciales postsinápticos inducidos en preparaciones de cerebro de rata, a una concentración de 0,1-15 mg/mL, mientras que el efecto del extracto de acetato de etilo (1-10 mg/mL) no fue significativo sobre los citados potenciales.

Por otra parte, varios estudios indicaron que el efecto ansiolítico podría deberse a diferentes componentes del extracto la de raíz y no solo al ácido valerénico, entre ellos, los aminoácidos presentes en el mismo.

Recientemente se ha realizado un estudio mediante técnicas de cribado *in silico* con varios componentes de *V. officinalis*. El estudio examinó el potencial inhibidor de los compuestos ácido isovalérico, didrovaltrato, acetoxivaleranol, acetocivaltrato, valtrato, isovaltrato, mertenil isovaltrato, valeranol, homobaldrinal, baldrinal, ácido valerénico, ácido acetoxivalerénico, ácido hidroxivalerénico, kessano, acetato de valeranol, valeranol y valeranol frente a la GABA aminotransferasa. De todos los compuestos ensayados *in silico*, solo el ácido isovalérico y el didrovaltrato inhibían la GABA aminotransferasa en el modelo computacional tridimensional desarrollado, si bien con una actividad menor que el ácido valproico y la vigabatrina, utilizados como fármacos de referencia. Se determinó que Lys357 era el residuo de aminoácido clave de unión en el punto activo. Los autores llegaron a la conclusión de que el marcado efecto ansiolítico de *V. officinalis* podría deberse a interacciones sinérgicas o aditivas entre sus componentes. De hecho, el borneol, monoterpene presente en la raíz, ha mostrado potencial modulador de los receptores GABAA, de forma que, a la concentración de 1,5 mM, tanto el (+) como el (-) borneol fueron capaces de activar los receptores GABAA en porcentajes del 89% y el 84%, respectivamente.

MECANISMO DE ACCIÓN

Debido al uso histórico de la valeriana como sedante, anticonvulsivante, para el tratamiento de la migraña y como analgésico, la mayor parte de la investigación científica básica se ha dirigido al estudio de la interacción de los componentes de la valeriana con el sistema receptor del neurotransmisor GABA, tal como se recoge en el apartado anterior. El mecanismo de acción preciso de la valeriana en general, y como sedante suave en particular, sigue siendo desconocido.

Los extractos de valeriana y algunos de sus componentes, principalmente el ácido valerénico, han mostrado afinidad por el receptor GABAA, pero aún se desconoce el mecanismo de acción exacto, aunque en los últimos años se ha descrito un sitio de unión específico en los receptores GABAA con afinidad nM para el ácido valerénico y el valeranol. Ambos agentes potenciaron la respuesta al GABA en múltiples tipos de receptores GABAA recombinantes, datos avalados por estudios que indican que una mutación puntual en la subunidad beta2 o beta3 de los receptores recombinantes redujo de forma muy significativa la respuesta al fármaco. *In vivo*, el ácido valerénico y el valeranol tienen actividad ansiolítica marcada en el modelo experimental de laberinto elevado plus maze y en la prueba de elección luz/oscuridad en ratones.

Las neuronas que expresan receptores GABAA beta-3 parecen ser un sustrato celular importante para la acción ansiolítica de los extractos de valeriana, ya que, se ha observado que ratones con mutaciones puntuales beta3, la actividad ansiolítica del ácido valerénico es nula. Como se ha comentado anteriormente, el ácido valerénico es un modulador de los receptores GABAA, ello implica que esta molécula y sus derivados activos, el ácido acetoxivalerénico y el ácido hidroxivalerénico, tienen que atravesar la barrera hematoencefálica e interactuar con este receptor en el cerebro para ejercer su acción. A fin de determinar el mecanismo implicado, el transporte de estos ácidos terpénicos se comparó con la permeabilidad del modulador GABAA

diazepam, que se sabe que penetra en el sistema nervioso central transcelularmente por difusión pasiva. Los estudios realizados al respecto son muy escasos, indicando que probablemente estos compuestos presentes en valeriana solo pueden atravesar la barrera hematoencefálica mediante un sistema de transporte aún desconocido y no por difusión pasiva transcelular.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Diferentes estudios clínicos han demostrado los efectos de la valeriana sobre la estructura del sueño y en la percepción subjetiva del sueño de los pacientes con insomnio.

