

ACTUALIZACION POR TEMAS

La fitofarmacología como tratamiento alternativo en psiquiatría

Gerardo Heinze*
Martha Ontiveros**

Summary

Phytomedicines for the treatment of different diseases have been used since a long time ago, but the discovery of synthetic drugs, like sulphas, peniciline and others antibiotics, disminshed the popularity of traditional medicine. In this work we explain why the interest on medical plant extracts surged again.

We describe the pharmacodynamic and the pharmacokinetic aspects of three phytomedicines: *Hypericum perforatum* (Saint John's flower) for depression, *Piper-methysticum* (Kava-kava) for anxiety and *Ginkgo biloba*, for dementia.

Key words: Phytomedicines, *Hypericum perforatum*, *piper-methysticum*, *Ginkgo biloba*.

Resumen

La utilización de los fitofármacos para el tratamiento de las diversas enfermedades que han azotado a la humanidad se remonta al comienzo de la civilización. El descubrimiento de fármacos sintéticos como las sulfas, la penicilina y otros antibióticos, hizo declinar la popularidad de la medicina herbolaria en la farmacoterapia. En este artículo se revisan los motivos por los que ha resurgido el interés en los extractos de plantas medicinales.

Se describen los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de tres fitofármacos: el *Hypericum perforatum* (Flor de San Juan), para la depresión, el *Piper-methysticum* (Kava-kava), para la ansiedad y el *Ginkgo biloba* para la demencia.

Palabras clave: Fitofármacos, *Hypericum perforatum*, *Piper-methysticum*, *Ginkgo biloba*.

Introducción

Una definición práctica de la palabra fitofármaco se desprende de las dos raíces que la forman: *fito* proviene

del griego y significa planta, y fármaco es un medicamento. Los fitofármacos son medicamentos cuya sustancia activa contiene el extracto de una determinada planta, a diferencia de un fármaco químico que proviene de una molécula químicamente sintetizada (32).

Un fitofármaco se puede preparar a partir de:

- Las partes vegetales cortadas o pulverizadas.
- Los jugos de la planta.
- Las tinturas, las maceraciones en aceite y los destilados.
- Los extractos de las partes de la planta, obtenidos por diferentes procedimientos, con solventes (32).

Las formas galénicas de presentación de los fitofármacos son iguales a las de los fármacos químicos. Los fitofármacos están disponibles en cápsulas, tabletas, grageas, ampollitas, pastas, ungüentos, geles, polvos, gránulos, gotas, soluciones, jugos e infusiones (16, 17, 32, 41).

La medicina herbolaria forma parte de una terapéutica farmacológica racional, dentro de la medicina científica. Su eficacia y tolerancia se somete a la comprobación mediante ensayos clínicos controlados. Se utilizan en la práctica clínica para el tratamiento de enfermedades o trastornos bien definidos (16, 17, 41).

En general, los fitofármacos, no son medicamentos para tratamiento agudo o de urgencia, de ahí que su utilidad en los servicios de hospitalización sea limitada.

Varios de los fármacos que son de gran utilidad han sido aislados de plantas: la aspirina, la morfina, la reserpina (el primer antipsicótico), casi todos los antibióticos, la digital, los agentes anticancerígenos como la vincristina, la vinblastina y el taxol.

El descubrimiento y la introducción de productos como el curare, la atropina, la ouabaína, la morfina, la reserpina y la digital son un redescubrimiento de la medicina moderna, pues la mayoría de estos fármacos son remedios milenarios.

* Jefe de la División.

** Jefa del Servicio de Hospitalización. División de Servicios Clínicos, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F.

La *rauwolfia serpentina* se usaba desde hace 3000 años en el tratamiento de "la insania y otros trastornos", según lo refiere el texto hindú Ayurveda. En 1931, Sen y Bose, describieron la reserpina como tranquilizante y antihipertensivo. En 1952, Müller aisló el alcaloide del extracto de la raíz de *rauwolfia serpentina* y, en 1954, Dorfman describió su estructura. Arvid Carlsson, de la Universidad de Göteborg, en Suecia, tratando de encontrar el mecanismo de acción de la reserpina, descubrió que la dopamina no sólo era un precursor en la síntesis de norepinefrina, sino un neurotransmisor cuya insuficiencia ocasionaba la enfermedad de Parkinson (5, 22).

Como podemos ver, las plantas medicinales psicoactivas han permitido descubrimientos impredecibles en las neurociencias, como los neurotransmisores, los receptores, los segundos mensajeros y los canales iónicos (5).

Algunas de las sustancias derivadas de las plantas, como el curare, la atropina, la nicotina, la digital, la morfina, la efedrina, la fisostigmina, la pilocarpina y la muscarina, han comprobado su acción sobre el sistema nervioso central y periférico (6).

El descubrimiento y el uso de las sulfas, de los antibióticos, como la penicilina, y de otros fármacos sintéticos, llevó a que disminuyera notablemente la popularidad de las plantas medicinales. Pero ahora el péndulo está girando en dirección contraria y, sobre todo en las dos últimas décadas, ha resurgido el interés en el estudio y el uso de las plantas medicinales (1).

¿Por qué hay actualmente un interés tan grande por la fitofarmacología?

A partir de 1970, con el ingreso de China a la Organización Mundial de la Salud (OMS), hubo una apertura política y científica. Pocos años después, la OMS publicó el primer manual de medicina herbolaria. En Occidente se ha intentado recuperar la medicina tradicional indígena con sus formas tradicionales y naturistas de curar (9, 12, 34), debido a la desilusión y el desencanto que ha producido la medicina moderna, sobre todo por su deshumanización y su tecnificación.

En 1993, Eisenberg publicó un estudio en el que encontró que una tercera parte de los adultos norteamericanos usaban tratamientos médicos no convencionales, como las técnicas de relajación, la quiropraxia, la acupuntura, la homeopatía, los masajes terapéuticos, los cristales con "energía curativa", la "curación espiritual", las dietas especiales, las megavitaminas, y las hierbas medicinales. Los problemas más frecuentes por los que se buscan tratamientos médicos no convencionales son los dolores de espalda o musculoesqueléticos, la cefalea, la artritis, el insomnio, la fatiga, la depresión y la ansiedad. Entre los usuarios de esos productos naturales, hay personas de raza blanca, con un buen nivel sociocultural y económico. La razón por la que la gente busca tratamientos no convencionales es simple: "desean sentirse mejor" sin tomar productos químicos con posibles efectos secundarios. Muchos de los usuarios son pacientes con trastornos crónicos que no han mejorado con los tratamientos médicos, y que están resentidos con los médicos por prescribirles "pastillas" y estudios tecnológicos muy complicados. El autor recomienda que cuando el médico haga la historia

clínica de un paciente le pregunte sin ironía si ha usado fitofármacos (4, 13).

Se sabe que los bosques tropicales contienen la mayor cantidad de plantas que hay en el mundo. El 16% de todas las especies de plantas que hay en el planeta se encuentra en una superficie de 5 millones de kilómetros cuadrados en la América tropical. La rápida desaparición de la flora y la fauna de los bosques tropicales ha generado un renovado interés en la investigación de las plantas medicinales aún no estudiadas, ante el riesgo de que puedan desaparecer para siempre (5).

Dado que en esta región las plantas medicinales son abundantes y se encuentran fácilmente disponibles, la población local tiene un acceso inmediato a ellas, y las utiliza como un tratamiento seguro y efectivo para ciertas enfermedades (1).

