

ACCIÓN NEUOTRÓPICA DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE *MELISSA OFFICINALIS* (TORONJIL) EN EL COMPORTAMIENTO DEL NIÑO ANSIOSO, CON Y SIN EXPERIENCIA DENTAL

NEUOTROPIC ACTION OF THE HYDROALCOHOLIC EXTRACT OF *MELISSA OFFICINALIS* IN THE DENTAL BEHAVIOUR OF ANXIOUS CHILD PATIENT, WITH AND WITHOUT DENTAL EXPERIENCE

Karina Pardo-Aldave¹

Pardo Aldave K. Acción neurotrópica del extracto hidroalcohólico de *Melissa Officinalis* (Toronjil) en el comportamiento del niño ansioso, con y sin experiencia dental. Revista Kiru. 2009; 6(2) : 67-71

RESUMEN

Objetivo: Determinar la acción neurotrópica del extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* en el comportamiento odontológico del paciente niño ansioso, con y sin experiencia dental.

Material y Método: Ensayo clínico randomizado a doble ciego en el cual participaron 64 niñas pertenecientes al colegio Juana Alarco de Dammert (Lima, Perú), de 6 años de edad, con y sin experiencia dental, que presentaban ansiedad, la cual fue diagnosticada con la prueba de dibujo y colores (Test de Colores y Test del Dibujo de la Figura Humana de Koppitz).

Se conformaron dos grupos; el primero recibió una única dosis (2,5 mg/kg) de extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* (toronjil) y el segundo recibió un placebo. El comportamiento de las niñas durante la profilaxis y colocación de sellantes fue evaluado 30 minutos después de la administración del extracto o placebo mediante la Escala Conductual de Houpt.

Resultados: Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el comportamiento y ansiedad de las niñas, con y sin experiencia dental, que recibieron placebo y extracto, durante el tratamiento de profilaxis y sellante (Prueba de Chi cuadrado, $p = 0,000$ y Prueba exacta de Fisher, $p = 0,000$ respectivamente).

Conclusión: La dosis de 2,5 mg/kg del extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* produce un comportamiento mejor comportamiento y ansiedad baja en el niño ansioso, con y sin experiencia, en el tratamiento de profilaxis y sellante.

Palabras clave: *Melissa officinalis*, ansiedad, conducta infantil.

ABSTRACT

Objective: To determine the neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *M. officinalis* in the dental behaviour of anxious child patient, with and without dental experience.

Material and Method: Double-blind, randomised, controlled trial with the participation of 64 girls from the school Juana Alarco from Dammert (Lima, Peru), 6 years of age, with and without dental experience who presented anxiety, which was diagnosed with evidence of the color and drawing test (colors test and drawing test of the human figure of Koppitz). Two groups were formed; the first received a unique dose (2.5 mg/kg) of hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* (lemon balm) and the second received a placebo. The behaviour of girls during prophylaxis and placebo sealants was evaluated 30 minutes after the administration of the extract or placebo by the Houpt Behavior Rating Scale

Result: Statistically significant difference was found between the behaviour and anxiety of girls, with and without dental experience, who received placebo and extract, during the treatment of prophylaxis and sealant (chi-square test, $p = 0.000$ and Fisher's exact test, $p = 0.000$ respectively).

Conclusion: The dose of 2.5 mg/kg of the hydroalcoholic extract of *M. officinalis* produces excellent behaviour and low anxiety in the anxious child, with and without experience, in the treatment of prophylaxis and sealant.

Key words: *Melissa officinalis*, anxiety, child behavior.

¹ Magister en Estomatología, Docente de la Facultad de Odontología. Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

Correspondencia

Karina Pardo Aldave

Correo electrónico: khiezay@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Existe un grupo de pacientes infantiles que debido a la ansiedad que presentan en la consulta odontológica requieren del uso de "sedación consciente", técnica farmacológica empleada en odontopediatría para modificar la conducta del niño ansioso¹. Pero no todos pueden

recibir medicación farmacológica; en algunos se contraindica el uso de fármacos convencionales debido a que presentan enfermedades sistémicas o simplemente son reacios a tomar fármacos.