A principios de la década de 1980 se empezaron a publicar numerosos estudios clínicos con preparaciones de raíz de valeriana (extracto acuoso, extracto etanólico o material vegetal triturado). Sus resultados confirmaron que los extractos hidroalcohólicos tienen un efecto clínico sobre los trastornos del sueño, especialmente en pacientes de edad avanzada, confirmando que los constituyentes presentes y, por tanto, responsables de la actividad son los iridoides, el aceite esencial (monoterpenos y sesquiterpenos) y los flavonoides. Las observaciones clínicas indican que para que el tratamiento tenga el efecto esperado, debe durar varias semanas. En base a todo ello, la Agencia Europea del Medicamento publicó la monografía sobre la raíz de valeriana, con la categoría “uso bien establecido” y la indicación “para el alivio de la tensión nerviosa leve y los trastornos del sueño” y para la categoría “uso tradicional” la indicación “para el alivio de los síntomas leves de estrés mental y para ayudar a dormir”. Ambas indicaciones están claramente relacionadas con los efectos *in vitro* sobre el sistema GABAérgico descritos anteriormente.

Posteriormente, los estudios clínicos publicados pueden ser catalogados en dos grupos: los que contienen raíz triturada y los que se basan en el extracto acuoso-etanólico. Entre los ensayos realizados cabe mencionar un estudio

llevado a cabo durante dos semanas en 16 mujeres y 4 hombres voluntarios (43 a 72 años), con diagnóstico de depresión mayor o trastorno primario del sueño. Para el estudio se pidió a los pacientes que continuaran con todos los medicamentos concomitantes, incluidos los sedantes prescritos, en su dosis inicial durante las 2 semanas de duración del ensayo. Se les indicó que tomaran una cápsula de raíz de valeriana (470 mg) cada noche, 30 a 60 minutos antes de acostarse. Esta posología fue aumentada a tres cápsulas durante la segunda semana del ensayo. Los resultados mostraron que el efecto hipnótico subjetivo de la valeriana fue superior en la semana 2 que en la 1. La mayoría de los pacientes (80%) consideraron que la valeriana fue al menos “moderadamente” útil, mientras que el 30% la consideró “extremadamente” útil. Ninguno de los pacientes atribuyó efectos secundarios a la valeriana.

En un estudio de diseño prospectivo, triple ciego, aleatorizado, controlado con placebo se comparó la eficacia de las cápsulas de valeriana (400 mg de raíz seca, 0,58 mg de contenido de ácido valerénico) sobre la calidad del sueño y la gravedad de los síntomas en pacientes que padecían el síndrome de piernas inquietas, con manifestación de síntomas graves (38,9 %) o muy graves (19,4 %). Los pacientes (37 años, con edad media de 50 años) recibieron dos cápsulas de valeriana o un placebo durante ocho semanas. La calidad del sueño se evaluó mediante el índice de calidad del sueño de Pittsburgh y la somnolencia mediante la escala de somnolencia de Epworth. Todos los pacientes que tomaron valeriana experimentaron una mejora en la calidad del sueño, su latencia y duración, así como en la gravedad del síndrome de piernas inquietas durante el transcurso del estudio.

Los estudios realizados analizando los efectos de valeriana sobre el insomnio, usando parámetros de sueño tanto objetivos como subjetivos, concluyeron que solo los pacientes que habían recibido dosis múltiples mostraron un aumento significativo en el sueño. En otro ensayo clínico con pacientes con insomnio, se comprobó un efecto

similar cuando los pacientes recibieron valeriana u oxazepam.

En la misma línea, se han realizado diversos estudios sobre el efecto de valeriana en la ansiedad provocada ante procedimientos quirúrgicos de diversa índole. En uno de ellos se evaluó la eficacia de la raíz (dosis única oral de 100 mg) en 20 voluntarios (12 mujeres y 8 hombres, rango de edad entre 17 y 31 años), midiendo el grado de ansiedad del paciente mediante cuestionarios validados y parámetros físicos (frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica y diastólica). Como resultado se concluye que la administración de raíz de valeriana tuvo un efecto mayor en el control de la ansiedad que el placebo.

Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, incluyó a 20 pacientes (11 mujeres y 9 hombres, edad media de 23 años) con indicación de extracción bilateral de los molares mandibulares que requerían osteotomía, determinó que aquellos pacientes que recibieron por vía oral cápsulas que contenían extracto de valeriana (100 mg) antes de los procedimientos quirúrgicos redujeron la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la frecuencia respiratoria frente a los pacientes administrados con midazolam (15 mg), no observándose diferencias estadísticamente significativas en la saturación de oxígeno.

Siguiendo con el empleo de valeriana relacionado con procesos quirúrgicos, un estudio reciente, realizado en 76 pacientes sometidos a cirugía de injerto de arteria coronaria, comparó el efecto del extracto de raíz de valeriana (530 mg) frente a placebo, concluyendo que los pacientes del grupo de valeriana mejoraron significativamente la calidad del sueño. Ambos grupos habían tomado desde tercera noche después de la cirugía, 2 h antes de dormir y durante 30 noches después de la cirugía el respectivo tratamiento.

También se han evaluado diversos parámetros neuropsiquiátricos (sueño, ansiedad, depresión, pensamientos suicidas y psicosis) en un ensayo clínico piloto aleatorizado, doble ciego, controlado

con placebo, en 51 pacientes con VIH (17 mujeres y 24 hombres), incluidos en dos grupos: valeriana (n = 25, edad media 36 años) o placebo (n = 26, edad media 34 años); además, recibían tratamiento antiviral con el fármaco efavirenz. Los parámetros neuropsiquiátricos mencionados fueron evaluados en la semana 0 y la 4 utilizando cuestionarios validados (Escala de calificación de depresión de Hamilton, Escala de calificación de ansiedad de Hamilton, Escala de síndrome positivo y negativo, Ideación suicida positiva y negativa, y el Inventario de Calidad del Sueño de Pittsburg). Los pacientes incluidos en el grupo de valeriana recibieron una cápsula (530 mg de polvo de raíz de valeriana) todas las noches durante 1 hora antes de acostarse. Como conclusión, los pacientes que recibieron valeriana mejoraron significativamente el sueño y la ansiedad, además, los pensamientos suicidas mejoraron de manera poco significativa, mientras que no se detectaron cambios en los síntomas de psicosis.

Valeriana ha demostrado, así mismo, ser eficaz frente a pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo con diferencia significativa entre el extracto y el placebo al final del tratamiento.

Thomas *et al.*, realizaron un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, con objeto de determinar los efectos de una dosis única sobre los efectos de la sedación subjetiva y los parámetros de rendimiento del simulador de conducción en 40 participantes adultos sanos (edad media 28,3 años) (24 mujeres). Los participantes recibieron una dosis de valeriana (1600 mg de extracto de raíz que contenía 0,8% de ácido valerénico) o placebo. No hubo diferencias entre las condiciones de exposición en las puntuaciones medias obtenidas, manifestando los sujetos del grupo placebo que se sintieron “alertas” y los del grupo valeriana “más bien alertas”. No hubo diferencias en las puntuaciones medias de la Escala de somnolencia de Stanford, y los sujetos que recibieron valeriana manifestaron sentirse “relajados, despiertos, pero no completamente alertas, sensible” mientras que los que recibieron placebo manifestaron estar

“funcionando a un alto nivel, pero no al máximo y todavía capaz de concentrarse”. No se observaron diferencias entre los grupos expuestos a valeriana y placebo en el tiempo medio de reacción en las pruebas realizadas, lo que permitió concluir que no se espera que una dosis única de administrada de valeriana tenga efecto sobre la conducción. Así pues, una dosis única de 1600 mg de valeriana, frecuentemente utilizada para tratar el insomnio, no parece afectar al rendimiento en el simulador de conducción.

El efecto sobre la ansiedad y el estrés se evaluó en un estudio clínico de cuatro semanas, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con 64 voluntarios que padecían estrés psicológico. Recibieron cápsulas (100 mg de un extracto de raíz de valeriana que contenía 0,8% de ácido valerénico) o placebo tres veces al día. Se evaluaron los efectos sobre la ansiedad y los constructos psicológicos relacionados con el estrés. La muestra grupal de raíz de valeriana y los grupos de placebo mostraron mejoras significativas posteriores a la intervención en todas las escalas clínicas. En comparación con el grupo de placebo, el grupo de valeriana mostró resultados que se correlacionaron con una disminución significativa de la ansiedad.