La OMS estima que 80% de la población mundial depende de la medicina tradicional para el cuidado primario de su salud, por lo que las plantas medicinales son de gran importancia (1, 5).

En países como Alemania, Francia y Japón se han hecho investigaciones en medicina herbolaria y se han regulado los procedimientos de aprobación para el uso de fitofármacos, por lo que éstos ya forman parte del armamentario terapéutico de la medicina (6).

La farmacología intenta comprender el valor de las propiedades biológicas de las plantas medicinales. La investigación de los productos naturales depende de otras disciplinas, como la química; la etnobotánica, que estudia la relación entre el hombre y su medio ambiente vegetal y la etnofarmacología, que estudia el uso tanto tóxico como medicinal de las plantas y de los animales en las diferentes culturas (5).

En marzo de 1992, la OMS elaboró unas "Guías para la Evaluación de los Medicamentos Herbolarios". Estas guías representan el mayor avance en la estandarización de la forma en que los países desarrollados pueden incorporar los medicamentos tradicionales dentro de un sistema moderno de salud. La esencia de estas guías es la aceptación de que el uso histórico de una sustancia es una forma válida de tratamiento seguro y eficaz, mientras no haya información científica de lo contrario (6).

En los Estados Unidos de Norteamérica, país tradicionalmente poco interesado en las propiedades curativas de las plantas, el Congreso ha demostrado su interés en las prácticas médicas no convencionales, estableciendo la Oficina de Medicina Alternativa dentro del Instituto Nacional de Salud, con la esperanza de encontrar algún compuesto vegetal que alivie las enfermedades que hasta el día de hoy son incurables, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o el cáncer (34).

En este país, el 25% de todas las prescripciones proviene de productos derivados de plantas, y el 75% de estas prescripciones está directamente correlacionado con el uso tradicional "descubierto" en las culturas tradicionales (5).

En Estados Unidos los productos herbolarios son una industria que anualmente genera varios millones de dólares. Sin embargo, los consumidores gastan más de 8 billones de dólares al año en productos derivados de

plantas. Esta diferencia se debe a que sólo unas cuantas plantas y sus componentes aislados son aprobados para su uso como ingredientes de un fármaco, mientras que la mayoría de los productos herbolarios son regulados y vendidos como alimentos. La FDA (*Food and Drug Administration*) considera que cualquier producto usado para la prevención, el tratamiento, el alivio, o la cura de una enfermedad es una "droga", un fármaco. Los costos para que un fármaco sea aprobado por la FDA son extremadamente altos, y dado que las plantas no se pueden patentar y químicamente son muy complejas, no son consideradas candidatas viables para que las compañías farmacéuticas inviertan en su estudio y promoción (5, 34).

Fitofármacos que han sido utilizados en el campo de la psiquiatría

Hypericum perforatum (Flor de San Juan) para la depresión mayor

La depresión mayor es uno de los trastornos por los que más se consulta diariamente al psiquiatra; se estima que su prevalencia a lo largo de la vida es de 15 a 20%. Actualmente contamos con un amplio armamentario de fármacos antidepresivos con una efectividad aceptable de 70%.

A pesar de ello, muchos pacientes se resisten a tomar estos fármacos por temor a los posibles efectos secundarios, y por la creencia de que se volverán dependientes a los antidepresivos aunque es bien sabido que no causan dependencia física ni psicológica. En los casos leves y moderados de depresión, la Flor de San Juan (*Hypericum perforatum*), puede ser una alternativa (18). En 1993 el *hypericum* ocupó en Alemania el séptimo lugar en la lista de los fármacos más populares, con 2.7 millones de recetas (31).

En 1994, los médicos alemanes prescribieron casi 66 millones de dosis diarias de *hypericum*, lo cual representa 25% de las prescripciones de antidepresivos (10).

Se considera que, en Alemania, más de 20 millones de personas toman regularmente *hypericum* para aliviar su depresión (3).

Las hojas de la Flor de San Juan presentan puntos, que vistos a la luz, parecen traslúcidos, lo que da la impresión de que la hoja está perforada. De ahí su nombre en latín. Estos puntos no son agujeros, sino que tienen menos color debido a la composición de los aceites y las resinas. Las flores son de un color brillante amarillo naranja. Los pétalos están salpicados de puntos negros. Si se frota dichos puntos con los dedos, éstos quedan teñidos de rojo. La planta tiene una altura de 40 a 100 cms (3).

Pertenece a la familia de las hipericáceas y se encuentra en Europa, Asia, Australia, y en algunas partes de América. Crece en lugares secos. Tradicionalmente se prepara como infusión o como aceite a partir del extracto (5).

Dioscórides, famoso médico de la antigua Grecia, utilizaba el *hypericum* en el tratamiento de varias enfermedades renales y pulmonares. Se creía que la planta era nociva para los malos espíritus y los ahuyentaba del cuerpo (3).

Los usos modernos del extracto de *hypericum* incluyen la curación de heridas, el alivio de dolencias renales y pulmonares, del insomnio, y de la depresión.

Su denominación en alemán como Flor de San Juan se debe a que florece alrededor del 24 de junio, día de San Juan. Debido a que al triturar las flores amarillas se obtiene una savia de color rojo sangre, también se le han dado otros nombres a la planta, como sangre de San Juan, hierba de sangre, sangre de Cristo y hierba de brujas (16, 17, 41).

La planta se cosecha poco antes de que florezca o durante su florecimiento. El extracto de *hypericum* se obtiene de las partes aéreas de la planta, y contiene dieciocho constituyentes o grupos de componentes que pueden contribuir a sus efectos farmacológicos:

- 0.1% de hipericinas (hipericina, pseudohipericina, protohipericina y protopseudohipericina). Estas pertenecen al grupo de las naftodiantronas. La hipericina se encuentra en la mayoría de las preparaciones estandarizadas disponibles (31, 39).
- 2 a 4% de flavonoides (hiperósido, quercetina, rutina, quercitrina).
- 0.1 a 1% de aceites etéricos (humuleno, cariofileno, decanal, octanol y trazas de monoterpenes).
- 6.5 a 15% de curtientes (catequina, epicatequina y derivados).
- 3 a 4% de hiperforina.
- Otras sustancias: ácido gálico, ácido caféico, kielcorina y manigferina (39).

En su totalidad, el extracto se considera como sustancia activa. Es probable que la hiperforina sea una de las sustancias que influye en los sistemas centrales de transmisión, como antagonista de la serotonina.

También se ha considerado que otro de sus componentes bioactivos es la hipericina y sus compuestos relacionados, a los que se atribuye un efecto inhibitor de la monoamino-oxidasa. Este efecto inhibitor es el mecanismo de acción más citado, sin embargo, no se ha demostrado en estudios *in vivo*, ni se han encontrado interacciones o efectos secundarios concordantes con dicho efecto inhibitor. En estudios *in vitro* de ligando-receptor, el *hypericum* ha demostrado una afinidad significativa con la adenosina, el GABA_A, el GABA_B y las benzodiazepinas, e inhibición de la MAO_A, y la MAO_B (7, 8, 37).

Aún no se conocen con precisión todas las sustancias contenidas en los extractos del *hypericum*, por lo tanto, aún no se dispone de datos farmacocinéticos que permitan sacar conclusiones sobre sus efectos y su efectividad. La hipericina y la pseudohipericina se definen como sustancias "guía". La farmacocinética de este grupo de sustancias se estudió en ratones. Después de 90 minutos de haberla ingerido había 42% de hipericina en el aparato gastrointestinal, 31% en el sistema muscular, 6% en sangre y 1% en los demás órganos. Después de 3 o 4 y media horas aumentaba la cantidad de hipericina en el aparato gastrointestinal, mientras que disminuía en los demás órganos. Solamente en el tejido renal se observó un aumento de la concentración después de cuatro y media horas y de 6 horas; y en el cerebro, después de 6 horas. En el cerebro, la hipericina y la pseudohipericina presentan dos

picos en su concentración: el primero a la hora y media y el segundo a las 6 horas (16, 17, 41).

