

PLANTAS MEDICINALES PARA ALTERACIONES DEL SUEÑO, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (IV)

María Emilia Carretero Accame

El lúpulo y la amapola de California son otras dos de las especies medicinales recomendadas en Fitoterapia en el tratamiento de las alteraciones del sistema nervioso central y el insomnio. El lúpulo se asocia frecuentemente a la pasiflora y sobre todo a la valeriana, de hecho el Comité de Plantas Medicinales de la EMA (HMPC) ha incluido entre sus monografías la de la combinación de ambas especies, valeriana y lúpulo. Esta combinación, así como los ensayos publicados sobre la misma, se comentarán en el artículo próximo dedicado a la raíz de valeriana.

LÚPULO

Humulus lupulus L., pertenece a la familia Cannabaceae, familia que consta solamente de dos géneros (*Humulus* y *Cannabis*) y 4-6 especies. Es una planta originaria según parece del este europeo y Asia occidental, aunque debido a su empleo, principalmente para elaborar la cerveza, se encuentra en la actualidad extensamente cultivado en zonas templadas de casi todo el mundo.

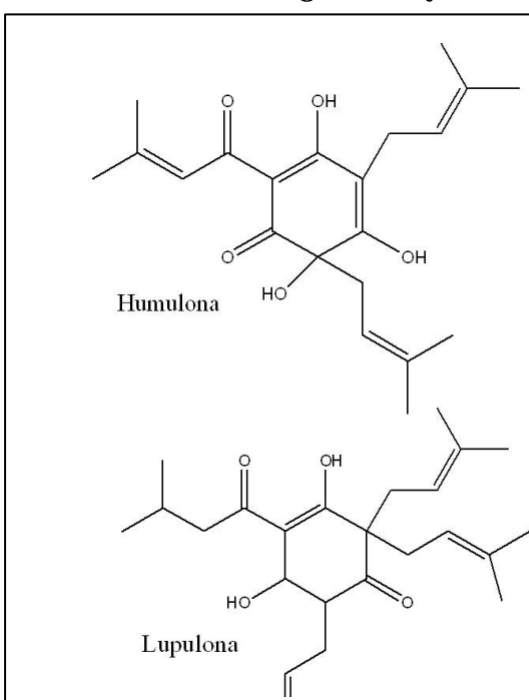


El lúpulo es una especie herbácea trepadora, rizomatosa con un tallo que puede alcanzar hasta 5(10) m, con hojas opuestas o alternas, generalmente palmatilobadas, con 3-5(7) lóbulos y cordadas en la base, largamente pecioladas y con los márgenes dentados. Planta dioica con inflorescencias masculinas bracteadas, dispuestas en racimos e inflorescencias femeninas, de entre 2 y 5 cm de longitud, formadas por brácteas ovaladas de color amarillo-verdoso, membranosas y superpuestas. Los tricomas glandulosos con resina que recubren la base de las brácteas reciben el nombre de lupulino. Los frutos son aquenios, globosos.

La droga está constituida por las inflorescencias femeninas, denominadas estróbilos o conos, con sabor amargo y aromático. Está incluida en diversas Farmacopeas, así como en las monografías de la OMS, Comisión E, ESCOP y EMA. Se define como: “la flor de lúpulo consiste en las inflorescencias femeninas, generalmente enteras, desecadas de *Humulus lupulus* L.”

Los estróbilos de lúpulo contienen una resina amarga (15-30 %) constituida por derivados prenilados de 1-acil floroglucinol, los llamados α -ácidos o humulonas (2-12%, humulona, cohumulona, adhumulona, etc.) y β -ácidos o lupulonas (1-10%, lupulona, colupulona, adlupulona, etc.) así como los productos derivados de su degradación oxidativa (2-metil-3-buten-2-ol). Se han aislado además flavonoides con estructuras diversas (flavonas, flavonoles, isoflavonas y chalconas, entre otros). Destacan las chalconas preniladas como

xantohumol (82-89 % de los flavonoides prenilados) que ha demostrado poseer actividades farmacológicas muy interesantes, desmetilxantohumol, etc. o, algunas