La actividad ansiolítica también ha sido demostrada en un estudio realizado en estudiantes universitarios con edad media de 30 años, que participaron en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, a los que se administró un extracto de valeriana que contenía 0,8 mg de ácido valerénico. La administración de 3 cápsulas (900 mg de extracto en total) durante tres semanas y la determinación de parámetros de excitabilidad permitió concluir la actividad ansiolítica de valeriana.

El estudio de Mineo y colaboradores mostró que una sola dosis oral de extracto de *Valeriana officinalis* provocó una reducción significativa en la facilitación intracortical, un cambio asociado con una reducción de la ansiedad.

En relación con los trastornos del sueño asociados a la menopausia, los datos pu-

blicados son controvertidos, indicando algunos autores el efecto positivo sobre la calidad del sueño frente a placebo, mientras que otros autores manifiestan no haber observado mejoría significativa.

En pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos, la valeriana mejoró significativamente la ansiedad y otros síntomas psiquiátricos, incluido el insomnio, pero los efectos no resultaron significativos frente al placebo.

Los datos de las pruebas clínicas anteriores sugieren que sus resultados también pueden interpretarse en el contexto de la acción GABAérgica de los constituyentes de la raíz de valeriana.

Teniendo en cuenta los resultados de los numerosos estudios clínicos realizados, se puede concluir que la valeriana tiene un efecto ansiolítico y, como consecuencia, mejora tanto la calidad como el tiempo de sueño, aunque se sería necesario realizar más estudios antes de que pueda recomendarse clínicamente.

CONCLUSIONES

La valeriana (*Valeriana officinalis* L.) es una planta medicinal que se ha utilizado durante siglos debido a sus propiedades sedantes y ansiolíticas. La composición química de la valeriana incluye sesquiterpenos, iridoides (valepotriatos), alcaloides, flavonoides y aminoácidos libres. Los estudios realizados señalan que el ácido valerénico es el componente clave de sus efectos sobre el sistema nervioso central. No obstante, aunque se cree que los componentes sesquiterpénicos son los responsables de la mayoría de los efectos biológicos de la valeriana, es probable que varios componentes activos actúen de forma sinérgica para producir una respuesta clínica.

Los datos acumulados de los estudios científicos mencionados en esta revisión han demostrado el efecto ansiolítico y tranquilizante de la raíz de valeriana. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha demostrado el “uso bien establecido” de la raíz de valeriana para

los trastornos del sueño, el estrés mental y el alivio de la tensión nerviosa leve. Los estudios *in vitro* e *in vivo* proporcionan una base científica sobre los efectos

mencionados para su uso tradicional. La EMA también informó de que su uso tradicional debería complementarse con

un mayor número de estudios clínicos adecuadamente diseñados.