La ansiedad se define como el conjunto de reacciones psicológicas y fisiológicas del paciente ante cualquier situación que le suscite vivencias de amenaza, incluyendo el propio ambiente del consultorio odontológico². Es conocido que la ansiedad al tratamiento dental puede producir un comportamiento y actitud no cooperadora. Entre las estructuras anatómicas relacionadas con la ansiedad en el sistema nervioso se incluyen: a) *receptor GABA_A*, cuya activación produce efecto inhibitorio postsináptico, b) *complejo receptor GABA/benzodiazepina (GABA_A)*, sitio de unión para benzodiazepinas, que según propuestas pueden tener participación en los mecanismos que originan la ansiedad^{3,4}. Ante la alta prevalencia de ansiedad dental en niños⁵ y los problemas de salud que pudieran impedir el manejo farmacológico de su conducta, la aplicación de sustancias naturales como el extracto de *M. officinalis* podría ser una alternativa eficaz para su control.

La planta de *M. officinalis* (toronjil) tiene una historia medicinal bien documentada que data de aproximadamente 50 a 80 años a.C.⁶. Su semilla fue traída al Perú, de España, en tiempos del Virrey Toledo⁷.

Entre sus propiedades destacan sus efectos calmante, ansiolítico y acción sedativa-hipnótica⁸, por lo que puede actuar modulando la conducta. Su administración está indicada también en disturbios del sueño y en la atenuación de los síntomas de desórdenes nerviosos, incluyendo la reducción de la excitabilidad⁹, ansiedad¹⁰ y estrés¹¹.

En relación con la administración de *M. officinalis* en niños, se encontró que es una planta calmante suave, reduce el dolor de cabeza y baja la fiebre¹². Asimismo, se reportó como un elemento útil en el tratamiento de la hiperactividad y déficit de atención en niños^{13,14}; además, la combinación de *Valeriana* y *Melissa officinalis* fue segura y efectiva en el tratamiento de la inquietud e insomnio en niños de 12 años¹⁵.

Existen diversos principios activos responsables de estas propiedades y pueden encontrarse en: a) aceite esencial, cuyo elemento principal es el citral, además del geraniol y linalol¹⁶ y citronelal¹⁷. Estos componentes son utilizados como somnífero suave¹⁸, o b) en los extractos polares: aldehídos monoterpénicos, flavonoides, compuestos polifenólicos (especialmente el ácido rosmarínico) y glucósidos de monoterpénos (19,20). Recientemente se ha demostrado que el ácido rosmarínico, administrado por vía intraperitoneal en ratón, presenta actividad ansiolítica a dosis bajas, sin que se produzca daño en el ADN del tejido cerebral (21).

Sin embargo, su mecanismo de acción aún no es claro⁹. No obstante, se ha demostrado que podrían estar implicados las siguientes estructuras anatómicas

del sistema nervioso: inhibición de la enzima GABA-transaminasa (IC₅₀ del extracto acuoso de melisa = 0,35 mg/ml) con el consiguiente incremento de dicho neurotransmisor a nivel cerebral²². Además, la afinidad de diversos componentes del extracto etanólico, por el receptor benzodiazepínico GABA_A, originaría un incremento en la sensibilidad de dicho receptor al GABA endógeno²³.

No presenta efectos adversos²⁴ ni genotóxicos^{25, 26}. Sin embargo, se recomienda no ingerirla durante el embarazo y la lactancia²⁷ además de usarla con cautela en pacientes con problemas de tiroides^{28, 29, 30}.

Diversos estudios han evaluado las propiedades de la *M. officinalis*, encontrando importantes propiedades sedativas, calmantes y ansiolíticas. Un tónico compuesto por 13 plantas medicinales y cuyo componente principal fue la *M. officinalis* mostró mejorar significativamente las palpitations e inquietud de pacientes con ansiedad³¹. El extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* manifiesta tener propiedades sedativas, como en la reducción significativa de la actividad conductual en ratones^{32, 33}. En adultos jóvenes se encuentra un aumento significativo de la calma en dosis de 900 mg y 300 mg de un extracto estandarizado (24). Se confirmó en estudios posteriores que la dosis de 1600 mg de *M. officinalis* mejoraba significativamente el desempeño de la memoria e incrementaba la calma³⁴.