flavanonas como isoxantohumol, 8-prenilnaringenina (con potente actividad estrogénica) o 6-prenilnaringenina. El propio xantohumol se transforma durante la fabricación de cerveza o tras su ingestión en metabolitos activos como isoxantohumol y 8-prenilnaringenina. La droga contiene también aceite esencial (0,5-1,5 %) constituido principalmente por monoterpenos y sesquiterpenos (β -mirceno, limoneno, humuleno, β -cariofileno, farneseno, etc.). Este aceite esencial recién extraído de inflorescencias frescas, contiene también trazas de 2-metil-3-buten-2-ol, concentración que va aumentando durante el almacenamiento debido a la degradación de los ácidos, pudiendo llegar hasta un 0,15 % después de dos años a temperatura ambiente. Se han encontrado además otros compuestos como sales minerales, proteínas, taninos y ácidos fenólicos.

Aunque su cultivo en Europa se remonta a los primeros siglos de nuestra era (Plinio citaba el lúpulo como planta alimenticia), su uso terapéutico se conoce al menos desde el siglo IX. Las medicinas tradicionales de los distintos países, como por ejemplo la Ayurvédica o la China, y en Europa, han recomendado el empleo del lúpulo por su efecto sedante en el tratamiento del nerviosismo, insomnio, dolor, pero también como diurético, en casos de dispepsia, indigestión, falta de apetito, etc. Se aconsejaba introducir los estróbilos en la almohada para favorecer el sueño. La Fitoterapia actual reconoce para esta droga propiedades sedantes, hipnóticas, antimicrobianas y tónicas amargas. Desde hace unos años se conoce también su actividad estrogénica, antioxidante y antitumoral.

Actividad sobre el sistema nervioso central

Diversos autores han estudiado el posible mecanismo de acción del lúpulo a nivel central. Se ha comprobado mediante estudios de unión a receptores, que un extracto en metanol al 45% presenta afinidad por los receptores de melatonina y por algunos subtipos del receptor de serotonina.

La actividad sedante del lúpulo parece ser debida a su contenido en resina amarga, en concreto a los productos resultantes de la degradación oxidativa de dicha resina. Los alfa-ácidos se transforman en 2-metil-3-buten-2-ol, y éste junto a otros compuestos como el mircenol y el xantohumol, actúan aumentando la actividad del GABA lo cual inhibe el SNC. Se ha comprobado que esta última chalcona, xantohumol, se une a los receptores GABAA de neuronas del hipocampo.

Se ha estudiado ampliamente en ensayos *in vivo* el efecto producido por el lúpulo sobre las alteraciones del SNC y el sueño. Los resultados son en algún caso contradictorios, aunque el balance es positivo.

Las primeras investigaciones llevadas a cabo en ratón y rata a los que se administraron por vía oral, extractos etanólicos y con metilisobutilcetona de lúpulo o lupulona, no mostraron efectos sedantes. Pero posteriormente, extractos de la droga administrados vía i.p. en ratón disminuyeron de forma significativa la actividad locomotora espontánea, el efecto se observó únicamente con dosis bastante altas (10 g de extracto/kg).

Años más tarde se comprobó un efecto sedante, dosis-dependiente, tras administrar i.p. un extracto en ratón. Se pudo observar una disminución de la actividad locomotora y

aumento de la relajación muscular, junto con efecto analgésico. Por otra parte, el extracto incrementó el tiempo de sueño inducido por pentobarbital, redujo las convulsiones inducidas por pentilene-tetrazol y disminuyó la temperatura corporal.

Más recientemente, se ha comprobado que los extractos etanólico y en CO₂, administrados por vía oral, reducen en ratón la actividad locomotora espontánea, incrementan el tiempo de sueño inducido por ketamina y disminuyen la temperatura corporal. Todo ello, confirma un efecto sedante central. Sin embargo no se observó actividad ansiolítica. Las fracciones ricas en α - y β -ácidos, prolongan el sueño inducido por ketamina, aunque para obtener un efecto similar, la fracción con β -ácidos tuvo que ser administrada a una concentración seis veces mayor que la de α -ácidos.