Se ha propuesto que por sus efectos sobre las catecolaminas, la Flor de San Juan es útil en las alteraciones psicógenas, en los estados depresivos, en la ansiedad y en la excitación nerviosa. En 1984, Muldner y Zoller, en Alemania, trataron con esta planta a 15 pacientes con trastorno depresivo, y notaron una mejoría cuantitativa en los siguientes síntomas: ansiedad, ánimo disfórico, pérdida del interés, hipersomnia e insomnio, anorexia, retardo psicomotor, sentimientos de minusvalía y depresión de predominio matutino (5, 10).

A continuación se describen 4 estudios sobre la utilidad del *hypericum* en el tratamiento de la depresión:

1. En 1992 Reh hizo un estudio doble ciego de 8 semanas de duración. Cincuenta pacientes fueron asignados al azar a dos grupos de tratamiento: A recibió *hypericum* en dosis de 1 mg/día de hipericina total, y B recibió placebo (PLB).

Los pacientes fueron evaluados al empezar el tratamiento y a las 2, 4, 6 y 8 semanas con la Escala de Depresión de Hamilton, la Escala de Ansiedad de Hamilton, la Escala de Depresión de Zerssen y la Impresión Clínica Global.

Con la Escala de Depresión de Hamilton se observó que el efecto antidepresivo del *hypericum* empezó a presentarse a partir de la cuarta semana. A las 8 semanas la diferencia era significativamente a favor del *hypericum*, con una de reducción en la calificación de la escala de 70%, mientras que con PLB era de 45%. A la octava semana, 80% de los pacientes con *hypericum*, y sólo 44% con PLB, obtuvieron una calificación menor de 10 puntos en la escala. La diferencia fue estadísticamente significativa, con una $p < 0.02$.

No se observaron efectos secundarios y tanto el médico como los pacientes consideraron que la tolerancia era muy buena (33, 40).

2. En 1994, Woelk publicó un estudio abierto que incluyó a 3 mil 250 pacientes: 76% eran mujeres y 24% eran hombres, de 51 años en promedio en un rango de 20 a 90 años. El 49% de los pacientes tenían depresión leve, 46% moderada y 3% severa.

En este estudio aceptaron participar 663 médicos particulares: 62% eran médicos generales; 14%, especialistas en neurología/psiquiatría y 13% eran internistas. Se investigó la efectividad y aceptación del tratamiento con *hypericum* durante 4 semanas. Se trataba de un estudio de "monitoreo" que implicaba "el conocimiento recabado sobre los medicamentos con licencia". A cada médico participante se le proporcionaron dos hojas para anotar los datos de cada paciente sobre cada uno de los tres puntos de monitoreo: al ingresar, a las 2 y a las 4 semanas de tratamiento. Se recabaron los datos sociodemográficos y se calificó la depresión como leve, moderada o con otro diagnóstico. Se eligieron 8 síntomas "típicos": cefalea, depresión, dificultad para conciliar y para mantener el sueño, inquietud, síntomas cardíacos y gastrointestinales y sudoración. Se calificaron como ausente = 0, leve = 1, moderada = 2 o severa = 3. Para evaluar la severidad de la depresión se utilizó la Escala de Depresión de Von Zerssen.

Se registró la severidad y la duración de todos los efectos secundarios.

Los médicos evaluaron la eficacia del medicamento de la siguiente manera: si el paciente había empeorado, si estaba estable, mejor, o si habían desaparecido los síntomas, y si la tolerancia había sido muy buena, satisfactoria o mala.

A las 4 semanas de tratamiento, 79% de los pacientes evaluados por sí mismos y 82% de los evaluados por el médico habían mejorado o no presentaban síntomas mientras que 13 y 16% de los pacientes permanecieron sin cambios o empeoraron.

Setenta y nueve pacientes (2.4%) experimentaron efectos secundarios, sobre todo síntomas gastrointestinales (0.6%), reacciones alérgicas (0.5%), fatiga (0.4%), ansiedad (0.3%) y vértigo (0.25) (46).

Las reacciones alérgicas podrían haber estado relacionadas con la fotosensibilidad potencial a la hipericina (10, 46).

3. Un estudio doble ciego de Harrer y Sommer, publicado en 1994, comparó la eficacia de *hypericum* en dosis de 300 mg 3 veces al día, contra PLB, durante 4 semanas de tratamiento. Se incluyeron 105 pacientes, con un rango de edad de 20 a 60 años y con depresión de leve a moderada. Los síntomas depresivos se dividieron en dos categorías: "depresión neurótica" y "ánimo depresivo temporal".

Al final de las 4 semanas de tratamiento, 67% de los pacientes respondieron "positivamente" al *hypericum*, mientras que sólo 28% respondieron al PLB.

Los autores comentan que el valor terapéutico de un antidepresivo no depende únicamente de su efecto antidepresivo, sino de los efectos secundarios que produce, ya que los efectos colaterales impiden que el paciente cumpla con el tratamiento, sobre todo, los pacientes con formas leves de depresión, quienes se niegan a aceptar un antidepresivo que les produzca efectos secundarios. Los autores proponen que en estos pacientes con depresión leve o moderada, es en quienes puede resultar útil el *hypericum*, y afirman que el mejor fármaco antidepresivo es ineficaz si el paciente se rehusa a tomarlo a causa de los efectos secundarios (18, 33).

En el libro "Cómo sanar la depresión", de Harold H. Bloomfield, publicado en 1994, el autor propone que la dosis óptima de *hypericum* es de 300 mg, tres veces al día, es decir, 900 mg/día. Para los adolescentes se recomienda la misma dosis que para los adultos, y para los niños la dosis es de 300 a 600 mg/día. Se menciona que la mejoría se aprecia a la sexta semana de tratamiento (3).

Se ha mencionado que dos componentes del *hypericum perforatum* pudieran tener efectos tóxicos: las naftodaintronas (hipericinas) y la quercetina. Se han observado efectos fototóxicos en los animales que se alimentan en pastizales, como las ovejas, las terneras, las vacas y los caballos. Pero son dosis de 3 g/kg de peso, o sea aproximadamente 30 veces más altas que las dosis administradas en los estudios clínicos. En Alemania, el Ministerio Federal de Salud mencionó que el *hypericum* puede causar fotosensibilización en las personas de piel clara (3).

El *hypericum* es tan seguro como la aspirina. En 2400 años de usarlo como planta medicinal, nunca se ha registrado ningún caso de defunción (3).

4. En 1996 Klaus Linde llevó a cabo un meta-análisis de 23 ensayos clínicos controlados, que incluían a 1757 pacientes ambulatorios con trastorno depresivo leve o moderadamente severo. En quince estudios se comparó el *hypericum* a dosis de 350 a 900 mg diarios de extracto de hipericina vs PLB durante 4, 6 y 8 semanas. Y en ocho estudios se comparó el *hypericum* a dosis de 300 a 1000 mg/día vs otros fármacos: amitriptilina a 30, 75 y 150 mg; bromazepam 6 mg; desimipramina de 100 a 150 mg; diazepam 6 mg, imipramina 50 y 75 mg, y maprotilina 75 mg de 2 a 12 semanas.

