

PLANTAS MEDICINALES PARA ALTERACIONES DEL SUEÑO, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (III): Pasiflora

María Emilia Carretero Accame

Entre las especies vegetales utilizadas como sedantes y para ayudar a conciliar el sueño se encuentra la denominada “pasionaria”, *Passiflora incarnata* L. perteneciente a la familia Passifloraceae.

El género *Passiflora* es tropical o subtropical; la especie *P. incarnata* es de origen americano, Méjico y Sur de los Estados Unidos y fue introducida en Europa después del descubrimiento de América. La primera referencia sobre este género se debe a Pedro de Cieza de León (1553) y posiblemente se trata de *Passiflora ligularis*, mencionando sus frutos como “Granadilla”. Algunas especies se cultivan por sus frutos comestibles y otras, en todo el mundo, como ornamentales. La pasiflora fue empleada por diferentes pueblos americanos (Centro y Sudamérica), entre ellos por los aztecas, como tranquilizante y en el insomnio. Los misioneros españoles dieron a las flores de pasiflora el nombre de flor de la pasión porque veían en ella los símbolos de la pasión de Cristo.



Passiflora incarnata es una planta trepadora perenne que puede alcanzar entre 6 y 9 metros de altura. Sus tallos son leñosos y huecos, con estrías longitudinales. Las hojas, con un largo peciolo, son alternas, pubescentes, divididas en tres lóbulos agudos con el limbo finamente dentado. En la axila de las hojas crecen los zarcillos, finos, terminados en espirales cilíndricas, éstos permiten a las hojas fijarse a las superficies. Las flores, grandes, solitarias, muy vistosas, tienen un cáliz con cinco sépalos verdosos, la corola de cinco pétalos blancos y una corona de filamentos color púrpura. Los frutos son bayas que contienen varias semillas aplastadas.

Según figura en la Real Farmacopea española, la droga (Passiflorae herba) está constituida por “las partes aéreas desecadas, fragmentadas o cortadas, de *Passiflora incarnata* L. También puede contener flores y/o frutos. Contiene no menos del 1,5% de flavonoides totales expresados como vitexina ($C_{21}H_{20}O_{10}$; M_r 432,4), calculado respecto a la droga desecada”. La Farmacopea europea incluye además el extracto seco de pasiflora (Passiflorae herbae extractum siccum), obtenido a partir de las flores, debe contener como mínimo un 2,0% de flavonoides expresados como vitexina.

Las partes aéreas de pasiflora contienen flavonoides (apigenina, luteolina, quercetol, crisina, etc.; C-heterósidos orientina, isorientina, vitexina, isovitexina, escaftósido, etc.), trazas de alcaloides indólicos (harmalol, harmol, harmano, harmalina y harmina), maltol (en muy baja concentración y según diversos autores un artefacto), aminoácidos (GABA), cumarinas, ácidos fenólicos, esteroides, una pequeña cantidad de aceite esencial y un glucósido cianógeno (ginocardina).

Se ha descrito la posibilidad de que existan distintos quimiotipos dependiendo del perfil flavonoídico, principalmente en cuanto a la presencia y naturaleza química de las C-glucosil-flavonas. En un quimiotipo predomina isovitexina y escaftósido/isoescaftósido y en el otro swertisina con bajas concentraciones de escaftósido/isoescaftósido.

Tradicionalmente pasiflora se ha empleado como ansiolítico, sedante, antiespasmódico, anticonvulsivante y antidiabético además de en el tratamiento del asma, bronquitis y tosferina.

Actividad sobre el SNC

Diversos ensayos han permitido validar el empleo de pasiflora en el tratamiento de afecciones del SNC y aproximarse a su mecanismo de acción. De hecho es una planta medicinal que se ha incluido en casi todos los artículos de revisión publicados en los últimos años dirigidos a compilar las plantas con actividad ansiolítica.