Tanto el lúpulo como una fracción rica en α -ácidos, mostró en un ensayo en ratas ser capaz de aumentar el sueño barbitúrico y actividad antidepresiva. Posteriormente, una fracción en CO₂ rica en beta-ácidos produjo un aumento de la actividad exploratoria en campo abierto, disminución de la actividad hipnótica inducida por pentobarbital y empeoramiento de las convulsiones inducidas por picrotoxina. El aumento de la dosis administrada, permitió observar actividad antidepresiva mediante el test del laberinto elevado en cruz y el de la natación forzada. Los ensayos *in vitro* con esta fracción indujeron la disminución de la actividad GABAérgica, lo que podría explicar los efectos observados *in vivo*.

Se ha demostrado que el metilbutenol induce un efecto sedante en ensayos *in vivo*, pero este compuesto se encuentra en la droga en concentraciones muy bajas y por tanto, también en muy pequeña cantidad en preparados comerciales estandarizados en α -ácidos. Por ello, no se le podría considerar como el único responsable de la actividad, si bien parece ser que además se origina a partir del metabolismo de los α -ácidos.

Por otra parte, también hay que considerar la presencia de mirceno en el aceite esencial. Este compuesto se transforma en mircenol en la ebullición del lúpulo y el mircenol produce incremento del sueño barbitúrico en ratón y potencia la respuesta del receptor GABA_A en ensayos *in vitro*.

A pesar de los numerosos ensayos en animal de experimentación, no se encuentran apenas ensayos clínicos sobre la administración de estróbilos de lúpulo en alteraciones del SNC e insomnio. El complemento de la dieta con un suplemento de ácidos grasos poliinsaturados y lúpulo, no aportó resultados satisfactorios. Si se han publicado ensayos con resultados positivos para la combinación de valeriana y lúpulo, los cuales se comentarán, como ya se ha indicado, en el próximo artículo dedicado a la valeriana.

También se han llevado a cabo diversos trabajos de investigación para comprobar el efecto sedante de la cerveza sin alcohol. Tanto los ensayos en animal (codorniz común) como en humanos sanos (en uno de los ensayos 17 enfermeras sometidas a estrés por turnos rotatorios o turnos de noche), han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de este producto sobre el descanso nocturno.

Otras actividades

Una de las actividades tradicionales del lúpulo comprobada mediante experimentación es la antimicrobiana. Se ha observado su eficacia principalmente frente a bacterias gram positivas, *B. subtilis* y *S. aureus*. Esto parece deberse en gran medida a la presencia de humulona y lupulona, aunque también el aceite esencial ha mostrado dicha actividad. Por otra parte, también los ácidos amargos y las flavanonas han mostrado actividad antimicótica y, el xantohumol aislado, se comporta como un antiinfeccioso de amplio espectro, con actividad frente a bacterias gram positivo, hongos, algunos virus y *Plasmodium falciparum*. Incluso se ha observado un efecto sinérgico entre lupulona y xantohumol y algunos antibióticos.

Recientemente se ha estudiado el efecto de un extracto alcohólico de *H. lupulus* frente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensibles y resistentes a rifampina, comprobándose que concentraciones de 4 y 8 mg/ml poseen un marcado efecto inhibitorio sobre dichas cepas.

H. lupulus ha demostrado en numerosos ensayos *in vitro* e *in vivo* poseer actividad estrogénica. Ésta se atribuye a su importante contenido en flavanonas, principalmente 8-prenilnaringenina (25-60 mg/kg de estróbilos), acompañada de isoxantohumol, 6-prenilnaringenina y flavonoides geranilados; el xantohumol (chalcona) resultó ser inactivo o incluso antiestrogénico. Los escasos ensayos clínicos realizados con lúpulo, se dedican a evaluar su actividad y la de alguno de sus componentes sobre la sintomatología menopáusica y postmenopáusica (sofocos, sudores, insomnio, etc.).

Por otra parte, se han publicado numerosos trabajos principalmente a partir del año 2000, sobre el papel como agentes quimiopreventivos de algunos de los componentes aislados del lúpulo. Estos compuestos presentan propiedades antioxidantes y antitumorales útiles en la prevención y tratamiento de algunos tipos de cáncer.

