

Utilización de plantas medicinales como alternativa a las benzodiazepinas: revisión bibliográfica

Use of medicinal plants as an alternative for benzodiazepines: literature review

Paola Buedo*, Carina Giagante**

*Médica. Residente de Psiquiatría y Psicología Médica.

Clínica Privada Bahiense.

paolabuedo@gmail.com

**Médica. Especialista en Psiquiatría y Psicología Médica.

Clínica Privada Bahiense.

cariloreg@yahoo.com.ar

Fecha recibido: 14/09/15

Fecha aceptado: 10/10/15

RESUMEN

El uso de las benzodiazepinas (BZD) ha ido incrementándose en los últimos años. Son los fármacos más utilizados en el ámbito médico para el tratamiento de los trastornos del ritmo sueño-vigilia y en los trastornos de ansiedad. Poseen serios efectos adversos en tanto alteran la arquitectura del sueño, provocan tolerancia y dependencia, incoordinación motora y debilidad muscular, y a mediano y largo plazo altera funciones cognitivas tales como la memoria y la atención. Se analizan las posibles alternativas a éstas medicaciones que pueden dar una respuesta similar o mejorada sin los efectos adversos mencionados.

Entre ellas encontramos a las medicinas naturales o fitoterapia. Se plantea como objetivo realizar una revisión bibliográfica que permita determinar los actuales usos de plantas medicinales en los cuadros de insomnio y en los trastornos de ansiedad. Se encontró que ciertas plantas medicinales son una alternativa terapéutica segura y eficaz para suplantar a las BZD en los trastornos del sueño y la ansiedad, cuando su uso es responsable y respaldado con evidencia científica.

PALABRAS CLAVE: Benzodiazepinas, Ansiedad, Trastornos del Inicio y del Mantenimiento del Sueño, Fitoterapia.

ABSTRACT

The use of benzodiazepines (BZD) has been increasing in recent years. They are commonly used in the medical field for the treatment of disorders of sleep-wake rhythm and anxiety disorders. BZD present serious adverse effects like alter sleep architecture, cause tolerance and dependence, motor incoordination and muscle weakness, medium and long term alter cognitive functions such as memory and attention. We analyze possible alternatives to these medications that can give a similar response or improved it without the side effects listed. Among them we found the natural or herbal medicines. We perform a literature review to determine current uses of medicinal plants in the tables of insomnia and anxiety disorders. It was found that certain herbs are a safe and effective therapeutic alternative way to supplant the BZD in sleep disorders and anxiety, when its use is responsible and backed with scientific evidence.

KEYWORDS: Benzodiazepines, Anxiety, Sleep Initiation and Maintenance Disorders, Phytotherapy.

INTRODUCCIÓN

El uso de las benzodiazepinas (BZD) ha ido incrementándose en los últimos años (1,2,3,4). Son los fármacos más utilizados en el ámbito médico para el tratamiento de los trastornos del ritmo sueño-vigilia y en los trastornos de ansiedad (5,6,7). Se utilizan también sin prescripción médica en situaciones de “nerviosismo”, “preocupaciones”, “angustia” (8) en todas las etapas de la vida, comenzando su uso documentado a los 10 años (9). Poseen serios efectos adversos en tanto alteran la arquitectura del sueño, provocan tolerancia y dependencia, incoordinación motora y debilidad muscular, y a mediano y largo plazo altera funciones cognitivas tales como la memoria y la atención (10,11).

Las BZD son fármacos clasificados como ansiolíticos, que actúan sobre el receptor GABA-A a varios niveles del sistema nervioso central (5,6,7,12), produciendo una depresión neuronal que les confiere propiedades ansiolíticas, relajantes musculares, sedantes, anticonvulsivos y amnesiantes. Son muy efectivas en estos tópicos, y tienen indicación de uso máximo continuado de 6 meses, pero entre un 1 a 3% de la población mundial usuaria de estos fármacos los recibe por largos períodos de tiempo (13).

Los principales problemas del uso prolongado se asocian a deterioro cognitivo, aumento del riesgo de caídas (14) y riesgo de abuso y dependencia (6,7,10,11). Un reciente meta-análisis demostró consistentemente que el uso de BZD a largo plazo se asocia con un mayor riesgo de demencias (15).