En la monografía de ESCOP se recogen los resultados de algunos de dichos estudios. Los extractos hidroetanólicos parecen inducir un efecto sedante sobre roedores, que se manifiesta con una reducción de la actividad locomotora espontánea y la prolongación del sueño inducido por barbitúricos (50-400 mg/kg de peso corporal), sin embargo no ha sido posible adjudicar esa actividad de forma exclusiva a alguno de sus componentes, aunque algunos autores responsabilizaron de estas actividades a un derivado trisustituido de una benzoflavona que posee un benceno fusionado sobre las posiciones 6 y 7 de la estructura flavónica. Este compuesto ejerce una actividad ansiolítica cuando es administrado a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal en ratones. También se ha comprobado que en ratones disminuye la tolerancia a la morfina y previene la adicción a nicotina y la dependencia a tetrahidrocannabinoides, benzodiazepinas y al alcohol. Sin embargo, estudios posteriores parecen indicar que este compuesto no se encuentra presente en las variedades de pasiflora más empleadas en fitoterapia.

En un estudio en el que se realizó un fraccionamiento bio-dirigido del extracto hidroalcohólico de *P. incarnata* en base a su actividad, mediante el ensayo de laberinto elevado en cruz, se comprobó que los efectos ansiolíticos eran de mayor intensidad en los extractos clorofórmicos.

Teniendo en cuenta la implicación del sistema gabaérgico en la patología de la ansiedad, se ha estudiado la actividad de los extractos de pasiflora sobre la recaptación, liberación y afinidad a los receptores GABA en distintos modelos *in vitro*. En sinaptosomas corticales de rata se ha comprobado que inhibe la recaptación sin afectar a su liberación, además ejerce un efecto modulador de la afinidad por los receptores GABA(B) (efecto antagonista). En ratón, la administración de un extracto comercial (375 mg/kg) indujo un efecto ansiolítico similar al inducido por diazepam (1,5 mg/kg) que fue antagonizado por flumazenil, antagonista de receptores GABA(A)/benzodiazepina y no por un fármaco antagonista de receptores de serotonina (5HT_{1A}). En este extracto se identificaron los flavonoides homoorientina, orientina, vitexina e isovitexina.

Crisina, flavona sin grupos hidroxilos sobre el anillo bencénico situado en la posición 2 de la cromona (5,7-dihidroxi-2-fenil-cromen-4-ona) induce hiperalgesia en ratón que también parece estar relacionada con la acción de las especies de *Passiflora* sobre el sistema gabaérgico. Este flavonoide se comporta como un agonista parcial de receptores benzodiazepínicos deprimiendo el SNC.

El maltol y el etilmaltol muestran actividad sedante sobre el SNC, pero, como ya se ha comentado, estos compuestos no parece que existan en la planta, sino que se forman posteriormente y cuando se han detectado ha sido siempre en concentraciones muy bajas. Se ha estudiado también el efecto protector del extracto hidroalcohólico de pasiflora sobre la epilepsia y la depresión post-ictal asociada, en ratón, sin afectar al umbral de los ataques.

En cuanto a los ensayos clínicos, se han realizado en individuos sanos o diagnosticados por algún trastorno de ansiedad. En algunos de ellos se compara el efecto ansiolítico de la pasiflora con fármacos ampliamente utilizados para tratar ese tipo de trastornos, como por ejemplo benzodiazepinas.

No en todos se obtuvieron resultados estadísticamente diferentes entre el placebo y la pasiflora o entre esta planta medicinal y algunos fármacos ansiolíticos. Como ocurre con frecuencia en fitoterapia, el número de individuos incluidos en estos estudios es pequeño y en ocasiones el preparado empleado en el ensayo está deficientemente caracterizado.

Quizás por ello los resultados del estudio de revisión publicado por Cochrane en el año 2007 solo incluyesen 2 estudios relativos a 198 participantes y en sus conclusiones se

mencionase la necesidad de realizar más ensayos, con mejor calidad metodológica, para confirmar la eficacia ansiolítica de esta planta medicinal.

Por ejemplo, se realizó un ensayo con un grupo de pacientes diagnosticados de trastorno de ansiedad generalizada. Se comparó el efecto de oxazepam (30 mg/día) con extracto de pasiflora (45 gotas/día), durante 28 días. No se encontraron diferencias significativas en la sintomatología evaluada mediante la escala de Hamilton entre el grupo tratado con pasiflora (18) y el tratado con el fármaco ansiolítico (18), a los 4, 7, 17, 21 y 28 días tras el inicio de los tratamientos.

