

El Residente

REVISIÓN – ENSAYO

Medicina tradicional: estudios preclínicos de plantas con propiedades ansiolíticas

*María Isabel Sollozo-Dupont, * Erika Estrada Camarena, ** Carolina López-Rubalcava **

RESUMEN. En el presente trabajo se describe un panorama general sobre la ansiedad patológica, el impacto que tiene en la sociedad moderna y la tendencia actual por la búsqueda de alternativas terapéuticas basadas en productos naturales que tengan un mínimo de efectos colaterales. Además, se hace una revisión de ensayos preclínicos que se han realizado para estudiar la actividad y mecanismo de acción de plantas con propiedades ansiolíticas más comunes. Finalmente, se describe cómo se estudia este padecimiento utilizando modelos animales y se reflexiona sobre la importancia de usar en la terapéutica, compuestos bien estandarizados, cuya seguridad y eficacia se han mostrado experimentalmente.

Palabras clave: Ansiedad, plantas con propiedades ansiolíticas, estudios preclínicos.

ABSTRACT. This paper gives an overview on the impact in modern society of anxiety disorders and the search for alternative natural therapies with minimal side effects. A review of preclinical trials performed to analyze the anxiolytic-like activity and the mechanism of action of different plant extracts is presented. We also give a general description of the animal models used to study the mechanisms of action of anti-anxiety drugs. Finally, we present a reflection on the importance of using natural compounds for therapy that are well standardized and whose safety and efficacy have been demonstrated experimentally.

Key words: Anxiety, plants with anxiolytic properties, preclinical trials.

Introducción

Los trastornos de ansiedad son actualmente los desórdenes psiquiátricos de mayor prevalencia a nivel mundial¹ y de acuerdo con la *Food and*

Drug Administration (FDA), las benzodiacepinas (agonistas indirectos del receptor GABA_A) son los fármacos de elección para el tratamiento de la ansiedad. Sin embargo, su consumo crónico produce tolerancia, dependencia y la interrupción brusca del tratamiento induce un síndrome de abstinencia.² Es por esto que se ha incrementado la búsqueda y el desarrollo de fármacos con propiedades ansiolíticas con menor potencial para inducir reacciones adversas.

Recientemente, en una encuesta llevada a cabo en la Ciudad de México, se reportó el aumento en el uso de medicina alternativa entre personas con trastornos psiquiátricos como la ansiedad.³ En este caso, se observó que ante un malestar emocional, el 52.5% del total de la muestra realizó alguna práctica de autocuidado y el 28.2% recurrió a sistemas alternativos.³ Dentro de las terapias alternativas, destacan la herbolaria o medicina tradicional. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la me-

* Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN).

** Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Dirección de Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Dirección para correspondencia:

Dra. Carolina López Rubalcava

Departamento de Farmacobiología del CINVESTAV-IPN.

Calzada de los Tenorios No. 235, Col. Granjas Coapa

14330 México D.F., Tel. 5483-2872, Fax 5483-2863

E-mail: clopezr@cinvestav.mx

Recibido: 1 de Julio del 2011

Aceptado con modificaciones: 1 de Agosto del 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medicgraphic.com/elresidente>

Cuadro I. Plantas medicinales que han mostrado efectos ansiolíticos en modelos animales.						
Nombre científico	Nombre común	Lugar de origen	Especie	Modelo animal	Sistemas involucrados en su mecanismo de acción	Referencias
<i>Humulus lupulus</i>	Lúpulo o Hops	Europa, Asia Occidental y Norteamérica	Rata y ratón	Laberinto de brazos elevados	GABAérgico	45, 35
<i>Galphimia glauca</i>	Calderona amarilla	México	Rata y ratón	Laberinto de brazos elevados, prueba de luz/oscuridad	Dopaminérgico.	46, 47
<i>Centella asiatica</i>	Gotu kola, Antanan, Pegaga, y Brahmi	Asia	Rata	Laberinto de brazos elevados, campo abierto, interacción y el modelo condicionado de Vogel	GABAérgico y glutamatérgico	35, 48, 49
<i>Scutellaria lateriflora</i>	Blue skullcap, Virginian skullcap	Norteamérica	Rata y ratón	Laberinto de brazos elevados	GABAérgico	20
<i>Annona cherimolia</i>	Chirimoya o Chirimoyo	México	Rata	Prueba de luz/oscuridad enterramiento defensivo	GABAérgico	50
<i>Ziziphus jujuba</i>	Azufaifo	Asia	Ratón Rata	Laberinto de brazos elevados, prueba de luz/oscuridad	Glutamatérgico y monoaminérgico	51, 52, 53
<i>Eschscholtzia californica</i>	Amapola de California, Campanilla, Escholtzia	California y norte de México	Ratón	Laberinto de brazos elevados	GABAérgico, dopaminérgico y monoaminérgico	54
<i>Rollinia mucosa</i>	Biribia anón amazónico	México	Ratón	Prueba de luz/oscuridad	GABAérgico	55