Tanto los extractos de lúpulo como algunas fracciones y compuestos aislados han demostrado además poseer actividad antiinflamatoria y antioxidante. El xantohumol es también antiagregante plaquetario, lo que podría convertirle en un importante agente preventivo de afecciones cardiovasculares. Ha demostrado poseer además una potente actividad neuroprotectora.

Las indicaciones aprobadas para esta droga son para mejorar los síntomas leves de estrés mental y trastornos del sueño. También en casos de ansiedad e intranquilidad, si bien la monografía de la EMA señala que su uso se basa únicamente en su empleo durante un largo tiempo (uso tradicional).

La medicina tradicional incluye además su empleo oral como digestivo amargo y estimulante del apetito y, por vía tópica, en pequeñas heridas y lesiones cutáneas.

La posología aconsejada por ESCOP es:

? Infusión: 0,5 g de droga/2-4 veces/día

? Extracto fluido (1:1 en etanol al 45%): 0,5-2 ml hasta 3 veces/día

? Tintura (1:5 en etanol al 60%): 1-2 ml hasta 3 veces/día

También pueden administrarse otros preparados equivalentes.

Por su parte la EMA añade: - 0,5-1,0 g de droga

Extracto fluido (1:10), vino dulce correspondiente a 1,25 g de droga

Para tratar los síntomas de estrés mental aconseja tomar una dosis hasta 4 veces/día y para favorecer el sueño, una dosis entre media y una hora antes de acostarse y si es preciso otra dosis por la tarde.

Los estróbilos de lúpulo se consideran atóxicos, pero ante la falta de datos específicos, no se recomienda su empleo por vía oral en niños menores de 12 años. Por la misma razón no se recomienda durante el embarazo y lactancia. Debe tenerse precaución en caso de manejo de maquinaria pesada o conducción de vehículos. Se ha detectado algún caso de hipersensibilidad a los componentes del lúpulo.

Aunque su actividad farmacológica es importante, la mayor parte de los cultivos de lúpulo se destinan a la fabricación de la cerveza, bebida conocida desde hace miles de años a la que el lúpulo proporciona aroma y sabor amargo, pero además, como acabamos de ver, también compuestos antioxidantes y con otras propiedades beneficiosas para la salud. Por ello, el consumo moderado de cerveza puede considerarse saludable.

AMAPOLA DE CALIFORNIA (*Eschscholtzia californica* Cham.)

Se trata de una planta originaria de California y zona norte de Méjico y hoy ampliamente distribuida por diferentes zonas del mundo debido a que, como consecuencia de haber sido cultivada como planta ornamental por la belleza de sus flores, ha pasado a ser especie invasiva en ecosistemas de todo el mundo (Australia, Sudáfrica, Chile).

Es una especie anual de tamaño no muy grande, entre 30 y 60 cm de altura, con tallos erectos, glaucos, recorridos por canales longitudinales no profundos y hojas de color verde blanquecino, aisladas, alternas, pinnatifidas y profundamente recortadas en segmentos lineales. Las flores son actinomorfas, dímeras, solitarias y axilares, de color intenso amarillo-anaranjado y con un largo pedúnculo. Los frutos, como ocurre en las

papaveraceas, son cápsulas dehiscentes, oblongas, que contienen abundantes semillas redondeadas de pequeño tamaño.

En la actualidad, los cultivos de células y de tejidos de esta especie vegetal se emplean con fines científicos, en el área de la biotecnología, para la elucidación de los procesos biosintéticos que conducen a la producción de metabolitos secundarios, especialmente de alcaloides isoquinoleínicos.

En fitoterapia se emplean las partes aéreas en plena floración, sumidades floridas.

Sus componentes activos principales son de naturaleza alcaloídica. Se han identificado alcaloides isoquinoleínicos de diversos grupos estructurales: pavinas (eschscholtzina, eschscholizina, californina, californidina, etc.), protopinas (principalmente α - y β -alocriptopina), aporfinas (laurotetanina, glaucina, isocoridina, etc.), benzofenantridinas (sanguinarina, queleritrina, quelidonina, dihidromacarpina, etc.), protoberberinas (coptisina) y bencilisoquinoleínas. Así como todos estos alcaloides se encuentran en las raíces, en la parte aérea, las benzofenantridinas solo se han detectado en concentración muy pequeña (trazas).