El *hypericum* fue significativamente superior al PLB. En el grupo de *hypericum* respondieron 225 pacientes (55.1%), mientras que en el de PLB respondieron 94 pacientes (22.3%).

El *hypericum* fue tan efectivo como los antidepresivos. En el grupo de *hypericum* respondieron 101 pacientes (63.9%), mientras que del grupo tratado con antidepresivos respondieron 93 pacientes (58.5%).

Del grupo tratado con *hypericum* 2 pacientes (9.8%) abandonaron el tratamiento debido a los efectos secundarios, mientras que del grupo tratado con antidepresivos 7 pacientes (3%) lo abandonaron por la misma razón. Cincuenta de los pacientes tratados con *hypericum* (19.8%), y 84 de los tratados con antidepresivos (52.8%) se quejaron de efectos secundarios. Los pacientes tratados con *hypericum* se quejaron de síntomas gastrointestinales, alergia y fatiga (2, 31).

Linde indicó que su estudio de meta-análisis incluyó ensayos clínicos sobre el tratamiento de la depresión leve a moderadamente severa, en los países de habla alemana, en donde el *hypericum* es muy popular, pero que en los países de habla inglesa no se han publicado estudios sobre esta sustancia por ser prácticamente desconocida. Menciona que en el meta-análisis detectó que varios estudios se mencionaban más de una vez, sin hacer ninguna referencia a la publicación anterior. Incluso encontró que un estudio de Sommers había sido publicado 5 veces.

Los estudios comparados en el meta-análisis fueron completamente heterogéneos:

1. La calidad metodológica de los estudios fue variable.
2. El diagnóstico de depresión no fue uniforme y en algunos estudios se puede decir que hasta fue vago. Hubo falta de precisión en el diagnóstico, no se basó en un sistema de clasificación de los trastornos psiquiátricos, como la CIE-10.
3. Los pacientes fueron reclutados por psiquiatras, médicos generales, internistas y ginecólogos.
4. La dosis diaria del extracto de hipericina fue muy variable en los diferentes estudios: desde 300 hasta 1000 mg/día.

Por lo anterior, es difícil interpretar los resultados del meta-análisis. Se puede decir que hay suficientes pruebas de que el *hypericum* es mejor que el PLB para tratar los trastornos depresivos, pero aún no se puede saber si el *hypericum* es mejor para tratar determinados subtipos depresivos, si las diferentes preparaciones son igualmente efectivas, ni cuál es la dosis óptima.

El *hypericum* parece tener una efectividad semejante a la de otros fármacos antidepresivos, pero los da-

tos aún son insuficientes. Se requieren más estudios con un mayor número de pacientes, en grupos diagnósticos bien definidos, que evalúan la eficacia de las diferentes preparaciones del *hypericum* y sus dosis, que investiguen los efectos secundarios a largo plazo y el riesgo de recaída y de recurrencia (10, 31).

En 1997, Volz publicó una revisión de 15 ensayos clínicos controlados, comparando el *hypericum* con el PLB (12 estudios) y con otros antidepresivos (3 estudios. imipramina 75 mg/d, maprotilina 75 mg/d, amitriptilina 30 mg/d).

En prácticamente todos los estudios, la dosis de *hypericum* fue de 300 mg tres veces al día, es decir, una dosis total de 900 mg/d.

Los criterios de inclusión fueron haber recibido el diagnóstico de episodio depresivo según los criterios de la CIE-9 (8 estudios), la CIE-10 (2 estudios) o del DSM-III-R (2 estudios); de depresión leve a moderada (neurótica o reactiva) o simplemente depresión (3 estudios); y una calificación de 15 a 26 en la Escala de Depresión de Hamilton.

El total de pacientes incluidos en estos estudios fue de 1526; de éstos, 556 recibieron *hypericum*; 413, PLB; 68, imipramina; 51, maprotilina y 38, amitriptilina. La duración del tratamiento fue de 4 a 8 semanas.

El *hypericum* resultó significativamente superior al PLB, a partir de la segunda semana de tratamiento, con una notable mejoría a partir de la cuarta semana.

La reducción de la sintomatología depresiva fue similar en el tratamiento con *hypericum* y con antidepresivos. En cuanto a los efectos secundarios, únicamente se mencionaron molestias gastrointestinales con el *hypericum*.

El autor comentó que en Alemania, el extracto de *hypericum* está entre los antidepresivos más prescritos y más vendidos, en lo que quizá influye: 1) que para su venta no se requiere receta médica, y 2) que los procedimientos para aprobar los productos conocidos como fitofármacos son menos estrictos que para los antidepresivos, por lo que la industria farmacéutica no se ve forzada a hacer ensayos clínicos controlados para probar la eficacia de los fitofármacos.

El autor menciona que no se han hecho estudios sobre el *hypericum* en el tratamiento de pacientes hospitalizados y severamente deprimidos (43).

El Kava-kava en el trastorno de la ansiedad

El Kava-kava (*piper-methysticum*) es un miembro de la familia de la pimienta (piperaceas) que crece en las zonas rocosas y soleadas. Se cultiva mucho en el Pacífico Sur, en Hawai y Nueva Guinea. Cuando los europeos descubrieron las Islas de los Mares del Sur en el siglo XVIII, observaron que los nativos bebían kava. Los polinesios preparaban un extracto macerado y frío de la raíz de kava, que diluían con agua o leche de coco. Esta poción era calmante y relajante, sin producir alteraciones cognoscitivas. Esta bebida recreativa, semejante al te o al café, conocida con nombres vernáculos como kava, yangona, o awa, tiene una posición prominente en la vida cotidiana, social y ceremonial de los habitantes de estas islas (35, 42).

En 1966, el farmacólogo alemán, H.J. Meyer, demostró que los compuestos psicoactivos del extracto de la

raíz de esta planta, responsables de sus propiedades psicotrópicas, son las kava-pironas, sustancias poco solubles en agua. Específicamente, los constituyentes psicotrópicos activos del kava son los derivados de la ariletilene-apirona, conocidos como kavalactonas. Aproximadamente, 17 kavalactonas se han aislado y caracterizado químicamente, sin embargo, sólo 6 son consideradas como constituyentes mayores del extracto: la kavaina, la dihidrokavaina, la metisticina, la dehidrometisticina, la nyagonina y la desmetoxyangonina. Las diferencias en la actividad psicotrópica probablemente se deban a las variables cantidades y proporciones de estos componentes en el extracto (35, 36). La medida de calidad para los extractos de kava es su contenido de pironas; se considera como óptimo un contenido de 70% (42).

Se asume que estas sustancias actúan como relajantes musculares vía la formación reticular. También tienen acción espasmolítica sobre el músculo liso del intestino. Tienen propiedades tranquilizantes, anticonvulsivantes y antiarrítmicas y sirven como anestésicos locales. Estos efectos farmacológicos se han observado tanto en animales de experimentación como en seres humanos (27, 28).

En animales de experimentación (conejos y gatos) se ha demostrado que las lactonas del kava inhiben la actividad del sistema límbico, considerándose que así atenúan la excitabilidad emocional, disminuyendo la sensación de malestar causada por la ansiedad. Se piensa que así es como se establece el efecto ansiolítico de las lactonas del kava. Su efecto tranquilizante se debe al control que el sistema límbico tiene sobre la excitabilidad afectiva de la neocorteza. También a través del sistema límbico, las lactonas del kava, poseen efectos relajantes musculares, espasmolíticos, anticonvulsivos, y los ya mencionados efectos sedantes. La relajación muscular se debe a la acción supraespinal (21, 36).