El uso de BZD por tiempo prolongado se debe considerar un problema de salud pública importante (4) dada su utilización generalizada y la enorme carga familiar, social y en salud que implica la demencia.

Es necesario analizar las posibles alternativas a éstas medicaciones que pueden dar una respuesta similar o mejorada sin los efectos adversos mencionados. Entre ellas encontramos a las medicinas naturales o fitoterapia (I) que más allá de su acervo cultural en algunos contextos deben también analizarse y conocer sus alcances, indicaciones y efectos concretos que poseen.

El uso de plantas medicinales es una práctica común alrededor del mundo; de acuerdo con estadísticas de la Organización Mundial de Salud (OMS), 80% de la población de los países en desarrollo recurre a distintos tipos de ellas para satisfacer o complementar sus necesidades médicas, porcentaje que aumenta cada año (OMS, 2013).

La OMS ha publicado una obra que recopila el uso responsable de plantas medicinales. (16,17,18,19,20), promoviendo el estudio de las plantas como fuente de terapéuticas, dentro del programa Salud para todos en el año 2000.

Durante la conferencia de Alma-Ata (21) y la Declaración de Beijing, adoptada en el Congreso de la OMS sobre Medicina Tradicional (22), se acordó impulsar la documentación y evaluación científica de las plantas, sobre la base de que se difundirían prácticas seguras y eficaces (23).

La importancia de estas publicaciones radica en el hecho de que en la población se encuentra arraigada la idea de que todo aquello que es natural es bueno independientemente de cuanto se consuma o de qué manera. Las plantas medicinales, al poseer principios activos (II), deben usarse conociendo la dosis adecuada, la vía de administración, sus efectos adversos y las contraindicaciones, y luego, usarse en caso que sea necesario. Según varios estudios, las personas tienen un conocimiento inespecífico sobre el uso de las plantas medicinales, al igual que los profesionales de la salud, y su circulación comercial se realiza en función de los oferta del mercado (24,25).

Es importante conocer las posibilidades y limitaciones de las plantas medicinales para utilizarlas de manera supletoria o complementaria a las demás medicinas, coadyuvando a mejorar los síntomas y disminuir los efectos adversos que producen las BZD en personas con trastornos del sueño y de ansiedad.

OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica que permita determinar los actuales usos de plantas medicinales en los cuadros de insomnio y en los trastornos de ansiedad.

MÉTODO

Para obtener la información se efectuó una búsqueda en las bases de datos PubMed y LILACS, utilizando los siguientes criterios de selección:

- Artículos que describan los usos de las plantas medicinales que se usan en los cuadros de insomnio y trastornos de ansiedad.
 - Artículos gratuitos y disponibles.
 - Artículos que describen estudios primarios con población considerable y metodología de investigación confiable y válida (III).
 - Artículos escritos por médicos especialistas (IV) en el tema, y que contengan múltiples referencias bibliográficas.
 - Artículos publicados entre los años 2000 y 2015.
- Se seleccionaron 70 artículos en total.

RESULTADOS

Se encontró que las plantas medicinales que se utilizan en los cuadros de insomnio y los trastornos de ansiedad aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) son:

Cedrón (*Aloysia Citriodora* Kunth), Manzanilla (*Matricaria chamomilla* L.), Melisa (*Melissa officinalis* L.), Menta peperina (*Mentha X piperita* L.), Pasionaria/Granadilla (*Pasiflora ligularis* Juss), Tilo (*Tilia platyphyllos*) y Valeriana (*Valeriana officinalis* L.).

Evidencia disponible sobre su efectividad

La Pasionaria ha demostrado ser igualmente efectiva en el tratamiento de la ansiedad que las modalidades terapéuticas alopáticas y no se asoció a ningún efecto adverso.

Numerosas investigaciones y una revisión Cochrane aprueban tal afirmación (27,28,29,30,31,32,33,34,35). La Valeriana demostró similitud a las BZD en control de ansiedad (36,37,38). Además, es bien tolerada y segura, con efectos secundarios poco frecuentes (39,40,41). Respecto al uso en insomnio, se ha probado un efecto de mejora de la calidad del sueño (38,41,42,43,44).