icina tradicional incluye toda medicación hecha a base de hierbas o preparados que contienen ingredientes activos de plantas cuyo uso, a través de los años, ha sido ampliamente reconocido como eficaz.⁴ El tratamiento de la enfermedad por medio de las propiedades curativas de las plantas fundamenta una ciencia conocida como fitomedicina.⁵

Pese a que la medicina tradicional representa una opción importante de respuesta ante las necesidades crecientes de atención a la salud mental, en la actualidad se cuenta con poca evidencia científica que garantice su eficacia y seguridad. Es por ello que el objetivo del presente trabajo es describir, de manera general, los estudios preclínicos que se han realizado con algunas de las plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de la ansiedad.⁵ Es importante señalar que en esta revisión se mencionan las plantas

que más se han estudiado; sin embargo, en los últimos años el estudio del efecto y mecanismo de acción de extractos de plantas con propiedades ansiolíticas se ha incrementado, por lo que la lista es considerablemente mayor (*Cuadro I*).

Ansiedad

La ansiedad, de manera natural, es una emoción que permite al individuo prepararse para responder a cambios del medio ambiente; no obstante, cuando sobrepasa el umbral emocional se vuelve patológica e interfiere de manera negativa con las actividades cotidianas de quienes la padecen.⁶

Los trastornos de ansiedad se caracterizan por generar cambios motores, irritabilidad, actitudes agresivas o de desaprobación, sensación de vulnerabilidad, vigilancia exacerbada y reaccio-

nes emocionales exageradas ante una situación de peligro; todos estos síntomas son persistentes a través del tiempo e independientes de los estímulos externos que los provocan.⁷

En cuanto a las bases neuroquímicas de los trastornos de ansiedad, se propone que los sistemas de neurotransmisión GABAérgico, noradrenérgico y serotoninérgico participan de manera importante en su modulación. Por ejemplo, en pacientes con ansiedad, se ha reportado una disminución en los niveles del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) en líquido cefalorraquídeo.⁸ Por otra parte, se han observado efectos ansiolíticos tras la administración intracerebral de GABA en animales sometidos a situaciones aversivas.⁸ Estos reportes, más el hecho de que las benzodiacepinas (ansiolíticos clásicos) actúen en el receptor GABA_A, ponen de manifiesto el papel importante que juega el sistema GABAérgico en la etiología de la ansiedad.⁹

Con relación al sistema noradrenérgico, se ha reportado que en primates sometidos a situaciones estresantes, la estimulación de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* incrementa las reacciones al miedo, mientras que su destrucción las inhibe.¹⁰ También se han observado, tanto en humanos como en animales, efectos ansiogénicos tras la administración de antagonistas del receptor alfa₂-adrenérgicos, cuyo papel es incrementar la liberación del neurotransmisor noradrenalina.¹¹

En cuanto al papel de la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) en la regulación de la ansiedad, en estudios clínicos se ha corroborado que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs) son eficaces en la terapéutica de estos padecimientos.¹² De la misma manera, los agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT1A, como la buspirona e ipsapirona, reducen la ansiedad en estudios clínicos y básicos.¹³

Modelos animales para el estudio de la ansiedad

Los modelos animales de ansiedad han sido cruciales en la validación de la eficacia farmacológica de plantas utilizadas para el tratamiento de

los trastornos de ansiedad, por lo cual consideramos importante abordarlos en esta revisión.