No se han demostrado interacciones de las kavalactonas con los receptores de benzodiazepinas (BZD). Se desconoce el mecanismo de acción farmacológico de las lactonas del kava a nivel de los neurotransmisores. Se cree que puedan tener interacción con el sistema gabaminérgico (21).

Se ha observado que las propiedades farmacológicas de las preparaciones se deben, en primer lugar, a la actividad de la fracción lipofílica. Los componentes principales de los extractos de lípidos son las lactonas del kava como compuestos lipofílicos, que tienen escasa solubilidad en el agua. Se eliminan por los riñones y por las heces. La toxicidad de las lactonas del kava es mínima; a dosis altas no se han observado efectos secundarios (24, 36).

En los perros, las concentraciones máximas en la sangre se alcanzan aproximadamente una hora después de la administración oral del kava (WS 1490).

Los estudios farmacológicos que utilizan registros electroencefalográficos y estudios clínicos han demostrado que el extracto del kava posee un activo perfil ansiolítico y, además, mejora la calidad del sueño sin limitar la fase de movimientos oculares rápidos (MOR) (14).

Se han hecho varios estudios sobre los efectos del kava (WS-1490) en los seres humanos:

1. En 1991, Johnson hizo un estudio simple ciego en 6 personas, administrándoles kava en dosis de 300 mg/día la primera semana, y 600 mg/día la segunda. Observó que el kava tenía un efecto ansiolítico, que mejoraba la capacidad cognoscitiva y estabilizaba el estado emocional sin producir efectos sedantes (24).
2. En 1991, Emsler estudió el efecto del kava sobre el perfil del sueño en 12 personas, durante 4 días. El primer día todos los sujetos recibieron PLB, el segundo día 6 sujetos recibieron 150 mg del extracto del kava y 6 sujetos recibieron 300 mg. Los dos días siguientes todos recibieron nuevamente PLB. A los 12 sujetos se les practicó un registro polisomnográfico durante estas 4 noches. Se observó que el kava facilitaba el sueño natural y mejoraba el perfil del sueño. La latencia del sueño y la fase de sueño ligero es más corta cuando se toma kava, y también aumenta la densidad de las espigas en el EEG. Las fases 3 y 4 del sueño aumentan claramente y no influye sobre la fase REM del sueño (14).
3. En 1993, Herberg hizo un estudio doble ciego de PLB contra 300 mg diarios del kava, administrados en forma concomitante con alcohol etílico, en una concentración de 0.5% de alcohol en sangre durante un periodo de 8 días. Participaron 40 voluntarios: 20 hombres y 20 mujeres, de 18 a 60 años de edad. El objetivo de este estudio era determinar si al ingerir el kava junto con alcohol etílico había cambios en las siguientes habilidades: la orientación visual, la capacidad de concentración prolongada, la reacción a estímulos acústicos, la reacción de selección, la tolerancia al estrés, la vigilancia y la coordinación motora evaluadas antes de ingerir alcohol (basal) y en los días 1, 4 y 8 del estudio. No se observaron alteraciones en las habilidades ya mencionadas con la combinación del kava y alcohol, a diferencia de la ya conocida interacción de las benzodiazepinas y el alcohol (19).
4. En 1993, Münte hizo un estudio doble ciego con 12 voluntarios sanos, comparando 300 mg/d del kava contra el oxacepam a dosis de 15 y 75 mg/día, y PLB, para estudiar el efecto de estas sustancias en la elaboración de la información en el sistema nervioso central. Los voluntarios recibieron cada una de las tres sustancias, durante un periodo de 5 días. Entre la administración de una y otra sustancia se dejó un periodo de lavado de 7 días. El estudio duró 29 días.

Se evaluó la atención, la memoria y las funciones frontales con pruebas que se aplicaron al principio del estudio y en los días 5, 17 y 29.

Al comparar el efecto del kava con el del oxacepam se encontró que el kava mejoraba el rendimiento en las pruebas de atención y de memoria, mientras que el oxacepam reducía el rendimiento y prolongaba el tiempo de reacción (38).

Se hicieron 3 estudios para observar la eficacia del kava:

1. En 1991, Kinzler hizo un estudio doble ciego de 4 semanas de duración con 300 mg/día del kava contra PLB, en 58 pacientes de ambos sexos que pa-

decían “estados de ansiedad, tensión y excitación”, de origen no psicótico, de acuerdo con las definiciones de DSM-III. La evaluación se llevó a cabo mediante la Escala de Ansiedad de Hamilton. Los pacientes que recibieron kava disminuyeron su calificación en esta escala de 25.6 a 12.6 puntos, con una diferencia significativa contra el PLB de $p < 0.01$ mediante la prueba U (26).

2. En 1991, Warnecke hizo un estudio doble ciego de 8 semanas comparando 300 mg/día del kava contra PLB, en 40 mujeres en fase de climaterio con trastornos psicovegetativos y psicósomáticos, que presentaban ansiedad, inquietud y trastornos del sueño. Las pacientes se evaluaron mediante la Escala de Ansiedad de Hamilton. En la primera semana de tratamiento la calificación de la escala se redujo en 50% en las pacientes que recibieron kava, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa de $p < 0.001$ contra el PLB. La comparación en la 4a. y 8a. semanas de tratamiento también fue estadísticamente significativa a favor del kava, con una $p < 0.0005$ (44).
3. En 1993, Woelk llevó a cabo un estudio multicéntrico en 12 centros médicos de Alemania con 172 pacientes que fueron asignados al azar y en forma doble ciego a 3 grupos de tratamiento: Kava 300 mg/día (57 pacientes), oxacepam 15 mg/día (59 pacientes) y bromazepam 9 mg/día (56 pacientes). La duración del estudio fue de 6 semanas. El criterio principal de evaluación fue la Escala de Ansiedad de Hamilton (EAH). Con las tres sustancias se encontró una disminución continua del grado de ansiedad, que se observó desde la primera semana de tratamiento y se mantuvo hasta la sexta. El bromazepam mostró una tendencia a disminuir ligeramente más la ansiedad, sobre todo la de tipo somático (apartados de la EAH: 7 somático muscular, 8 somático sensorial, 9 síntomas cardiovasculares, 10 síntomas respiratorios, 11 síntomas gastrointestinales, 12 síntomas urogenitales y 13 síntomas neurovegetativos), en comparación con las otras dos sustancias. El autor concluye que el efecto ansiolítico del kava es comparable al del oxacepam o al del bromazepam, cuyos efectos ansiolíticos están comprobados. La discreta ventaja que mostró el bromazepam estuvo limitada por sus efectos colaterales sedantes que son más frecuentes que con el kava y el oxacepam (45).

Hubo una segunda fase del estudio, en la que todos los pacientes recibieron kava durante 14 semanas más, 6 semanas con una dosis diaria de 300 mg/día, y 8 semanas con una dosis de 150 mg/día. Los pacientes fueron observados durante dos semanas más. En esta fase se corroboró el efecto ansiolítico del kava, que resultó ser muy bien tolerado, y no produce ningún efecto de adicción ni de dependencia (45).

4. Volz llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado, de kava (WS-1490) contra PLB, en 101 pacientes con trastornos de ansiedad de origen no psicótico, de moderada a severa (trastornos de ansiedad de acuerdo con los criterios del DSM-III-R), de 24 semanas de duración.