Las propiedades ansiolíticas de la Melisa se explican in vitro mediante la inhibición potente del GABA-T, una enzima diana en la terapia de la ansiedad, epilepsia y otros trastornos neurológicos y una alta afinidad por el receptor GABA-A (45,46,47). Además, se han encontrado propiedades neuroprotectoras, especialmente mejorando los procesos mnésicos (48,49,50).

La actividad como tranquilizante menor de la Manzanilla fue calificada como excelente o buena en el 68% de los pacientes, además de probada su actividad GABAérgica (51,52).

La ansiedad de tipo somática, específicamente aquella que afecta al sistema gastrointestinal, se ve disminuida con el uso de Menta. Varios estudios mostraron su efectividad en el síndrome de intestino irritable (53,54).

El Tilo mostró propiedades sedantes y ansiolíticas, sin toxicidad en la dosis más abajo descrita; por lo tanto esta planta es segura cuando se usa como tranquilizante (55,56).

El Cedrón se utiliza ampliamente como sedante suave, con antecedentes de uso masivo en Argentina, Brasil y Uruguay como ansiolítico y contra el insomnio, propiedades que se le atribuyen luego de varias investigaciones (50,57,58,59).

Respecto a los usos combinados, un trabajo investigó los efectos de un extracto combinado de Pasionaria y Valeriana en ratas versus diazepam. Se encontró que la combinación propuesta presenta similares efectos ansiolíticos y sedantes (60). Un estudio similar, con dicha combinación versus diazepam en ratones, pero que evaluó los efectos en la memoria, la habituación y la evitación inhibitoria demostró que el diazepam deteriora la habituación y rendimiento en la evitación inhibitoria mientras que el compuesto fitoterapéutico no altera el comportamiento del ratón.

Luego de 15 días de tratamiento repetido con el compuesto tampoco afectó la habituación ni se encontró ningún efecto locomotor. El compuesto Valeriana y Pasionaria no indujo amnesia, contrariamente al diazepam (61). Otro estudio que evaluó la misma combinación, encontró que Valeriana y Pasionaria es una alternativa segura y eficaz a corto plazo al uso de zolpidem para el insomnio primario (62).

Valeriana y Melisa también se estudiaron de manera combinada, dando como resultado una disminución de síntomas ansiosos a punto de partida de mejorar el afrontamiento a los procesos estresantes (63).

Uso adecuado

- Cedrón (*Aloysia Citriodora* Kunth). Se utilizan las hojas y tallos en infusión (véase nota V) en una proporción de 10gr de hojas en 1 litro de agua. La dosis máxima diaria es de 750ml, distribuidas en 3 tomas (64,65).

- Manzanilla (*Matricaria chamomilla* L.). Se utilizan las flores en infusión en una proporción de 40gr de flores en 500ml de agua, dejando reposar 25 minutos. La dosis máxima diaria es de 750ml, distribuidas en 3 tomas, alejadas de las comidas (64,66).

- Melisa (*Melissa officinalis* L.). Se utilizan las hojas y tallos en infusión en una proporción de 15gr de hojas en 1 litro de agua. La dosis máxima diaria es de 750ml, distribuidas en 3 tomas (67).

- Menta peperina (*Mentha X piperita* L.). Se utilizan las hojas y tallos en infusión en una proporción de 15gr de hojas y tallos en 500 ml de agua, dejando reposar 15 minutos. La dosis máxima diaria es de 750ml, distribuidas en 3 tomas (64,68).

- Pasionaria/Granadilla (*Pasiflora ligularis* Juss). Se utilizan las partes aéreas secas en decocción (véase nota VI) en una proporción de 20gr de partes aéreas secas en un 1 litro de agua, dejando reposar 10 minutos. La dosis máxima diaria es de 750ml, distribuidas en 3 tomas (64,65).

- Tilo (*Tilia platyphyllos*). Se utilizan las flores en infusión en una proporción de 20-40gr en 1 litro de agua, dejando reposar 10 minutos. La dosis máxima diaria es de 1000ml, distribuidas en 4 tomas (64,69).