Partiendo del conocimiento de que algunas funciones cerebrales se encuentran evolutivamente relacionadas entre sí en las diferentes especies de mamíferos, los modelos animales de ansiedad miden respuestas conductuales, ante estímulos estresantes o novedosos, análogas a la expresión humana de esta patología.¹⁴ El desarrollo y validación de los modelos animales se basa principalmente en la sensibilidad que presentan ante fármacos ansiolíticos.¹⁵ Estos modelos se pueden dividir en dos grupos dependiendo del tipo de respuesta evocada: aquellos que se fundamentan en respuestas condicionadas y los modelos basados en respuestas no condicionadas.¹⁶

Los modelos condicionados involucran procedimientos de castigo o conflicto mediante los cuales se entrena al animal para emitir o suprimir una respuesta. Un ejemplo es la prueba de conflicto de Geller-Seifter.¹⁷ En este modelo los animales entran en conflicto al enfrentar la necesidad de obtener un reforzador positivo (comida) y al mismo tiempo obtener un reforzador negativo (castigo).¹⁸ Otros paradigmas condicionados son: la prueba de conflicto Vogel, la prueba de respuesta emocional condicionada y las vocalizaciones ultrasónicas condicionadas.¹⁹ En este tipo de pruebas, la administración de fármacos ansiolíticos incrementa las respuestas de conflicto o condicionadas.¹⁷

En contraste, en las pruebas no condicionadas se estudia el repertorio conductual natural del animal. Por ejemplo, se puede cuantificar la exploración natural que tienen los roedores en ambientes novedosos y aversivos como es el caso del laberinto elevado en cruz y la prueba de luz/obscuridad, en donde los ansiolíticos incrementan selectivamente la exploración de los roedores en condiciones adversas.¹⁸ Como otro ejemplo tenemos la prueba de enterramiento defensivo, que se basa en una respuesta innata de los roedores y la cual consiste en enterrar aquellos estímulos que les son amenazantes.¹⁹ Esta conducta se induce en el laboratorio mediante un aparato que consta de una caja de acrílico con la base cubierta

de aserrín y un electrodo adaptado a una de las paredes de la caja; cuando los animales entran en contacto con el electrodo, reciben un choque eléctrico de baja intensidad e identifican al electrodo como un estímulo aversivo; en respuesta, comenzarán a enterrarlo. El tiempo invertido en enterrar la fuente aversiva es el principal indicador de ansiedad y en este caso, los ansiolíticos disminuyen selectivamente la conducta de enterramiento.¹⁹

Plantas con propiedades ansiolíticas

Si bien es cierto que las plantas con propiedades ansiolíticas han sido empleadas por el hombre desde la antigüedad, hoy en día su uso está ganando aceptación en el campo de la psiquiatría, debido al incremento en el número de ensayos preclínicos que demuestran su eficacia. Algunas de estas plantas son las siguientes:

Passiflora incarnata

Originaria del sur de Norteamérica (Estados Unidos y México), Centroamérica y América del Sur, *Passiflora incarnata* es conocida comúnmente como pasionaria lila o hierba de la pasión. En la medicina tradicional esta planta se recomienda para el tratamiento del insomnio y de la ansiedad.²⁰ En estudios preclínicos se observó que el extracto etanólico de las flores de *P. incarnata* prolonga el tiempo de sueño inducido por pentobarbital y reduce la actividad locomotora espontánea.²⁰ Además, en diferentes modelos de ansiedad se reporta que los monoflavonoides de esta planta inducen efectos ansiolíticos semejantes, e incluso superiores, a los producidos por diazepam.²¹ De manera interesante, ensayos *in vitro* han demostrado que el extracto hidroalcohólico de *P. incarnata* ejerce su acción a través de la activación de los sistemas GABAérgico y opioide.²² En cuanto a las reacciones adversas, se reporta que produce somnolencia en ciertos casos. Aunque no se cuenta con datos clínicos sobre interacciones con fármacos sedantes, no se recomienda su empleo concomitante.²³