Un año más tarde se demostró que la dosis de 600 mg producía una mejora significativa en la calma. No se encontraron efectos adversos. Los resultados sugirieron que el extracto de *M. officinalis* podía atenuar el efecto subjetivo del estrés inducido en el laboratorio a jóvenes adultos²⁴. Asimismo, se confirmó que la combinación de *M. officinalis* y *Valeriana officinalis* poseía propiedades ansiolíticas⁹.

El propósito de este estudio fue determinar la acción neurotrópica del extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* en el comportamiento odontológico del paciente niño ansioso, con y sin experiencia dental.

MATERIAL Y MÉTODO

Sesenta y cuatro niñas de 6 años de edad formaron parte del estudio. Las participantes fueron reclutadas en el Colegio Juana Alarco de Dammert (Lima Perú). Los criterios de inclusión fueron: reportar buen estado de salud, ansiedad dental diagnosticada por una psicóloga, con el Test de Colores y Test del Dibujo de la Figura Humana de Koppitz³⁵, y reportar experiencia dental negativa y sin experiencia dental previa. Criterios de exclusión fue el uso de medicación en el tiempo del estudio. Los padres firmaron un consentimiento. Adicionalmente las niñas dieron su asentimiento verbal antes de empezar el estudio.

Escalas empleadas

Test de Colores y Test del Dibujo de la Figura Humana de Koppitz

El test del dibujo de la figura humana (Test DFH) fue creado por Elizabeth Münsterberg Koppitz en 1965. El DFH es un test proyectivo, gráfico de lápiz y papel aplicable en niños de 5 a 12 años; la administración puede ser individual o grupal, no hay tiempo límite³⁶. Los DFH reflejan las actitudes del niño hacia las tensiones y exigencias de la vida y su modo de enfrentarlas también. Pueden verse los miedos y ansiedades que pueden afectarlos consciente o inconscientemente en un momento dado^{35, 37}.

Escala Conductual de Houpt

Relaciona el campo dental con el procedimiento de sedación. Evalúa cuatro puntos importantes: sueño, llanto, movimiento y el comportamiento en general³⁸. Fue creada y validada por Houpt y colaboradores en 1985³⁹; desde entonces ha sido comúnmente usada en varias investigaciones⁴⁰, ya que define los ítems para la observación del comportamiento del niño⁴¹. Se ha aplicado para evaluar el comportamiento de niños desde los 23 a 46 meses de edad⁴² hasta niños de 12 a 16 años⁴⁰. Presenta 6 categorías, las cuales, tienen un puntaje que va desde el 1 para definir al comportamiento de fracaso hasta el 6 para definir al comportamiento excelente (Tabla 1).

Tabla 1. Escala Conductual de Houpt

Puntaje	Categoría	Definición
1	FRACASO	No se realizó tratamiento.
2	POBRE	Tratamiento interrumpido sólo se prestó parcialmente.
3	FAVORABLE	Tratamiento interrumpido, pero eventualmente completado.
4	BUENO	Difícil, pero se performó todo el tratamiento.
5	MUY BUENO	Algo de llanto o movimiento limitado. Se realizó todo el tratamiento.
6	EXCELENTE	No hubo llanto o movimiento. Se realizó todo el tratamiento.

Procedimientos y técnicas

Determinación de la toxicidad aguda: Dosis letal 50 (DL50) del extracto acuoso de *M. officinalis*

Se tomaron ratones albinos al azar, formándose cuatro grupos de experimentación que recibieron, por vía oral, las dosis: 500, 1 000, 3 000 y 15 000 mg/kg, dosis máximas posibles a evaluar⁴⁴, y un grupo control recibió cloruro de sodio al 0,85%. Luego de siete días de observación, no se detectó toxicidad letal en ninguna de las dosis ensayadas; por lo tanto, la DL50 es mucho mayor que 15 000 mg/kg (DL50 >15 000); clasificando al extracto como prácticamente no tóxico según el criterio de Williams, 1985⁴⁵.

Screening fitoquímico del extracto hidroalcohólico de *M. officinalis*

Se preparó una batería de nueve tubos de ensayo; en ellos se colocó un mililitro de extracto en estudio y tres gotas de reacciones de coloración. Se identificaron los siguientes compuestos orgánicos: taninos (gelatina),

compuestos fenólicos (cloruro férrico), flavonoides (Shinoda), glicósidos (Molisch), compuestos carbonilos (2,4 dinitrofenilhidrazina), alcaloides (Dragendorff), esteroides (Liebermann Burchard) y aminoácidos (Ninhidrina).