Se les evaluó al principio del estudio (basal, con una calificación promedio en la EAH de 30) y cada 4 semanas. Respecto a la EAH, hubo una diferencia significativa a favor del kava a partir de la octava semana hasta el final del estudio con $p < 0.001$. También hubo diferencias significativas del kava sobre el PLB al comparar la Impresión Clínica Global y la Lista de Síntomas de Hopkins (SCL-90). Dos de los pacientes que recibieron kava se quejaron de “molestias estomacales” (42).

El Ginkgo biloba en el tratamiento de la insuficiencia vascular cerebral

El *ginkgo biloba* se menciona en la farmacopea china tradicional. Los chinos hacen infusión con las hojas del árbol del ginkgo para el tratamiento del asma y la bronquitis. El árbol de ginkgo también se conoce como “el árbol de la cabellera de la doncella” (*maidenhair*). Es la especie de árbol más vieja de las existentes. Los fósiles del ginkgo datan de 250 millones de años, además de tener una gran longevidad, pues llegan a vivir más de 1000 años. Sus frutas son parecidas a las nueces, pero despiden un olor desagradable a mantequilla rancia. De sus frutas y de sus hojas se destila el extracto de *ginkgo biloba* (EGb). Las raíces tienen una gran concentración del ingrediente activo de extracto (ginkgólidos) pero debido al lento crecimiento del árbol no es conveniente recolectarlas (22).

Los principales constituyentes químicos del EGb son los flavonoides y los terpenoides. Los flavonoides son un grupo de sustancias de bajo peso molecular, derivados de la 2-fenil-benzopirena, cuya estructura química es muy parecida a los nucleósidos, a la isoaloxazina y el ácido fólico. Los flavonoides más importantes son los glicósidos de kempferol, quercetina e isorhamnetina con glucosa o ramnosa. Los terpenoides son: diterpenos, ginkgólidos, sesquiterpina y bilobalida. Todos los diterpenos tienen una estructura similar y sólo difieren en el número y lugar de los grupos hidroxilo. Los ginkgólidos se encuentran en la naturaleza sólo en el árbol de ginkgo. En el extracto se dividen en cuatro tipos: A, B, C y J. La bilobalida protege al árbol de las infecciones bacterianas (22, 23, 25).

El EGb favorece la captura de glucosa y la síntesis de glicógeno. Dos flavonoides: la miricetina y la quercitina, reducen considerablemente el metabolismo oxidativo en las neuronas. Los ginkgólidos, sobre todo los B, tienen un efecto antagónico sobre el factor activador de las plaquetas (PAF) que induce la agregación plaquetaria. El EGb evita el daño de la membrana causado por los radicales libres y aumenta la microcirculación y la perfusión tisular. Aumenta el flujo sanguíneo y disminuye la viscosidad de la sangre. En los animales de laboratorio con isquemia cerebral, los ginkgólidos mejoran el metabolismo cerebral y protegen al cerebro contra el daño provocado por hipoxia (22, 23, 35).

A partir de la ingestión oral, la disponibilidad es mayor de 60% para los flavonoides, de 98 y 80% para los ginkgólidos A y B, respectivamente, y de 70% para la bilobalida. La concentración pico de los flavonoides se logra después de una y media a 3 horas y la de los ginkgólidos y la bilobalida de 1 a 2 horas después. La

vida media de los flavonoides es de 2-4 horas, la de los ginkgólidos es de 4 a 6 horas y la de la bilobalida de 3 horas (25).

Künkel estudió en 12 sujetos sanos, el efecto del EGb en el EEG con dosis de 40, 80 y 160 mg/día durante 3 días. Encontró un incremento en la actividad alfa, predominantemente en las regiones frontotemporales (29).

Las aplicaciones farmacológicas del EGb se basan en su capacidad para:

1. Mejorar la microcirculación por medio de la revascularización del tejido isquémico.
2. Inhibir al factor antiagregante plaquetario (PAF).
3. Evitar la acumulación de los radicales libres, que dañan la membrana celular.

Por estas características ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del tinnitus; evita la pérdida auditiva súbita, el daño en la retina, sobre todo la aparición de máculas seniles y la isquemia debida a la diabetes mellitus de las ratas y de los seres humanos, alivia los síntomas de la artritis, el vértigo, la retención de agua y las alteraciones circulatorias (22).

En 1997, Gómez publicó un estudio prospectivo, abierto y multicéntrico en 202 pacientes con trastornos de la memoria, vértigo y tinnitus. Se les administró una dosis de 40 mg. de EGb tres veces al día, y se les hicieron evaluaciones al inicio, a la sexta y a la décima segunda semanas. La severidad de los síntomas se evaluó en una escala de 0 = no existente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo, 4 = muy severo.

Al principio del estudio, 68% de los pacientes presentaban vértigo de severo a muy severo, y al final del estudio el síntoma había desaparecido totalmente en 42% de los pacientes, y en 47% era leve o moderado. Al principio del estudio, 55% de los pacientes presentaban tinnitus en forma severa o muy severa, y al final del estudio, el síntoma había desaparecido completamente en 25%, y 60% lo calificaba como leve. En cuanto a los trastornos de la memoria, al principio del estudio, 63% de los pacientes los señalaban como severos o muy severos, y 32% como moderados. Al final del estudio, 15% los consideraba inexistentes y 62% los calificaba como leves a moderados, y sólo 23%, como severos a muy severos. No se observaron efectos adversos importantes (15).

El ginkgo se usa principalmente contra la enfermedad vascular periférica, tanto en la claudicación intermitente como en la "insuficiencia cerebral", caracterizada por dificultades en la concentración y en la memoria, confusión, falta de energía, fatiga, disminución de las capacidades físicas, ánimo depresivo, ansiedad, mareo, tinnitus y dolor de cabeza. Todos estos síntomas están relacionados con la alteración de la circulación cerebral, o pueden ser los primeros síntomas de una demencia degenerativa o vascular (25).

En la demencia degenerativa hay pérdida neuronal que altera la neurotransmisión y provoca la disminución de las funciones mentales superiores. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con la falta de oxígeno y de glucosa, con el aumento de los radicales libres y la oxidación y con las alteraciones que corrige el EGb (22, 25).

En 1992, Kleijnen hizo una revisión de los estudios publicados en Alemania y Francia sobre el EGb. Encontró que tenían una metodología apropiada ocho de los cuarenta estudios en pacientes con diagnóstico de insuficiencia vascular cerebral, tinnitus, o vértigo, y dos de los quince estudios en pacientes con diagnóstico de claudicación intermitente. En nueve de los diez estudios con metodología apropiada, el EGb mostró efectos positivos superiores al placebo en cuanto a los síntomas evaluados.

La edad de los pacientes iba de 59 a 82 años. La dosis de ginkgo por día fue de 110 a 200 mg/día. La mejoría significativa se presentó entre las seis semanas y los tres meses de tratamiento. No se apreció ningún efecto secundario serio en ninguno de los estudios; algunos se quejaron de molestias gastrointestinales leves, dolor de cabeza y reacciones alérgicas en la piel (25).

Hofferberth en un estudio publicado en 1994, estudió el efecto del EGb en cuarenta pacientes con diagnóstico de demencia senil incipiente tipo Alzheimer. El diagnóstico fue clínico y se excluyó a los pacientes con demencia avanzada que requirieran alojamiento especial o atención constante. También se excluyó a los pacientes con síndrome demencial vascular de origen tumoral, infeccioso, tóxico, metabólico o endocrinológico, o por alcoholismo, por enfermedad de Parkinson o por esclerosis lateral amiotrófica. Se excluyeron los pacientes con depresión severa evaluada con la Escala de Depresión de Hamilton mayor de 15 puntos, y a los pacientes con alteraciones sensoriales y motoras pronunciadas.