- Valeriana (*Valeriana officinalis* L.). Se utiliza la raíz en decocción en una proporción de 10gr de raíz en medio litro de agua, dejando reposar por 15 minutos. La dosis máxima diaria es de medio litro, distribuidas en 2 tomas (67).

CONCLUSIÓN

Hallar una alternativa al uso de las BZD es necesario cuando aparecen trastornos de ansiedad y/o trastornos del sueño en la consulta. En general, estos trastornos intentan comunicar alguna cuestión psíquica no resuelta respecto a problemas cotidianos, las exigencias sociales y económicas, las dificultades existenciales, problemas familiares. Las BZD lleva a sus usuarios a esconder tales síntomas imposibilitando su resolución.

El uso inapropiado de los fármacos y la dependencia a ellos conforman un problema global de salud que va en aumento. La dependencia a BZD es una condición que comienza y se sostiene siempre en un contexto clínico, dado que se prescriben por cualquier especialidad médica (3), y luego se continúa su uso sin acompañamiento médico. La población que comprende a los adultos mayores es la que se ve afectada de manera más severa (8,70), no solo por el riesgo de demencia, sino por el riesgo, entre otros, de fractura de cadera que implica su uso crónico (14).

Las plantas medicinales son una alternativa terapéutica segura y eficaz para suplantar a las BZD en los trastornos del sueño y la ansiedad, pero deben utilizarse de manera adecuada, responsable y respaldada con evidencia científica.

NOTAS FINALES

I La Fitoterapia es la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, para atenuar o para curar un estado patológico. Una planta medicinal es definida como cualquier especie vegetal que contiene sustancias que pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos o cuyos principios activos pueden servir de precursores para la síntesis de nuevos fármacos.

II Los principios activos son las sustancias responsables de la acción farmacológica.

III Confiabilidad: El grado en que la aplicación de una investigación o prueba repetida al mismo sujeto u objeto produce iguales resultados. Validez: El grado en que una investigación o prueba mide lo que pretende medir.

IV Médico especialista es aquel que, mediante un programa de formación postgrado, adquiere un conjunto de conocimientos médicos especializados relativos a un área específica del organismo humano, técnicas quirúrgicas u otras ramas de la medicina. En este caso, se buscaban gastroenterólogos, especialistas en inmunología, endoscopistas, bioquímicos, patólogos.

V Infusión: extrae los principios activos mediante agua hirviendo o muy caliente, y se deja reposar, tapado, 10 a 15 minutos.