Bibliografía

- Becker A, Felgentreff F, Schröder H, Meier B, Brattström A.** The anxiolytic effects of a Valerian extract is based on valerianic acid. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14: 267.
- Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, Vogt KE et al.** GABA A receptors as *in vivo* substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology.* 2009; 56(1): 174-81. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.013.
- Bodesheim U, Hölzl J.** Isolation and receptor binding properties of alkaloids and lignans from *Valeriana officinalis* L. *Pharmazie* 1997; 52(5): 386-91.
- Borrás S, Martínez-Solís I, Ríos JL.** Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: An Updated Review. *Planta Med.* 2021; 87(10-11): 738-53.
- Carretero ME.** Plantas medicinales para alteraciones del sueño, ansiedad y depresión (V): Valeriana. *Pan. Act. Med.* 2013; 37(361): 217-22.
- Chen HW, Wei BJ, He XH, Liu Y, Wang J.** Chemical Components and Cardiovascular Activities of *Valeriana* spp. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015: 947619.
- Choi HS, Hong KB, Han SH, Suh HJ.** Valerian/Cascade mixture promotes sleep by increasing non-rapid eye movement (NREM) in rodent model. *Biomed Pharmacother.* 2018; 99: 913-20.
- Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR.** Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT_{2A} receptor *in vitro*. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005; 138(2): 191-7.
- European Medicines Agency.** European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. 2016 EMA/HMPC/150848/2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf.
- European Medicines Agency.** HMPC Assessment Report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum. 2015. Disponible online: https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-radix_en.pdf.
- Fajemiroye JO, da Silva DM, de Oliveira DR, Costa EA.** Treatment of anxiety and depression: Medicinal plants in retrospect. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2016; 30: 198-215.
- 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(2): 399-404.
- Guadagna S, Barattini DF, Rosu S, Feri-ni-Strambi L.** Plant Extracts for Sleep Disturbances: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020; 2020: 3792390.
- Hassani S, Alipour A, Darvishi Khezri H, Firouzian A, Emami Zeydi A, Gholipour Baradari A et al.** Can Valeriana officinalis root extract prevent early postoperative cognitive dysfunction after CABG surgery? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(5): 843-50.
- Hendriks H, Bos R, Allersma DP, Malingré TM, Koster AS.** Pharmacological screening of valerian and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*. *Planta Med* 1981; 42(1): 62-8.
- 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 (Baltimore).* 2005; 84(4): 197-207.
- Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Sollner Dolenc M.** On Behalf Of The Oeconom. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. *Molecules.* 2021; 26(24): 7421.
- Kim J, Lee SL, Kang I, Song YA, Ma J, Hong YS et al.** Natural Products from Single Plants as Sleep Aids: A Systematic Review. *J Med Food.* 2018; 21(5):433-444.
- 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: 847-51.
- Komori T, Matsumoto T, Motomura E, Shiro-yama T.** The sleep-enhancing effect of valerian inhalation and sleep-shortening effect of lemon inhalation. *Chem Senses* 2006; 31(8): 731-7.
- Li J, Li X, Wang C, Zhang M, Ye M, Wang Q.** The potential of *Valeriana* as a traditional Chinese medicine: traditional clinical applications, bioactivities, and phytochemistry. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 973138.
- Mineo L, Concerto C, Patel D, Mayorga T, Paula M, Chusid E et al.** Valeriana officinalis Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans. *Neuropsychobiology.* 2017; 75(1): 46-51.
- Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH.** *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phyto-medicine.* 2010; 17(8-9): 674-8.
- Nunes A, Sousa M.** Utilização da valeriana nas perturbações de ansiedade e do sono: qual a melhor evidência? [Use of valerian in anxiety and sleep disorders: what is the best evidence?]. *Acta Med Port.* 2011; 24(4): 961-6.
- Orhan IE.** A Review Focused on Molecular Mechanisms of Anxiolytic Effect of Valeriana officinalis L. Connection with Its Phytochemistry through *in vitro/in vivo* Studies. *Curr Pharm Des.* 2021; 27(28): 3084-90.
- Park JY, Lee Y, Lee HJ, Kwon YS, Chun W.** *In silico* screening of GABA aminotransferase inhibitors from the constituents of *Valeriana officinalis* by molecular docking and molecular dynamics stimulation study. *J Mol Model* 2020; 26(9): 228.
- Patočka J, Jákl J.** Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *Journal of Applied Biomedicine.* 2010; 8: 11-8.
- Roh D, Jung JH, Yoon KH, Lee CH, Kang LY, Lee SK et al.** Valerian extract alters functional brain connectivity: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2019; 33(4):939-948.
- Sartori SB, Singewald N.** Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol. Ther.* 2019; 204: 107402.
- Shinjo N, Waddell G, Green J.** Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Integr Med.* 2020; 25: 2515690X20967323.
- Thomas K, Canedo J, Perry PJ, Doroudgar S, Lopes I, Chuang HM et al.** Effects of valerian on subjective sedation, field sobriety testing and driving simulator performance. *Accid Anal Prev.* 2016; 92: 240-4.
- Verma K, Singh D, Srivastava A.** The Impact of Complementary and Alternative Medicine on Insomnia: A Systematic Review. *Cureus.* 2022; 14(8): e28425.
- Wang PC, Ran XH, Chen R, Luo HR, Ma QY, Liu YQ et al.** Sesquiterpenoids and lignans from the roots of *Valeriana officinalis* L. *Chem Biodivers.* 2011; 8(10): 1908-13. DOI: 10.1002/cbdv.201000247.
- Wheatley D.** Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. *Phytotherapy Research.* 2001; 15(6): 549-51.
- Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie JT, Ang-Lee MK.** The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerianic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg.* 2004; 98(2): 353-8.