El diagnóstico se apoyó en la Escala de Demencia de Blessed, que debería tener una calificación de 0 a 16 en la parte A y de 9.5 a 30.5 en la parte B, y que en la Escala de Valor Isquémico de Hachinski debería ser menor de 4.

El diseño del estudio fue doble ciego, aleatorio y controlado, contra PLB. De los cuarenta pacientes, 21 recibieron EGb en dosis de 80 mg/día, y 19 recibieron PLB. El promedio de edad fue de 63 años. En ambos grupos hubo más hombres que mujeres en una relación 2:1.

Los pacientes fueron evaluados antes de iniciar el tratamiento, al 1º, al 2º, y al 3er mes. La evaluación incluyó una prueba corta de la función cognoscitiva, de la memoria y de la atención (SKT), la Escala Geriátrica de Evaluación Clínica de Sandoz, el tiempo de reacción de elección, el movimiento rápido del ojo y un EEG.

En la prueba SKT hubo una diferencia significativa a favor del EGb, con una $p = 0.00017$ con prueba U estratificada al mes de tratamiento, que se mantuvo durante el 2o. y el 3er. mes de tratamiento. En 11 (50.4%) de los pacientes tratados con EGb hubo una mejoría de más de 5 puntos en esta prueba. Por el contrario, en nueve de los pacientes tratados con PLB se deterioró el rendimiento en esta prueba. En la Escala Geriátrica de Evaluación Clínica de Sandoz hubo una mejoría significativa con $p < 0.01$, al 3er. mes de tratamiento, en los apartados que evaluaban: "confusión, reducción de la claridad mental, indiferencia al ambiente, restricción de la memoria reciente, aversión y pérdida del apetito".

El EGb fue bien tolerado y no se registraron reacciones adversas (20).

En 1997, Le Bars evaluó la eficacia y seguridad del EGb en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia multiinfarto (DMI), de acuerdo con los criterios del DSM-III-R o de la CIE-10. La severidad de la demencia fue evaluada con el examen del estado mental (*Mini Mental State Examination* = MMSE) con calificación de 9 a 26, o con la Escala de Deterioro Global (EDG) con calificación de 3 a 6. Se excluyeron los pacientes con hemorragia o tumor cerebrales detectados por TAC de cráneo.

Fue un estudio multicéntrico, prospectivo, de 52 semanas de duración, doble ciego, con asignación al azar al EGb con 120 mg/día, o al PLB. Se hizo una evaluación basal, con evaluaciones completas a las 12, 26 y 52 semanas, con la Escala de Evaluación para la EA, subescala cognoscitiva (*Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive subscale* = ADAS-Cog), con la Evaluación Geriátrica Aplicada a los Familiares (EGAF), y con la Impresión Clínica Global (ICG).

Se incluyeron 309 pacientes, de los cuales 155 recibieron EGb y 154 PLB. De esos 309 casos 236 tenían diagnóstico de EA, de los cuales 120 recibieron EGb y 116 PLB. De la muestra total, 166 (54%) eran mujeres. El promedio de edad fue de 69 años.

En la semana 52 de tratamiento el EGb demostró ser significativamente superior al PLB en la calificación de ADAS-Cog con una $p = 0.04$ y de la EGAF con una $p = 0.004$. No se observaron diferencias significativas en la calificación de la ICG.

No hubo diferencias significativas ni en la incidencia ni en la severidad de los efectos secundarios.

El autor concluye que el EGb pudo estabilizar y, en algunos casos, mejorar modestamente el funcionamiento cognoscitivo y social de los pacientes demenciados (30, 33).

Uso de la valeriana como sedante y ansiolítico

La valeriana (*Valeriana officinalis*) es la planta principal de la familia de las valerianas (*Valerianaceae*). Es una planta perenne, fuerte, de 40 cms a 2 metros de altura. El tallo es recto, alargado, verde mate o amarillento. Es nativa de Europa y Asia. La raíz de la *Valeriana officinalis*, alcanza una longitud de 5 cms y un grosor de 3 cms. Esta es la parte de la planta que se usa en muchas partes del mundo por sus efectos sedantes y ansiolíticos (11).

La planta contiene de 0.3 a 0.7% de aceites esenciales y constituyentes que incluyen el sesquiterpeno, el beta-cariofileno, la valeranona y el valereno. La preparación se estandariza de acuerdo con su contenido de ácido valerénico. La valeriana se emplea como un sedante ligero que no causa somnolencia diurna (5, 6).

En 1992, Debring publicó un estudio comparando el efecto de la preparación de 160 mg de valeriana y 80 mg de melissa (*Melissa officinalis*) de la familia de las labiadas (*Lamiaceae*), y el efecto de 0.125 mg de triazolam; ambos administrados en un diseño A/B contra PLB. Durante 9 noches se hizo un registro polisomnográfico. De la primera semana, una noche

fue de adaptación; dos noches se administró PLB; una noche, sustancia activa, y una noche PLB. No se registró la segunda semana de intervalo. La tercera semana se siguió el mismo esquema pero sin la noche de adaptación. La sustancia activa podía ser valeriana/melissa o triazolam. El diseño A/B fue cruzado, de tal manera que los 20 voluntarios recibieron ambas sustancias activas.

De acuerdo con el registro de las noches en las que se administró PLB, se dividió la muestra en dos grupos: el de las personas que dormían bien y el de las que dormían mal. En el primer grupo, que tomó la preparación de valeriana/melissa (V/M) hubo una reducción significativa de la fase de sueño MOR y en la duración de la primera fase MOR, y un incremento en las etapas 3 y 4 de sueño profundo. El efecto de la preparación V/M fue comparable al provocado por la benzodiazepina. No se observó sedación durante el día, ni efecto de rebote al suprimir la preparación V/M. Tampoco disminuyó la capacidad de concentración ni en el rendimiento físico de los sujetos en las pruebas de concentración y de laberinto (11).

Conclusiones

El propósito de este artículo es el de revisar los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los principales extractos de las plantas medicinales que actúan principalmente sobre el cerebro, así como presentar un panorama de los estudios publicados sobre estos fitofármacos en distintas entidades psiquiátricas. Es importante hacer notar la conveniencia de contar en el futuro con más estudios científicos sobre su tolerancia, seguridad y acción terapéutica por medio de ensayos clínicos doble ciego, no sólo contra el PLB, sino también contra otras sustancias activas ya probadas.

Los tratamientos con medicina herbolaria, que todavía tiene muchos seguidores en esta época que antecede al siglo XXI, seguramente tendrán que pasar pruebas farmacológicas con metodología cada vez más elaborada, para poder colocarse dentro del *armamentarium* terapéutico de la farmacopea moderna.

Hasta el momento, los fitofármacos han resultado efectivos en el tratamiento de las formas leves a moderadas de los trastornos ansiosos, depresivos y demenciales, pero se necesitan más estudios que investiguen su eficacia en las formas moderadas a severas de dichos trastornos.

Una de las ventajas de los fitofármacos es que, hasta el momento, no se ha indicado que causen adicción, dependencia física o psicológica, ni síndrome de supresión.

El mayor atractivo de los fitofármacos es que prácticamente no tienen efectos secundarios, o éstos son más tenues que los de los otros fármacos. Pero no se han estudiado sistemáticamente con interrogatorios a los pacientes sobre los efectos secundarios, sino que sólo se han registrado las molestias que refiere espontáneamente el paciente.