En un estudio doble ciego y controlado frente a placebo con pacientes con ansiedad por estar en situación preoperatoria de cirugía ambulatoria, se comprobó que la administración de 500 mg de *P. incarnata* reduce significativamente los signos de ansiedad (evaluados mediante una escala numérica normalizada) antes de la intervención pero no afecta a las funciones psicomotoras posteriores a la misma. Posteriormente se ha demostrado la eficacia ansiolítica del extracto, administrado previamente a la anestesia espinal pre-quirúrgica.

En otro, se estudió la eficacia de la pasiflora para potenciar la eficacia de clonidina (0,8 mg) en el tratamiento del síndrome de abstinencia en individuos adictos a opiáceos. Los resultados mostraron que el efecto sobre los síntomas psíquicos de la clonidina era mayor cuando se administraba de forma conjunta con el extracto de pasiflora (60 gotas).

También se ha realizado un estudio en niños (6 a 13 años) con déficit de atención e hiperactividad. Se comparó la eficacia de la pasiflora (0,04 mg/kg/día) frente a metilfenidato (1mg/kg/día), durante 8 semanas. Aunque se observó una mejoría en ambos grupos, la ausencia de grupo placebo incidió de forma negativa en la consideración científica de los resultados.

La pasiflora se ha utilizado popularmente para tratar problemas del sueño y esta actividad se ha demostrado en ensayos experimentales en animales, pero no se encuentran estudios clínicos publicados sobre dicha actividad. Sólo en el año 2011 se publicó un ensayo doble ciego, controlado frente a placebo con el fin de investigar la eficacia de la infusión de pasiflora en el sueño mediante polisomnografía. Participaron 41 individuos de entre 18 y 35 años, durante 3 semanas. Se les administró una infusión de 2 g de pasiflora o placebo (infusión de perejil) antes de dormir; se observó una mejoría en la calidad del sueño, sin diferencias significativas en los resultados. Los autores del trabajo sugieren que el consumo en dosis bajas de la planta en forma de infusión, proporciona beneficios subjetivos a corto plazo en adultos sanos con ligeras variaciones en la calidad del sueño.

Otras actividades

La presencia de numerosos compuestos fenólicos le confieren actividad antioxidante.

El extracto metanólico de hojas de pasiflora ha demostrado poseer actividad antihiper glucémica en ratón con diabetes inducida experimentalmente, lo que avala su empleo tradicional en diabetes en la medicina Ayurvédica.

Indicaciones

La EMA indica el empleo de pasiflora en casos de síntomas leves de estrés mental y para ayudar a conciliar el sueño, aunque especifica que estas indicaciones se basan únicamente en el uso tradicional desde hace mucho tiempo. Por su parte ESCOP indica la droga en “tensión, intranquilidad e irritabilidad con dificultad para dormir”.

Posología

La posología aconsejada por EMA para adolescentes de más de 12 años y adultos, por vía oral, es la siguiente:

- Droga pulverizada: 0,5-2 g de droga/1 a 4 veces/día
- Infusión: 1-2 g droga/150 ml agua/1-4 veces/día
- Extracto fluido (1:8; disolvente de extracción 25% etanol): 2-4 ml/hasta 4 veces/día
- Extracto fluido (1:8; disolvente de extracción 45% etanol): 2 ml/hasta 3 veces/día

- Extracto fluido (1:1; disolvente de extracción 25% etanol): 0,5-2 ml/hasta 4 veces/día
 - Extracto fluido (1:1; disolvente de extracción 70% etanol): 2 ml/hasta 3 veces/día
- ESCOP además de droga pulverizada aconseja para adultos y ancianos:
- Infusión: 2,5g/3-4 veces/día
 - Tintura (1:8): 1-4 ml/3-4 veces/día u otros preparados equivalentes

Al no haber suficientes datos EMA no recomienda el empleo de pasiflora en niños menores de 12 años. Lo mismo ocurre durante el embarazo y lactancia ya que no se ha establecido su seguridad. Sin embargo, la monografía de ESCOP considera que en niños de 3 a 12 años siempre que sea bajo vigilancia médica, se puede administrar pasiflora dependiendo de la posología del peso corporal.