Obtención del agente administrado

En el presente estudio se utilizó un extracto hidroalcohólico liofilizado, para lo cual se realizaron dos maceraciones, a temperatura ambiente y en estufa, de las hojas deshidratadas de *M. officinalis* en una mezcla de 30:70 etanol/agua destilada. Se llevó el extracto hidroalcohólico obtenido a un rotavapor para eliminar el etanol. Con el extracto concentrado se realizó una liofilización (para que conserve sus principios activos); se elaboró una dosis de 2,5 mg/kg. Se usó un placebo para el grupo control, el que consistió en agua destilada y colorantes vegetales.

Diseño

La presente investigación fue un ensayo clínico randomizado a doble ciego. Se confeccionó una secuencia de asignación aleatoria, utilizando como recurso el uso de dados. El encubrimiento de la asignación se realizó mediante el uso de un sobre cerrado, que fue entregado directamente a la asistenta dental encargada de realizar la administración del agente. El cegamiento de la niña consistió en dar características físicas similares al placebo y extracto: sabor, color, forma de presentación, colocados en frascos (color ámbar) iguales y etiquetados. El investigador principal y la paciente desconocieron en todo momento qué agente fue administrado (ensayo a doble ciego).

Exámenes clínicos

Se realizó en el consultorio dental del colegio Juana Alarco de Dammert. Las niñas fueron seleccionadas de acuerdo con los criterios de selección. Se informó al padre de familia acerca del trabajo de investigación, solicitándole algunos datos personales de la niña. Se efectuó la prueba de dibujo y colores. Antes y después de la profilaxis y colocación de sellantes, una psicóloga evaluó los dibujos mediante el Test de Colores⁴⁶ y Test del Dibujo de la Figura Humana de Koppitz^{37, 35} y determinó el nivel de ansiedad: ausencia, presencia baja y presencia alta. Se pesaron a las niñas descalzas. Cada agente fue administrado media hora antes del examen clínico⁴⁷ y estuvo a cargo de la asistenta dental. El investigador principal realizó la profilaxis y colocación del sellante fotocurable sin la presencia del padre de familia, utilizando un esquema de

procedimientos igual para todas las niñas, al final del cual evaluó el comportamiento del niño empleando como instrumento la Escala Conductual de Houpt⁴². El análisis estadístico incluyó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar la asociación entre la variable comportamiento según el agente administrado y la prueba exacta de Fisher para determinar la relación de causalidad entre la variable ansiedad y el agente administrado.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que los niños ansiosos frente al tratamiento de profilaxis y que sólo recibieron placebo, con y sin experiencia dental, fueron 13 casos (81,25%) y 8 casos (50,0%) con un comportamiento favorable, respectivamente; mientras que a los que se les administró el extracto, con y sin experiencia dental, el comportamiento fue excelente en 8 casos (50,0%) y 12 casos, (75,0%) respectivamente.

En la colocación del sellante, en el grupo de niños, con y sin experiencia dental, que sólo recibió la sustancia placebo, el comportamiento fue principalmente bueno: 10 casos (62,5%), mientras que a los que se les administró el extracto, con experiencia dental, el comportamiento fue principalmente muy bueno: 12 casos (75,0%), y sin experiencia dental, se presentó un comportamiento excelente: 8 casos (50,0%). Las diferencias en el comportamiento de niños, con y sin experiencia, que recibieron placebo y extracto, frente al tratamiento de profilaxis y sellante fue estadísticamente significativa ($p = 0,000$) (Tabla 2).