Valeriana officinalis

Su nombre proviene de la raíz latina *valere* que significa: «estar bien». Conocida comúnmente como valeriana, valeriana de las boticas o valeriana medicinal, es recomendada en Europa para el tratamiento de la ansiedad y del insomnio.²⁴ En la rata se demostró que *V. officinalis* produce cambios en la actividad electroencefalográfica, definidos por una reducción en las ondas cerebrales del despertar y un aumento en las ondas cerebrales correspondientes a la relajación y sueño, lo que sugiere que la planta induce un efecto hipnótico.²⁴ De la misma manera, hay investigaciones que demuestran los efectos sedantes y ansiolíticos en diferentes modelos animales.²⁴ Se ha propuesto que el mecanismo de acción de *V. officinalis* está mediado por el aumento en la liberación y transporte de GABA y por su actividad sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{5A}²⁵ y en receptores a adenosina (relacionada con la inducción del sueño).²⁶ Pese a que en la mayoría de los estudios clínicos han disminuido los síntomas de ansiedad (incluyendo los síntomas físicos y psicológicos) los resultados no son totalmente concluyentes. Los efectos adversos son escasos; sin embargo, hay un reporte de problemas cardíacos y delirios originados por la suspensión abrupta del tratamiento.²⁷ Esta planta puede interactuar con barbitúricos y benzodiacepinas por lo que no deben ser coadministrados.²⁷

Piper methysticum (kava-kava)

Piper methysticum es un miembro de la familia de la pimienta que proviene de un arbusto que crece en las Islas del Pacífico. Durante años, los habitantes de estas islas (desde Nueva Guinea hasta Tahití) la han usado con propósitos medicinales y como bebida social y ceremonial. Debido a que su consumo produce un estado de relajación mental, esta planta fue incluida en la fitoterapia para el tratamiento de diversos trastornos como la ansiedad y problemas de sueño.²⁸ En modelos animales se observó que los extractos lipídico y etanólico de *kava-kava* presentan mayor actividad ansiolítica que los

extractos acuosos.²⁸ Además, se ha observado que la administración del extracto acuoso produce una disminución del tiempo total de vigilia en ratas.²⁹ Los sistemas serotoninérgico, glutamatérgico, noradrenérgico, dopaminérgico y GABAérgico, así como los receptores a opioides mu y delta y la enzima MAO-B están involucrados en su mecanismo de acción.³⁰ En estudios clínicos controlados, *kava-kava* ha mostrado reducir la ansiedad sin los efectos secundarios que producen las benzodiacepinas, sin embargo, la OMS emitió una alerta sobre su uso debido a que puede producir daño hepático e inhibir al citocromo P450-3A4 (CYP-3A4), enzima que metaboliza un número importante de fármacos.³¹ Además, su ingesta crónica a dosis elevadas, puede generar una condición conocida como «kavismo» la cual consiste en erupciones escamosas de la piel.³² Autoridades sanitarias de algunos países europeos han restringido o prohibido la venta de dicho producto.³²

Melissa officinalis

Proveniente del sur y centro de Europa, *M. officinalis* también conocida como toronjil o limonera, constituye un buen remedio natural para mitigar la ansiedad y el nerviosismo. En ratones, la administración del extracto acuoso de *M. officinalis* tuvo un efecto ansiolítico.³³ Además, su extracto hidroetanólico prolongó el tiempo de sueño inducido con dosis subhipnóticas de pentobarbital y disminuyó el periodo de latencia al mismo.³⁴ Se ha demostrado que *M. officinalis* inhibe la enzima GABA-transaminasa con el consiguiente incremento de dicho neurotransmisor.³⁵ No se han señalado efectos nocivos significativos en su consumo; sin embargo, las personas con glaucoma o hipotiroidismo deben evitar su uso, pues los estudios con animales muestran que puede elevar la presión intraocular y ocasionar efectos antitiroideos.³⁴

Tilia americana L. var. Mexicana

El té de tila, como popularmente se le conoce a esta especie, es una planta endémica de México

utilizada para calmar los nervios, la ansiedad y para aliviar los problemas de insomnio; pese a que pocos estudios farmacológicos confirman su efectividad, esta planta es usada con mucha frecuencia, sobre todo en los estados del centro de la República Mexicana como Hidalgo, Michoacán, Morelos, Puebla, Tlaxcala y Veracruz.³⁶ Es importante destacar que se puede confundir con plantas del género *Ternstroemia*, también conocidas como tila y en las que se reportan efectos ansiolíticos.