No se han citado contraindicaciones ni interacciones, pero es preciso advertir que puede ocasionar somnolencia, por lo que debe tenerse precaución al conducir o manejar maquinaria. Puede potenciar la actividad de otras drogas sedantes.

Frecuentemente se asocia la pasiflora con otras especies vegetales como valeriana, espino blanco, lúpulo o hipérico por ejemplo, en diversos preparados fitoterapéuticos.

Existen trabajos que sugieren que los extractos de pasiflora podrían potenciar los efectos ansiolíticos y antidepresivos del hipérico, permitiendo reducir la dosis de este último y de esta forma evitar las posibles interacciones farmacocinéticas con algunos tratamientos farmacológicos.

Otras especies del género *Passiflora* son también utilizadas en medicina tradicional para alteraciones del sistema nervioso central pero también con otros fines. Así, se han estudiado los efectos ansiolíticos de diversas especies, siendo una de las más estudiadas *P. edulis*. Los extractos etanólicos de diferentes variedades (var. *edulis* de frutos rojizos y var. *flavicarpa* de frutos amarillos) es posible que, dependiendo de su composición, principalmente en cuanto a su contenido flavonoídico, puedan inducir a igual dosis, bien un efecto sedante o bien un efecto ansiolítico. En la variedad de frutos amarillos, con mayor efecto ansiolítico, se han identificado varios flavonoides (lucenina-2, vicenina-2, isoorientina, isovitexina, luteolina-6-C-chivinósido y luteolina-6-C-fucósido) que no están presentes en la variedad de frutos rojos, variedad que por el contrario induce sedación.

Efectivamente, la administración de 300 y 400 mg/kg de un extracto etanólico de la parte aérea de *P. edulis* f. *flavicarpa* en ratón, produjo un efecto ansiolítico valorado mediante el test del laberinto elevado y una disminución de la actividad espontánea. Parece probable que a dosis bajas se manifieste más el efecto ansiolítico y a dosis elevadas, el sedante.

Las especies *P. edulis* y *P. alata* se encuentran descritas en la Farmacopea brasileña (5ª edición), gozando en este país de gran interés comercial. Sobre *P. edulis* se encuentran publicados numerosos trabajos científicos de actividad y seguridad de uso. Las cortezas de sus frutos, como subproducto de la industria de zumos, se utilizan como hipoglucemiantes, efecto que se ha demostrado en ratas y en pacientes con diabetes tipo 2. Los frutos poseen también efecto anticancerígeno. Sus hojas, tallos y frutos han mostrado entre otras, actividad antiinflamatoria, antimicrobiana y antioxidante. El zumo posee efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico y mejora la peroxidación lipídica en ratas. Algunos autores relacionan el efecto antiinflamatorio con la presencia de C-glucosil-flavonas.

Por su parte, los extractos hidrofílicos de *P. alata* han mostrado ser los responsables de la actividad sedante e hipnótica de la planta.

En Europa se han utilizado preparados de pasiflora para disminuir la sensación de ansiedad y estrés que se originan en los tratamientos de pérdida de peso. Sin embargo, algunos autores han sugerido que el tratamiento repetido puede tener un efecto de tipo ansiogénico observado en ratón. En este sentido, un ensayo realizado con extracto de hojas en *Passiflora alata* en ratón, ha permitido comprobar que la administración repetida de la planta, no tiene efecto sedante acumulativo, además, afecta a su evolución ponderal, disminuye la toma de alimentos, causando alteraciones histopatológicas y bioquímicas que pueden sugerir un daño hepático. Los autores de este trabajo recomiendan realizar ensayos de toxicidad para la planta y que los preparados con la misma, se empleen con

precaución. Aunque esta planta en general se tolera bien, se ha descrito también un efecto genotóxico que es necesario considerar.

También se ha comprobado en ratón la actividad ansiolítica de los extractos hidroalcohólicos de *P. quadrangularis* y la participación del sistema gabaérgico en los efectos ansiolíticos de los extractos hidroetanólicos y metanólicos de *P. actinia*.