Tabla 2. Comportamiento odontológico del paciente niño ansioso, con y sin experiencia dental, según el agente administrado durante el tratamiento de profilaxis y sellante

Comportamiento del niño	Profilaxis								Sellante							
	Con experiencia				Sin experiencia				Con experiencia				Sin experiencia			
	Extracto		Placebo		Extracto		Placebo		Extracto		Placebo		Extracto		Placebo	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fracaso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pobre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Favorable	4	25	13	81,25	4	25	8	50	0	0	3	18,75	0	0	6	37,5
Bueno	0	0	3	18,75	0	0	4	25	0	0	10	62,5	3	18,75	10	62,5
Muy bueno	0	0	0	0	0	0	4	25	12	75	3	18,75	5	31,25	0	0
Excelente	8	50	0	0	12	75	0	0	4	25	0	0	8	50	0	0

* Se empleó la prueba Chi-cuadrado ($p = 0,000$)

Al evaluar la ansiedad en el grupo de niños, con y sin experiencia dental, frente al tratamiento de profilaxis,

el grupo de niños que recibió placebo presentó en un alto porcentaje una presencia alta de ansiedad: 13 casos

(81,25%); mientras que los que recibieron el extracto presentaron en su totalidad ansiedad baja, 16 casos (100,0%) y 11 casos (68,75%), respectivamente. Frente al tratamiento de sellantes, los niños con y sin experiencia dental que recibieron placebo, el nivel de ansiedad fue principalmente alto: 12 (75,0%) y 13 (81,25%), respectivamente; mientras que a los niños con y sin ex-

periencia que se les administró extracto, presentaron un nivel de ansiedad bajo: 12 casos (75,0%) y 13 casos (81,25%), respectivamente.

Las diferencias en la ansiedad de niños, con y sin experiencia, que recibieron placebo y extracto, frente al tratamiento de profilaxis y sellante fue estadísticamente significativa ($p = 0,000$) (Tabla 3).

Tabla 3. Ansiedad del paciente niño, con y sin experiencia dental, según el agente administrado frente al tratamiento de profilaxis y sellante

Prueba de dibujo o colores	Profilaxis								Sellante							
	Con experiencia				Sin experiencia				Con experiencia				Sin experiencia			
	Extracto		Placebo		Extracto		Placebo		Extracto		Placebo		Extracto		Placebo	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausencia	0	0	0	0	5	31,25	3	18,75	4	25	0	0	3	18,75	0	0
Presencia baja	16	100	3	18,75	11	68,75	0	0	12	75	4	25	13	81,25	3	18,75
Presencia alta	0	0	13	81,25	0	0	13	81,25	0	0	12	75	0	0	13	81,25

+ Se empleó la prueba exacta de Fisher ($p = 0,00$)

DISCUSIÓN

El presente ensayo clínico aleatorio a doble ciego determinó la acción neurotrópica del extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* en el comportamiento odontológico del paciente niño ansioso, con y sin experiencia dental.

En la presente investigación se encontró que el extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* influiría en el comportamiento del niño, con experiencia, cuando se realiza una profilaxis, haciendo que este sea más colaborador, menos desconfiado y temeroso al tratamiento de profilaxis. Del mismo modo, se observa que aun los niños sin experiencia dental requieren de un medio que permita un mejor control del comportamiento frente al tratamiento de profilaxis, el cual podría ser obtenido a través de la administración del extracto hidroalcohólico de *M. officinalis*. De acuerdo con lo antes mencionado, el extracto de *M. officinalis* permitiría un mejor control del comportamiento del paciente ansioso con y sin experiencia dental frente al tratamiento de profilaxis, debido probablemente al efecto sedativo de la planta como señala Kennedy⁶. En el caso de la colocación de sellantes, que inducen mayor ansiedad en los niños con experiencia dental negativa, el extracto resultaría una alternativa para el manejo del comportamiento. Así mismo, en el niño sin experiencia dental podría generar un grado de ansiedad; sin embargo, parece que el extracto, influye en el comportamiento del

niño, resultando mejor el comportamiento en aquellos que reciben el extracto que en aquellos que recibieron placebo.

En tal sentido, el extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* por su acción sedante debería ser empleado, de acuerdo con los resultados hallados en el presente estudio, en niños con antecedentes de ansiedad, concordando con los señalado por Font Quer⁴⁸, con o sin experiencia dental que requiera del tratamiento de sellante. En el comportamiento de niños, con y sin experiencia, frente al tratamiento de sellantes es probable que el efecto sedativo del extracto de *M. officinalis* ejerza cambios en el comportamiento de los niños ansiosos, lo cual, se relaciona con los estudios de Kennedy: en el año 2003, la ingestión de únicas dosis de 1 000 y 1 600 mg de *M. officinalis* permitió incrementar la calma en comparación con el placebo en voluntarios sanos y jóvenes³⁴. Y más tarde (2006) concluyeron que la combinación de la *M. officinalis* y *V. officinalis* poseen propiedades ansiolíticas, indicando que la dosis de 600 mg atenuó la ansiedad-estado y ansiedad-rasgo en voluntarios saludables, adultos jóvenes⁹.