En ratones se observó que la administración de los extractos metanólico y hexánico de *Tilia americana* L. var. *Mexicana* aumentaron el efecto sedante-hipnótico inducido por pentobarbital, además de presentar claros efectos ansiolíticos.^{36,37} En este caso, se propone que los sistemas GABAérgico y serotoninérgico están implicados en su mecanismo de acción.³⁶

Debido a su contenido de mucílagos, no se recomienda en caso de obstrucción esofágica, oclusión y obstrucción intestinal, ileo paralítico, estenosis del tracto digestivo y dolor abdominal de origen desconocido; así mismo los mucílagos disminuyen la absorción de principios activos por lo que se recomienda distanciar la ingesta entre *Tilia americana* L. var. *Mexicana* y otros medicamentos.³⁸

Conclusiones

Si bien, hasta hace poco más de 20 años, la práctica de la medicina tradicional se consideraba como una actividad exclusiva de países en vías de desarrollo (principalmente por los costos elevados de los medicamentos de síntesis); estadísticas recientes muestran que en países desarrollados, un gran sector de la población está recurriendo al empleo de plantas para prevenir y aliviar distintos tipos de dolencias.³⁹

En el área de la salud mental, a causa de los efectos colaterales de las benzodiacepinas y a que el creciente y constante estrés de las sociedades modernas está provocando que se pierda la prudencia exigible sobre el uso de tranquilizantes, el aumento en el consumo de plantas con propiedades ansiolíticas, ha sido exponencial.^{40,41}

El principal problema al que nos enfrentamos es que, al venderse como suplementos dietéticos o alimenticios, no se exige su evaluación con la misma rigurosidad científica requerida para los medicamentos de síntesis, por lo que la evaluación de su seguridad y eficacia es prácticamente inexistente.⁴²

Es importante destacar que un gran porcentaje de pacientes, a la par de que ingieren por prescripción médica benzodiacepinas, se auto-recetan compuestos vegetales, muchas veces sin consultar a su médico. El riesgo que conlleva la doble medicación es que las plantas pueden interactuar con estos fármacos depletando o exacerbando sus efectos.⁴¹ Por otro lado, se debe tener cuidado con la nomenclatura de especies o variedades llamadas popularmente por el mismo nombre, ya que aún siendo cercanas desde el punto de vista botánico, pueden variar en la presencia y concentración de los principios activos y en consecuencia en la severidad de los efectos colaterales.⁴⁰

En México es común encontrar curanderos que conocen, utilizan y recomiendan especies

de plantas para curar trastornos emocionales; y en casi todos los lugares de la república existen mercados donde se comercializan sin control o vigilancia médica. Aunque el uso de plantas y de preparados naturales es una práctica común y goza de aceptación creciente a nivel mundial, profundizar en el conocimiento de muchas de las especies vegetales utilizadas en psiquiatría, es sin duda una de las grandes tareas académicas que requieren de mayor atención.⁴³

En general, la comprobación de la seguridad, calidad y eficacia de las plantas medicinales y productos herbales debe ser un tema clave para la salud, tanto en países industrializados, como para los que se encuentran en vías de desarrollo.⁴⁴

Agradecimientos

María Isabel Sollozo Dupont recibe la beca número 222530 del Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACyT). Los autores agradecen a José Juan Cruz Martínez y a María Isabel Beltrán Villalobos el apoyo técnico brindado.