VI Decocción: extrae los principios activos mediante ebullición, de 15 a 20 minutos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Leiderman E, Mugnolo J, Bruscoli N, Massi J. Consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires. *VERTEX Rev. Arg. de Psiquiat.* 2006;XVII: 85-91.
- 2) Fresán, Ana; Minaya, Omar; Cortés-López, Jorge Luis; Ugalde, Oscar. Características demográficas y clínicas asociadas a la dependencia a benzodiazepinas en pacientes psiquiátricos. *Salud Ment (Mexico City)*. 2011;34(2):103-109.
- 3) Yates K., Tamara; Catril M., Paola. Tendencias en la utilización de benzodiazepinas en farmacia privada. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* 2009;47(1):9-15.
- 4) Speranza Noelia, Domínguez Viviana, Pagano Emiliano, Artagaveytia Pía, Olmos Ismael, Toledo Mauricio et al. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Rev. Méd. Urug.* 2015;31(2):112-119.
- 5) Fernández García, Ariana; González Viña, Abraham; Peña Machado, María de los Ángeles. Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Rev. cuba. med. gen. Integr.* 2013;19(1).
- 6) Gomez Retrepo C, Hernandez Bayona G, Rojas Urrego A, Santacruz Oleas H, Uribe Restrepo M. *Psiquiatría clínica*. Editorial Médica Panamericana, Bogotá, 2008.
- 7) Kaplan & Sadock. *Sinopsis de psiquiatría. Ciencias de la conducta/Psiquiatría clínica*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009.
- 8) Alvarenga Jussara Mendonça, Giacomini Karla Cristina, Loyola Filho Antônio Ignácio de, Uchoa Elizabeth, Firmo Josélia Oliveira Araújo. Chronic use of benzodiazepines among older adults. *Rev. Saúde Pública.* 2014;48(6):866-872.
- 9) Opaleye, Emerita S.; Ferri, Cleusa P.; Locatelli, Danilo P.; Amato, Tatiana C.; Noto, Ana R. Nonprescribed use of tranquilizers and use of other drugs among Brazilian students. *Rev. bras. Psiquiatr.* 2014;36(1):23-23.
- 10) López Vantour, Ana; Aroche Arzuaga, Alina; Bestard Romero, Jamet; Ocaña Fontela, Nelaines. Uso y abuso de las benzodiazepinas/Use and misuse of benzodiazepines. *Medisan.* 2010;14(4).
- 11) Danza Galdo, Álvaro; Cristiani Hally, Federico; Tamosiunas Gorski, Gustavo. Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. *Arch. med. Interna.* 2009;31(4):103-107.
- 12) Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists.* 2013;28(1):7-20.
- 13) Woods JE, Katz JL, Winger G. Abuse and therapeutic use of benzodiazepines and benzodiazepine-like drugs. In *Psychopharmacology: the fourth generation of Progress* edited by Floyd E Bloom and David J Kupfer. Raven Press Ltd, New York; 1995
- 14) Danza, Álvaro; Rodríguez Branco, Marcos; López Pampín, Maynés; Agorio, Diego; Caleri, Alfonso; Patiño, Inés; Casal, Mariela; Díaz, Lilián. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. *Rev. méd. Urug.* 2015;31(2): 120-127.
- 15) GuoChao Zhong¹, Yi Wang, Yong Zhang, Yong Zhao. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2015; DOI: 10.1371/journal.pone.0127836.
- 16) WHO monographs on selected medicinal plants, volume 3. Organización Mundial de la Salud, 2007.
- 17) WHO monographs on selected medicinal plants, volume 4. Organización Mundial de la Salud.
- 18) WHO monographs on selected medicinal plants, volume 1. Organización Mundial de la Salud.
- 19) WHO monographs on selected medicinal plants, volume 2. Organización Mundial de la Salud.
- 20) WHO monographs on selected medicinal plants, volume 5. Organización Mundial de la Salud.
- 21) OMS. *Alma-Ata 1978 Atención Primaria en Salud*. Ginebra, Suiza: OMS; 1978.
- 22) Declaración de Beijing. En: Congreso de la OMS sobre Medicina Tradicional. Beijing, China; 2008.
- 23) Oliveira M, Velázquez D, Bermúdez A. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia: Revista de ciencia y tecnología de América.* 2005;30(8):453-459.
- 24) Pochettino M, Arenas P, Sánchez D, Correa R. Conocimiento botánico tradicional, circulación comercial y consumo de plantas medicinales en un área urbana de Argentina. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.* 2008;7(3): 141-148.
- 25) Alicia Consolini, María Ragone, Ana Tambussi, Andrea Paura. Estudio Observacional del Consumo de Plantas Medicinales en La Provincia de Buenos Aires, Argentina, en el Periodo Diciembre de 2004- Noviembre de 2005. *Lat. Am. J. Pharm.* 2007;26(6): 924-36.
- 26) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Medicamentos fitoterápicos proyecto*. INAME/ANMAT 2009.
- 27) Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia.* 2001;72(8):922-926.
- 28) Betancourt Álvarez O, Cintra Rodríguez J, Rodríguez Morgado A, Cintra Rodríguez K. Utilidad de la fitoterapia en el insomnio. *Mediciego.* 2012;18.
- 29) Marta Zoe Lemus Rodríguez y Amaury Chong Quesada. Desarrollo tecnológico de un producto natural de acción sedante: comprimidos de *Pasiflora*. *Revista CENIC Ciencias Químicas.* 2009;40(2):101-103.
- 30) Kamaldeep Dhawan, Suresh Kumar, Anupam Sharma. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *Journal of Ethnopharmacology.* 2001;78(2-3):165-170.