Además contiene flavonoides: quercitrina y heterósidos de quercetina y de isoramnetina; heterósidos cianógenos; carotenoides y fitosteroles.

En la actualidad se utiliza por sus propiedades sedantes y ligeramente analgésicas, reconocidas por la medicina tradicional de los indios americanos y en cierta forma validadas mediante ensayos experimentales.

En ratones se comprobó que la administración de dosis de entre 12,5 y 100 mg/kg provocaba una disminución significativa de la actividad motora y de la conducta exploratoria, así como reducía el tiempo de latencia en la inducción al sueño provocada por barbitúricos. Igualmente, la administración por vía intraperitoneal de una tintura de *E. californica* a ratones prolonga la duración del sueño inducido por pentobarbital y produce una reducción de los movimientos espontáneos de los animales tratados. El extracto acuoso favorece la inducción al sueño y disminuye la actividad motora.

Los mecanismos de acción implicados en esta actividad sedante no están suficientemente esclarecidos. Para el extracto hidroalcohólico se ha verificado un efecto inhibitorio en la degradación enzimática de catecolaminas, mediante la inhibición de dopamina beta-hidroxilasa y monoamino oxidasa B (MAO-B), y sobre la síntesis de adrenalina.

Además del efecto sedante, en ratones, a dosis bajas (25mg/kg), parece ejercer efecto ansiolítico. Este efecto podría estar relacionado con los receptores benzodiazepénicos pues queda anulado cuando se utiliza un antagonista de los mismos (flumazenil). Por el contrario, también en ratón, no parece tener actividad anticonvulsivante, ni relajante muscular. Igualmente se constata actividad analgésica periférica.

En cuanto a la actividad de los componentes aislados sobre la funcionalidad del SNC se ha comprobado que protopina incrementa la fijación del GABA a receptores sinápticos de membrana y algunos alcaloides bencilisoquinoleínicos como reticulina-9 y reticulina-14, identificados en la amapola de California y probablemente precursores del resto de los alcaloides, han mostrado poseer actividad inhibitoria sobre el enzima butirilcolinesterasa de plasma humano aunque no sobre la acetilcolinesterasa. La sanguinarina si ejerce un efecto inhibitorio de la acetilcolinesterasa.

También se han evaluado los efectos de un preparado empleado en Alemania que contiene *E. californica* y *Corydalis cava* en proporción 4:1, los resultados parecen indicar que actúan de forma sinérgica para mantener niveles adecuados de catecolaminas y por ello ejercer un efecto sedante.

Pero además se ha comprobado que los extractos acuosos de amapola de California ejercen un efecto relajante sobre musculatura intestinal. El extracto acuoso inhibe las contracciones inducidas por BaCl₂ en yeyuno aislado de rata. Esta actividad antiespasmódica se ha relacionado con la presencia del alcaloide protopina que ha demostrado ejercer actividad anticolinérgica, si bien ligera, en íleon aislado de cobaya.

La alocriptopina posee propiedades bradicardizantes (disminución de ritmo cardíaco por debajo de 60 pulsaciones por minuto) y antifibrilantes, además parece mejorar el flujo

coronario y la sanguinarina, alcaloide del grupo de las benzofenantridinas tiene actividad inhibidora de la ATPasa Na⁺/K⁺ (inotropismo +), bactericida y fungicida.