Otra especie del género, *Passiflora foetida* L., es también originaria de América del Sur pero se encuentra repartida por muchas áreas tropicales del mundo como en la India. Los estudios etnobotánicos indican que la decocción de hojas y frutos se utilizan para tratar el asma y afecciones biliares, mientras que las hojas y raíces también en decocción se consideran emenagogas y se usan en casos de histerismo. Estudios farmacológicos han permitido demostrar su actividad sedante, ansiolítica y anticonvulsivante además de analgésica y antiinflamatoria, antiúlceras y antioxidante.

Bibliografía

- **Appel K, Rose T, Fiebich B et al.** Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res* 2011, **25**(6): 838-43.
- **Aslanargum P, Cuvas O, Dikmen B et al.** *Passiflora incarnata* Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth* 2012, **26**(1): 39-44.
- **Avula B, Wang YH, Rumalla CS et al.** Simultaneous determination of alkaloids and flavonoids from aerial parts of *Passiflora* species and dietary supplements using UPLC-UV-MS and HPTLC. *Nat Prod Commun* 2012, **7**(9): 1177-80.
- **Boeira JM, Fenner R, Betti AH et al.** Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). *J Ethnopharmacol* 2010, **128**(2): 526-32.
- **Braga A, Stein AC, Dischkaln Stolz E et al.** Repeated administration of an aqueous spray-dried extract of the leaves of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae) inhibits body weight gain without altering mice behavior. *J Ethnopharmacol* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.034>
- **Devaki K, Beulah U, Akila G.** Effect of aqueous extract of *Passiflora edulis* on biochemical and hematological parameters of Wistar albino rats. *Toxicol Int* 2012, **19**(1): 63-7.
- **EMA.** Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. EMEA/HMPC/230962/2006.
- **ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition. Thieme 2003.
- **Fiebich BL, Knörle R, Appel K et al.** Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and passion flower (*Passiflora incarnata*): *In vitro* and *in vivo* evidence of synergy between *Hypericum* and *Passiflora* in antidepressant pharmacological models. *Fitoterapia* 2011, **82**(3): 474-80.
- **Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V.** Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Med* 2008, **74**(15): 1769-73.
- **Gupta RK, Kumar D, Chaudhary AK et al.** Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin-induced diabetes in mice. *J Ethnopharmacol* 2012, **139**(3): 801-6.
- **Holbik M, Krasteva S, Mayer N et al.** Apparently no sedative benzoflavone moiety in passiflorae herba. *Planta Med* 2010, **76**(7): 662-4.
- **Li H, Zhou P, Yang Q et al.** Comparative studies on anxiolytic activities and flavonoid compositions of *Passiflora edulis* 'edulis' and *Passiflora edulis* 'flavicarpa'. *J Ethnopharmacol* 2011, **133**(3): 1085-90.
- **Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG.** Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (1): CD004518.
- **Montanher AB, Zucolotto SM, Schenkel EP, Fröde TS.** Evidence of anti-inflammatory effects of *Passiflora edulis* in an inflammation model. *J Ethnopharmacol* 2007, **109**(2): 281-8.
- **Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F et al.** Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2008, **106**(6): 1728-32.
- **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.
- **de Queiroz Mdo S, Janebro DI, da Cunha MA et al.** Effect of the yellow passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Deg.) in insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutr J* 2012, **11**: 89. doi: 10.1186/1475-2891-11-89.
- **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.
- **Sarris J, Panossian A, Schweitzer I et al.** Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011, **21**(12): 841-60.
- **Sasikala V, Saravanan S, Parimelazhagan T.** Analgesic and anti-inflammatory activities of *Passiflora foetida* L. *Pac J Trop Med* 2011, **4**(8): 600-3.
- **Sathish R, Sahu A, Natarajan K.** Antulcer and antioxidant activity of ethanolic extract of *Passiflora foetida* L. *Indian J Pharmacol* 2011, **43**(3): 336-9.
- **Singh B, Singh D, Goel RK.** Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression. *J Ethnopharmacol* 2012, **139**(1): 273-9.
- **de Souza Mda S, Barbalho SM, Damasceno DC et al.** Effects of *Passiflora edulis* (yellow passion) on serum lipids and oxidative stress status of Wistar rats. *J Med Food* 2012, **15**(1): 78-82.
- **Zhai K, Hu L, Chen J et al.** Chrysin induces hyperalgesia via the GABAA receptor in mice. *Planta Med* 2008, **74**(10): 1229-34.