- 31) Kamaldeep Dhawan, Suresh Kumar, Anupam Sharma. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia*. 2001;72(8):922-926.
- 32) Movafegh, Ali; Alizadeh, Reza; Hajimohamadi, Fatimah; Esfehiani, Fatimah; Nejatfar, Mohamad. Preoperative Oral *Passiflora Incarnata* Reduces Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(6):1728-1732.
- 33) Brown E', Hurd NS, McCall S, Ceremuga TE. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA Journal*. 2007;75(5):333-337.
- 34) Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Medica*. 2008;74(15):1769-1773.
- 35) Lincoln Sakiara Miyasaka¹, Álvaro N Atallah, Bernardo Soares. *Passiflora* for anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004518.
- 36) Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine*. 2010;17(8-9):674-8.
- 37) K. Murphya, Z.J. Kubinb, J.N. Shepherdb, R.H. Ettinger. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine*. 2010;17(8-9):674-678.
- 38) Carmen T. Celis, Javier Rincón, Mario F. Guerrero. Actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central del extracto etanólico y de la fracción alcaloidal de *Valeriana pavonii*. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* 2007;36(1):11-22.
- 39) Nunes A, Sousa M. Use of valerian in anxiety and sleep disorders: what is the best evidence? *Acta Med Port.* 2011;24(4):961-6.
- 40) Xu J, Yang B, Guo Y, Jin D, Guo P, Liu C, Hou W, Zhang T, Gui L, Sun Z. Neuroprotective bakkenolides from the roots of *Valeriana jatamansi*. *Fitoterapia*. 2011;82(6):849-853.
- 41) Sebastián Fernández, Cristina Wasowski, Alejandro C Paladini, Mariel Marder. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004;77(2):399-404.
- 42) Sahu S, Ray K, Yogendra Kumar MS, Gupta S, Kausar H, Kumar S, Mishra K, Panjwani U. *Valeriana wallichii* root extract improves sleep quality and modulates brain monoamine level in rats. *Phytomedicine*. 2012;19(10):924-9.
- 43) Medina Ortiz O, Sánchez-Mora N, Fraguas Herraes D, Arango López C. *Valeriana* en el tratamiento a largo plazo del insomnio. *Rev. Colomb. Psiquiat.* 2008;37(4):614-626.
- 44) Herrera-Arellano A, Luna-Villegas G, Cuevas-Uriostegui ML, Alvarez L, Vargas-Pineda G, Zamilpa-Alvarez A, Tortoriello J. Polysomnographic evaluation of the hypnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia. *Planta Medica*. 2001;67(8):695-699.
- 45) Rosalie Awad, Asim Muhammad, Tony Durst, Vance L. Trudeau¹ and John T. Arnason. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytotherapy Research*. 2009;23(8):1075-1081.
- 46) Francesco Savino, Francesco Cresi, Emanuele Castagno, Leandra Silvestro and Roberto Oggero. A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial of a Standardized Extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil®) in the Treatment of Breastfed Colicky Infants. *Phytother. Res.* 2005;19:335-340.
- 47) Víctor López, Sara Martín, María Pilar Gómez-Serranillos, María Emilia Carretero, Anna K. Jäger, María Isabel Calvo. Neuroprotective and Neurological Properties of *Melissa officinalis*. *Neurochemical Research*. 2009;34(11):1955-1961.
- 48) Moradkhani H., Sargsyan E., Bibak H., Naseri B., Sadat-Hosseini M., Fayazi-Barjin A, Meftahizade H. *Melissa officinalis* L., a valuable medicine plant: A review. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010;4(25):2753-2759.
- 49) DO Kennedy, G Wake, S Savelev, NTJ Tildesley, EK Perry, KA Wesnes, and AB Scholey. Modulation of Mood and Cognitive Performance Following Acute Administration of Single Doses of *Melissa Officinalis* (Lemon Balm) with Human CNS Nicotinic and Muscarinic Receptor-Binding Properties. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1871-1881.
- 50) Dellacassa E, Bandoni A. Hierbaluisa. *Aloysia citriodora palau*. *Revista de fitoterapia* 2003;3(1):19-25.
- 51) Jay D. Amsterdam, Yimei Li, Irene Soeller, Kenneth Rockwell, Jun James Mao and Justine Shults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *matricaria recutita* (chamomile) extract therapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(4):378-382.
- 52) Avallone R, Zanolini P, Corsi L, Cannazza G, Baraldi M. Benzodiazepine-like compounds and GABA in flower heads of *Matricaria chamomilla*. *Phytother. Res.* 10. S177-S179.
- 53) Diane L. McKay and Jeffrey B. Blumberg. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytotherapy Research*. 2006;20(8):619-633.
- 54) Cruz, A. B.; Kim TaeHo; Park SangBum. Effects of lavender (*lavandula angustifolia* Mill.) and peppermint (*Mentha cordifolia* Opiz.) odors on anxiety and sport skill performance. *The Asian International Journal of Life Sciences*. 2010;20(2):323-329.