Los estudios científicos realizados en el hombre, son muy escasos. En el año 2004 se publicaron los resultados de un estudio aleatorizado doble ciego, controlado frente a placebo, en 264 pacientes, la mayoría mujeres (81%), con una media de edad de 44,6 años, diagnosticados de trastornos de ansiedad leve a moderada (nivel entre 16 y 28 de la escala de Hamilton). Se les administró un preparado elaborado con una combinación de plantas: *E. californica* y *Crataegus oxyacantha* (espinillo blanco) y magnesio. Los resultados indicaron una mejoría objetiva tanto en los síntomas de ansiedad (escala de Hamilton) como en la percepción subjetiva de los mismos por parte de los pacientes tratados significativamente mayor que lo observado en el grupo placebo. Se observó además una buena tolerabilidad, y solo unos pocos pacientes (11%) manifestaron alteraciones digestivas y psicopatológicas leves. La incidencia de efectos adversos fue solo ligeramente superior que la observada en el grupo placebo (9,7%). En el estudio también se analizó la capacidad del preparado para disminuir el tiempo de conciliación del sueño y la calidad del mismo, siendo en ambos casos favorable al preparado respecto al placebo.

En cuanto a las indicaciones terapéuticas los preparados que contienen amapola de California pueden recomendarse como sedantes, ansiolíticos y antiespasmódicos en el tratamiento sintomático de estados de ansiedad y cuadros asociados como alteraciones del sueño y nerviosismo.

La posología recomendada en varios tratados de Fitoterapia es de 2 g en infusión (150 ml de agua), 3 o más tazas al día. En forma de extracto fluido (1:1), 30-50 gotas (1-2ml) de una a 3 veces al día.

Se han realizado estudios de toxicidad con el extracto en ratón (8 g/kg vía oral e intraperitoneal) y con la droga pulverizada (2 g/kg/día durante 4 semanas, vía oral). En ningún caso se observó ningún signo de toxicidad fisiológica y/o relacionada con el comportamiento. Sin embargo, esta planta debe emplearse con precaución en caso de glaucoma ya que podría incrementar la presión intraocular por su efecto inhibidor de la degradación de catecolaminas.

No se recomienda su empleo durante el embarazo por la actividad ligeramente oxicítica de alguno de sus alcaloides, y tampoco en periodo de lactancia pues podrían pasar a leche materna.

Su empleo de forma concomitante con otros sedantes del SNC podría incrementar el efecto. Asimismo, al inhibir la monoaminoxidasa B, podría potenciar el efecto de fármacos inhibidores de esta enzima originando crisis hipertensivas. Por todo ello se aconseja que la utilización de esta planta medicinal se realice bajo la supervisión de un profesional sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

- ? Aoshima H, Takeda K, Okita Y, et al. Effects of beer and hop on ionotropic gamma-aminobutyric acid receptors. *J Agric Food Chem* 2006, 54(7): 2514-9.
- ? Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, 2000.
- ? Bowe J, Feng Li X, Kinsey-Jones J, et al. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flashes. *J Endocrinol* 2006, 191(2): 399-405.
- ? Cahliková L, Macáková K, Kunes J et al. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory compounds from *Eschscholzia californica* (Papaveraceae). *Nat Prod Commun* 2010, 5(7):1035-8.
- ? Christofell J, Rimoldi G, Wutke W. Effects of 8-prenylnaringenin on the hypothalamo-pituitary-uterine axis after 3-month treatment. *J Endocrinol* 2006, 188(3): 397-405.
- ? Cornu C, Remontet L, Noel-Baron F et al. A dietary supplement to improve the quality of sleep: a randomized placebo controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2010, 10: 29. doi: 10.1186/1472-6882-10-29.
- ? EMEA. Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. Doc. Ref. EMEA/HMPC/513617/2006, London, 11 July 2008
- ? ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2ª ed., Ed Thieme, 2003.
- ? Flora Ibérica: plantas vasculares de la Península Ibérica e Islas Baleares. Vol. III, 2ª ed., editores, Castroviejo S [et al.]. Real Jardín Botánico, CSIC, 2005. http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/03_063_00_CANNABACEAE.pdf
- ? Franco L, Sánchez C, Bravo R et al. The sedative effect of non-alcoholic beer in healthy female nurses. *PLoS One* 2012, 7(7): e37290. doi:10.1371/journal.pone.0037290.