Esta supuesta ventaja deberá estudiarse de manera más objetiva.

REFERENCIAS

- AKRELE O: WHO guidelines for the assessment of herbal medicines. *Fitoterapia* 63: 99-109, 1992.
- BENDER KJ: St. Johns-wort evaluated as herbal antidepressant. *Psychiatric Times*, octubre 1996.
- BLOOMFIELD HH, MCWILLIAMS P: *How to Heal Depression. Part V Hypericum and Depression*. Prelude Press, pp. 233-250, Los Angeles, 1996.
- CAMPION EW: Why unconventional medicine? *The New England Journal of Medicine*, 328:282-283, 1993.
- COTT J: Medicinal plants and dietary supplements: Sources for innovative treatments or adjuncts? *Psychopharmacology Bulletin*, 31:131-137, 1995.
- COTT J: Natural product formulations available in Europe for psychotropic indications. *Psychopharmacology Bulletin*, 31:745-751, 1995.
- COTT J: In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. *Pharmacopsychiat*, 30 (supl.): 108-112, 1997.
- COTT J: *Antidepressant Activity of Hypericum Perforatum: St. John's Wort*. Syllabus and Proceedings Summary. American Psychiatric Association 151st Annual Meeting, 143, 1998.
- CHUNG IW: Pharmacologic profile of natural products used to treat psychotic illnesses. *Psychopharmacology Bulletin*, 31:139-145, 1995.
- DE SMET PAG: St. Johns wort as an antidepressant. *BMJ*, 313:241-242, 1996.
- DRESSING H: Insomnio. ¿Es la combinación de valeriana melissa de un valor equivalente a las benzodiazepinas? *Therapiewoche*, 42:726-736, 1992.
- DUKE JA: Commentary-novel psychotherapeutic drugs: a role for ethnobotany. *Psychopharmacology Bulletin*, 31:177-184, 1995.
- EISENBERG DM: Inconventional medicine in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 328:246-252, 1993.
- EMSER W: Mejoría de la calidad del sueño con kava. *TW Neurologie/Psychiatrie*, 5:636-642, 1991.
- GOMEZ E: Estudio multicéntrico del extracto estandarizado de ginkgo biloba en el tratamiento de los trastornos de la memoria, vértigo y tinnitus. *Investigación Médica Internacional*, 24:31-39, 1997.
- HÄNSEL R: *Terapia con Fitofármacos*. 219-246, Springer, Berlín.
- HÄNSEL R: Posibilidades y limitaciones de los fitofármacos (Fitoterapia). *Deutsche Apothekerzeitung*, 127:2, 1987.
- HAREER G: Treatment of mild/moderate depressions with hypericum. *Phytotherapy*, 1:3-8, 1994.
- HERBERG KW: Influencia del extracto de kava WS 1490 en combinación con alcohol etílico sobre habilidades relevantes para la seguridad. Reporte de un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado contra placebo. *J Alcohol Drugs and Behaviour*, 30:96, 1993.
- HOFFERBERTH B: Eficacia de EGb 761 en pacientes con demencia senil del tipo Alzheimer. Un estudio doble ciego, controlado con placebo sobre diferentes niveles de investigación. *Human Psychopharmacology*, 9:215-222, 1994.
- HOLM E: Investigaciones sobre el perfil de eficacia de la D-L kavaína. Lugar de acción cerebral y ritmo del sueño-vigilia en experimentos animales. *Arzneim Forsch*, 41:673-683, 1991.
- ITIL T: Natural substances in psychiatry (Ginkgo biloba in dementia). *Psychopharmacology Bulletin*, 31:147-158, 1995.
- ITIL T: Central Nervous Systems effects of ginkgo biloba, a plant extract. *American Journal of Therapeutics*, 3:63-73, 1996.
- JOHNSON D: Perfil de acción neurofisiológica y tolerancia del extracto de kava WS 1490. *TW Neurologie/Psychiatrie*, 5(6):349-354, 1991.
- KLEIJNEN J: Ginkgo biloba. *The Lancet*, 340:1136-1139, 1992.
- KLINZER E: Eficacia de un extracto especial de kava en pacientes con estados de angustia, tensión y agitación de origen no psicótico. *Arzneim Forsch*, 42:584-588, 1991.
- KRETZSCHMAR R: Investigaciones comparativas sobre la eficacia anticonvulsiva de compuestos de pirona a partir de piper methysticum frost. *Arch Int Pharmacodyn*, 177:261-277, 1969.
- KRETZSCHMAR R: Investigaciones farmacológicas sobre la acción sedante-tranquilizante de piper methysticum frost. *Chemiker-Ztg*, 98:24-48, 1974.
- KÜNKEL H: EEG Profile of three different extractions of Ginkgo biloba. *Neuropsychobiology*, 27:40-45, 1993.
- LE BARS P: A placebo controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *JAMA*, 278:1327-1332, 1997.
- LINDE K: St Johns wort for depression -an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 313:253-258, 1996.
- LOZOYA X, GOMEZ E: *Fitofármacos*. Simposio IMSS Farmasa/Schwabe 1. México, 1997.
- LOZOYA X, GOMEZ E, BRUNNER M: *Neurophyto-pharmaceuticals*. Simposio IMSS Farmasa/Schwabe 2:109, México, 1998.
- MARWICK CH: Growing use of medicinal botanicals forces assessment by drug regulators. *JAMA*, 22:607-609, 1995.
- MCKENNA DJ: Kava: Ancient beverage to modern psychotherapeutic medicine. *Syllabus and Proceedings Summary*. American Psychiatric Association, 151st Annual Meeting, 143, 1998.
- MEYER H: *Farmacología del fármaco kava (piper methysticum frost)*. Habil-Schrift, Freiburg, 1966.
- MÜLLER WE: Effects of Hypericum extract in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiat*, 30 (supl.) 102-107, 1997.
- MÜNTE TF: Effects of oxazepam and a extract of kava roots (Piper methysticum) on event-related potentials in a word recognition task. *Neuropsychobiology*, 27:46-53, 1993.
- NAHRSEDT A: Biologically active and other chemical constituents of herb of hypericum perforatum. *Pharmacopsychiat*, 30 (supl.) 129-134, 1997.
- REH C: Extracto de hypericum en pacientes con depresión, otra alternativa. *Therapiewoche*, 42:1576-1581, 1992.
- TRUNZLER G: Fitoterapia ¿Ciencia o empirismo? *Fortschritte der Medizin*, 107:24, 1989.
- VOLZ HP: Extracto de Kava-kava WS 1490 versus placebo en trastornos de ansiedad. Un ensayo de 25 semanas, aleatorio, controlado con placebo en pacientes externos. *Psychopharmakotherapie*, 1:101-106, 1994.
- VOLZ HP: Controlled Clinical Trials of Hypericum extracts in depressed patients. An overview. *Pharmacopsychiat*, 30:72-76, 1997.
- WARNSNECKE G: Disfunciones psicósomáticas en climaterio femenino. *Fortschr Med*, 109:119-122, 1991.
- WOELK H: Tratamiento de pacientes que padecen de ansiedad. Estudio doble ciego: extracto especial de Kava-kava vs benzodiazepinas. *Z. Allgemeinmed*, 9:271-277, 1993.
- WOELK H: Beneficios y riesgos del extracto de hypericum. Estudio de monitoreo del medicamento realizado en 3,250 pacientes. *J Geriatr Psychiatr Neurol*, 7 (Supl. 1):34-38, 1994.