Bibliografía

1. Kaplan ME, DuPont RL. Benzodiazepines and anxiety disorders: a review for the practicing physician. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(6): 941-950.
2. Ballenger J. Comorbidity of panic and depression: implications for clinical management. *International Clinical Psychopharmacology* 1998; 13(4): S13-S17.
3. Berenzon GS, Alanís NS, Saavedra SN. El uso de las terapias alternativas y complementarias en población mexicana con trastornos depresivos y de ansiedad: Resultados de una encuesta en la Ciudad de México *Salud Mental* 2009; 32(2): 107-115.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS): Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. WHO/EDM/TRM 2002.1. Ginebra: Programa de medicina tradicional. OMS, 2002.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS): Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional WHO/EDM/TRM 72000.1. Ginebra OMS 2000.
6. Bouton ME, Mineka S, Barlow DH. A modern's learning theory on the etiology of panic disorder *Psychological Review* 2001; 108(1): 4-32.
7. Kaplan, Sadock's: *Comprehensive Textbook of Psychiatry* Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
8. Rodríguez-Landa JF, Contreras CM. Algunos datos recientes sobre la fisiopatología de los trastornos de ansiedad. *Revista biomed* 1998; 9(3): 181-191.
9. Bitran D, Hilvers RJ, Kellogg CK. Anxiolytic effects of 3a-hydroxy-5a[b]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABAA receptor. *Brain Res* 1991; 561(1): 157-163.
10. Itoi K, Sugimoto N. The brainstem noradrenergic systems in stress, anxiety and depression. *J Neuroendocrinol* 2010; 22(5): 355-361.
11. Kalk NJ, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies. *J Psychopharmacol* 2011; 25(1): 3-1.
12. Goddard AW, Shekhar A, Whiteman AF, McDougle CJ. Serotoninergic mechanisms in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Drug Discov Today* 2008; 13(2): 325-332.
13. Shishkina GT. Neuroadaptive changes in brain during selective serotonin reuptake inhibitors action. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2007; 93(3): 1245-1251.
14. LeDoux JE. Emotion: clues from the brain. *Ann Rev Psychol* 1995; 46(2): 209-235.
15. Rodgers RJ. Animal models of anxiety: where next? *Behav Pharmacol* 1997; 8(6-7): 477-496.
16. Treit D. Animal models for the study of anti-anxiety agents: A review. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9(2): 203-222.
17. Willner P. Behavioural models in psychopharmacology. *Behavioural Models in Psychopharmacology: the Theoretical, Industrial and Clinical Perspectives*. Cambridge University Press, 1991.
18. Walsh RN, Cummins RA. The open-field test: a critical review. *Psychol* 1976; 83(3): 482-504.