- ? Franco L, Sánchez C, Bravo R *et al.* The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta Physiologica Hungarica* 2012, 99(2): 133-9.
- ? Gerhäuser C. Broad spectrum antiinfective potential of xanthohumol from hop (*Humulus lupulus* L.) in comparison with activities of other hop constituents and xanthohumol metabolites. *Mol Nutr Food Res* 2005, 49(9): 827-31.
- ? Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin* 2004, 20(1):63-71.
- ? Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H *et al.* A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 2006, 54(2): 164-75.
- ? Kleber E, Schneider W, Schafer HL, Elstner EF. Modulation of key reactions of the catecholamine metabolism by extracts from *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. *Arzneimittel-Forschung* 1995, 45(4):127-31.
- ? Lee YM, Hsieh KH, Lu WJ *et al.* Xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus*), prevents platelet activation in human platelets. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, doi:10.1155/2012/852362
- ? Liu J, Burdette JE, Xu H *et al.* Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001, 49(5): 2472-9.
- ? Milligan SR, Kalita JC, Pocock V *et al.* The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(12): 4912-5.
- ? Natarajan P, Katta S, Andrei I *et al.* Positive antibacterial co-action between hop (*Humulus lupulus*) constituents and selected antibiotics. *Phytomedicine* 2008, 15(3): 194-201.
- ? Overk CR, Yao P, Chadwick LR *et al.* Comparison of the *in vitro* estrogenic activities of compounds from hops (*Humulus lupulus*) and red clover (*Trifolium pratense*). *J Agric Food Chem* 2005, 53(16): 6246-53.
- ? Rad M, Hümpel M, Schaefer O, *et al.* Pharmacokinetics and systemic endocrine effects of the phyto-oestrogen 8-prenylnaringenin alter single oral doses to postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol* 2006, 62(3): 288-96.
- ? Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2ª edición, 2002.
- ? Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, *et al.* Behavioral effects of the american traditional plant *Eschscholtzia californica* sedative and anxiolytic properties. *Planta Med* 1991, 57(3): 212-216.
- ? Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, *et al.* Neurophysiological Effects of an Extract of *Eschscholtzia californica* Cham. (Papaveraceae). *Phytother Res* 2001, 15(5): 377-381
- ? Rombi M. 100 Plantes Médicinales. Composition, mode d'action et intérêt thérapeutique. Ed. Romart. 1998.
- ? Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, *et al.* Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011, 21(12): 841-60.
- ? Saugspier M, Dorn C, Czech B *et al.* Hop bitter acids inhibit tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells *in vitro*. *Oncol Rep* 2012, 28(4): 1423-8.
- ? Schäfer HL, Schafer H, Schneider W, Elstner EF. Sedative action of extracts combinations of *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. *Arzneimittel-Forschung* 1995; 45(2): 124-126.
- ? Schiller H, Forster A, Vonhoff C, *et al.* Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts. *Phytomedicine* 2006, 13(8): 535-41.
- ? Serkani JE, Isfahani BN, Safaei HG *et al.* Evaluation of the effect of *Humulus lupulus* alcoholic extract on rifampin-sensitive and resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Res Pharm Sci* 2012, 7(4): 235-42.
- ? Van Cleemput M, Heyerick A, Libert C *et al.* Hop bitter acids efficiently block inflammation independent of GRalpha, PPARalpha, or PPARgamma. *Mol Nutr Food Res* 2009, 53(9): 1143-55.
- ? Villaescusa Castillo L, Martín López T. Fitoterapia para el insomnio, la ansiedad y el nerviosismo. En: Manual de Fitoterapia, eds. Castillo García E, Martínez Solís I. Ed. Elsevier Masson, pp 167-185, 2007.
- ? Vincieri FF. An approach to the study of the biological activity of *Eschscholtzia californica* Cham. *Pharmacol Res Commun* 1988, 20 Suppl 4: 41-44.
- ? Yen TL, Hsu CK, Lu WJ *et al.* Neuroprotective effects of xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus*), in ischemic stroke of rats. *J Agric Food Chem* 2012, 60(8): 1937-44.
- ? Zanolli P, Zavatti M, Rivasi M, *et al.* Evidence that the ßacids fraction of hops reduces central GABAergic neurotransmission. *J Ethnopharmacol* 2007, 109(1): 87-92.
- ? Zanolli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol* 2008, 116: 383-396