- 55) G. Pérez-Ortega, P. Guevara-Fefer, M. Chávez, J. Herrer, A. Martínez, A.L. Martínez, M.E. González-Trujano. Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences used traditionally by communities of State of Michoacan, Mexico. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008;116(3): 461-468.
- 56) Coleta M, Campos MG, Cotrim MD, Proença da Cunha A. Comparative evaluation of *Melissa officinalis* L., *Tilia europaea* L., *Passiflora edulis* Sims. and *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(Suppl1):S20-1.
- 57) Susana GATTUSO, Catalina M. van BAREN, Alejandra GIL, Arnaldo BANDONI2; Graciela FERRARO y Martha GATTUSO. Morpho-histological and quantitative parameters in the characterization of lemon verbena (*Aloysia citriodora palau*) from Argentina. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 7(4):190-198.
- 58) María I. RAGONE, Mariana SELLA, Agustín PASTORE & Alicia E. CONSOLINI. Sedative and Cardiovascular Effects of *Aloysia citriodora* Palau, on Mice and Rats. *Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense)* Lat. Am. J. Pharm. 2010;29(1):79-86.
- 59) Ricciardi G, Torres AM, Bubenik AL, Ricciardi A, Lorenzo D, Dellacassa E. Environmental effect on essential oil composition of *Aloysia citriodora* from Corrientes (Argentina). *Natural Product Communications*. 2011;6(11):1711-1714.
- 60) Otobone F, Martins J, Trombelli M, Andreatini R, Audi E. Anxiolytic and sedative effects of a combined extract of *Passiflora alata* Dryander and *Valeriana officinalis* L. in rats. *Acta sci., Health sci*. 2005;27(2).
- 61) Slomp Junior H, Seniski G, Cunha C, Audi E, Andreatini R. The combination of *Passiflora alata* and *Valeriana officinalis* on memory tasks in mice: comparison with diazepam. *Braz. arch. biol. technol*. 2010;53(6):1343-1350.
- 62) Maroo N, Hazra A, Das T. Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(1):34-9.
- 63) David O. Kennedy, Wendy Little, Crystal F Haskell and Andrew B. Scholey. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytotherapy Research*. 2006;20(2):96-102.
- 64) Fonnegra R, Jimenez S. Plantas medicinales aprobadas en Colombia. Editorial Universidad de Antioquia, Medellín, 2007.
- 65) Sara Emilia Giraldo Quintero, María Consuelo Bernal Lizarazú, Adriana Morales Robayo, Alesdy Zuled Pardo Lobo, Leopoldo Gamba Molano. Descripción del uso tradicional de plantas medicinales en mercados populares de Bogotá, D.C. *NOVA*. 2015;13(23):73-80.
- 66) Villar López M, Villavicencio Vargas O. Manual de fitoterapia. Organización mundial de la salud. ESSalud, Lima, 2001.
- 67) Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Rev Med Chile*. 2010;138:1288-1293.
- 68) Muñoz O, Montes M, Wilkomirsky T. Plantas medicinales de uso en Chile. Química y farmacología. Editorial Universitaria, Santiago de Chile, 2004.
- 69) Minaya Omar, Ugalde Oscar, Fresán Ana. Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiazepinas en adultos mayores. *Salud Ment*. 2009;32(5):405-411.