19. Vogel JR, Beer B, Clody DE. A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. *Psychopharmacology* 1971; 21(1): 1-7.
20. Bruneton J. *Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales*. Acribia, 2001.
21. Speroni E, Minghetti A. Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta Med* 1988; 54 (6): 488-491.
22. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia* 2001; 72(5): 922-926.
23. EMEA. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/passiflorae_herba/23096206enfin.pdf, 2007.
24. Phillipson JD. Phytochemistry and pharmacognosy. *Phytochemistry* 2007; 68(22-24): 2960-2972.
25. Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerenic extract and valerenic acid are partial agonist of the 5-HT5A receptor *in vitro*. *Mol Brain Res* 2005; 138(2): 191-197.
26. Müller CE, Schumacher B, Brattström A, Abourashed EA, Koe tter U. Interactions of valerenic extracts and a fixed valerenic-hop extract combination with adenosine receptor. *Life Sci* 2002; 71(16): 1939-1949.
27. Garges HP, Varia I, Doraiswamy PM. Cardiac complications and delirium associated with valerenic root withdrawal. *J Am Med Assoc* 1998; 280(18): 1566-1567.
28. Jamieson DD, Duffield PH, Cheng D, Duffield AM. Comparison of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extract of kava (*Piper methysticum*). *Arch Int Pharmacodyn* 1989; 301(3): 66-80.
29. Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y, Tokunaga S, Masuoka T, Ohmori A, Kamei C. Effects of kava-kava extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Psychopharmacology* 2005; 180(5): 564-569.
30. Grunze H, Langosch J, Schirrmacher K, Bingmann D, Von Wegerer J, Walden J. Kava pyrones exert effects on neuronal transmission and transmembrane cation currents similar to established mood stabilizers-a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25(8): 1555-1570.
31. Denham A, McIntyre M, Whitehouse J. Kava-the unfolding story: report on a work-in-progress. *J Altern Complement Med* 2002; 8(3): 237-263.
32. Norton AS, Ruze P. Kava dermatopathy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(1): 89-97.
33. Coleta M, Campos MG, Cotrim MD, Proenca 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: S20-S21.
34. Soulímani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derriue G, Pelt JM. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Medica* 1991; 57(1): 105-109.
35. Awad R, Levac D, Cybulski P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Can Physiol Pharmacol* 2007; 85(9): 933-942.
36. Pérez-Ortega G, Guevara-Fefer P, Chávez M, Herrera J, Martínez A, Martínez AL, González-Trujano ME. Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences used traditionally by communities of State of Michoacan, Mexico. *J Ethnopharmacol* 2008; 116(3): 461-468.
37. Aguirre-Hernández E, Martínez AL, González-Trujano ME, Moreno J, Vibrans H, Soto-Hernández M. Pharmacological evaluation of the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* L. var. *mexicana* in mice. *J Ethnopharmacol* 2007, 109(1): 140-145.
38. Vanaclocha B, Cañigueral S. *Fitoterapia. Vademécum de prescripción*. Masson, 2003.
39. Andronis C, Sharma A, Virvilis V, Deftereos S, Persidis A. Literature mining, ontologies and information visualization for drug repurposing. *Brief Bioinform* 2011: 1-5.
40. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. *J Am Med Assoc* 1998; 280(18): 1569-1575.
41. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines. A guide for Healthcare Professionals*. Pharmaceutical Press, 2007.
42. Chen W, Luo YF, Liu JP. Topical herbal medicine for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Forsch Komplementmed* 2011; 18(3): 134-145.
43. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: Prevalence, cost and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328(4): 246-252.
44. Kumar JK, Bhatnagar SP. Risking alternative and complementary medicine in the name of standardization. *J Alternative Complementary Med* 2006; 12(5): 419-420.
45. Zanolli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol* 2008; 116(3): 383-396.
46. Herrera-Ruiz M, González-Cortazar M, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Alvarez L, Ramírez G, Tortoriello J. Anxiolytic effect of natural galphimines from *Galphimia glauca* and their chemical derivatives. *J Nat Prod* 2006; 69(1): 59-61.
47. Prieto-Gómez B, Tortoriello J, Vázquez-Alvarez A, Reyes-Vázquez C. Galphimine B modulates synaptic transmission on dopaminergic ventral tegmental area neurons. *Planta Med* 2003; 69(1): 38-43.
48. Wijeweera P, Arnason JT, Koszycki D, Merali Z. Evaluation of anxiolytic properties of Gotukola--(*Centella asiatica*) extracts and asiaticoside in rat behavioral models. *Phytomedicine* 2006; 13(9-10): 668-676.
49. Gohil KJ, Patel JA, Gajjar AK. Pharmacological Review on *Centella asiatica*: A Potential Herbal Cure-all. *Indian J Pharm Sci* 2010; 72(5): 546-556.
50. López-Rubalcava C, Piña-Medina B, Estrada-Reyes R, Heinze G, Martínez-Vázquez M. Anxiolytic-like actions of the hexane extract from leaves of *Annona cherimolia* in two anxiety paradigms: Possible involvement of the GABA/benzodiazepine receptor complex. *Life Sciences* 2006; 78(7): 730-737.
51. Peng WH, Hsieh MT, Lee YS, Lin YC, Liao J. Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 72(3): 435-441.
52. Cao Y, Chu Q, Ye J. Determination of hydroxyl radical by capillary electrophoresis and studies on hydroxyl radical scavenging activities of Chinese herbs. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2003; 376(7): 691-395.
53. Zhang ZJ, Qian YH, Hu HT, Yang J, Yang GD. The herbal medicine *Dipsacus asper* wall extract reduces the cognitive deficits and overexpression of beta-amyloid protein induced by aluminum exposure *Life Sciences* 2003; 73(19): 2443-2454.
54. Vincieri FF. An approach to the study of the biological activity of *Eschscholtzia californica* Cham. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20(5): 41-44.
55. Estrada-Reyes R, López-Rubalcava C, Rocha L, Heinze G, González-Esquínca AR, Martínez-Vázquez M. Anxiolytic-like and sedative actions of *Rollinia mucosa*: Possible involvement of the GABA/benzodiazepine receptor complex. *Pharmaceutical Biology* 2010; 48(1): 70-75.