La disminución de la ansiedad tanto en niños con y sin experiencia dental, cuando son sometidos al tratamiento de profilaxis se debería probablemente a la actividad tranquilizante del extracto de *M. officinalis*, también reportada por Alonso⁴⁹.

Los resultados hallados sugieren que el extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* ejerce una acción

calmante o sedante en los niños con experiencia y sin experiencia dental frente al tratamiento de sellantes, concordando con lo señalado por Tavera⁵⁰; Chiereghin⁵¹ y por Fernández⁵².

Se puede señalar que las dosis y vías administradas parecen no ejercer efectos adversos o tóxicos aparentes, lo cual podría guardar relación con el estudio de Vizoso²⁶, quienes no encontraron daño citotóxico, ni genotóxico frente al uso de tinturas de *M. officinalis* (toronjil) en el nivel de ansiedad.

Se concluye que, al evaluar el comportamiento del niño ansioso, durante la profilaxis y colocación de sellantes, por medio de la Escala Conductual de Houpt el extracto hidroalcohólico liofilizado de *M. officinalis* mejora el comportamiento odontológico del paciente niño ansioso aceptándose la hipótesis empleada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz ME. Sedación conciente en odontopediatría. El uso de midazolam por vías intranasal ¿Una alternativa eficaz? *Visión dental*. 2004; 7(4): 7-10.
2. Echevarria J, Cuenca E, Pumarola J. El manual de la odontología. Barcelona: Masson SA; 1995.
3. Rivera R. Sedación y analgesia: una revisión. *Acta pediátr costarric* 2002; 16(1): 6-21. [internet] [citado 19 Feb 2007]; [aprox. 1p]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140900902002000100001&lng=es&nrm=iso. ISSN 1409-0090.
4. Luna M, Hamana L, Colmenares YC, Maestre CA. Ansiedad y depresión. *AVFT* 2001;20 (2): 111-22. [internet] [citado 19 Feb 2007]; [aprox. 1p]. Disponible en: http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798026420010002000002&lng=pt&nrm=iso. ISSN 0798-0264
5. Do C. Applying the social learning theory to children with dental anxiety. *J Contem Dent Pract*. 2004; 5(1):126-35.
6. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NJT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 72: 953-64.
7. Alarco A. El libro de las plantas mágicas. 2da. ed. Lima: Benito; 2000.
8. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 863-6.
9. Kennedy D, Scholey AB. The psychopharmacology of european herbs with cognition-enhancing properties. *Current Pharmaceutical Design*. 2006; 12: 4613-23.
10. Mandos LA. Easing anxiety. *American Druggist*. 1999; 216: 56-63.
11. Hagemann SL. Herbal stress busters. *Mother Earth News*. 2000; 182: 22-5.
12. Romm AJ. 5 herbs for children this cold and flu season. *Better Nutrition*. 2000; 62: 22-3.
13. Berdonces JL. Attention deficit and infantile hyperactivity. *Rev Enferm*. 2001; 24:11-4.
14. Brue AW, Oakland TD. Alternative Treatments for attention deficit/hyperactivity disorder: does evidence support their use? *Altern ther Health Med*. 2002; 8:68-73.
15. Muller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine*. 2006; 13: 383-7.
16. Hernández ML, Rodríguez CA, Acosta de la Luz L. Estudios agrícolas en *M. officinalis* L. (toronjil): fecha de propagación y plantación. *Rev Cubana Plant Med*. 2001; 3: 93-7.
17. Wagner H, Sprinkmeyer L. Über die pharmakologische Wirkung von Melissengeist. *Dtsch Apoth Ztg*. 1973; 113: 1159-66.
18. Pahlow M. El gran libro de las plantas medicinales la salud mediante las fuerzas curativas de la naturaleza. 9na ed. Madrid: Everest SA; 1996.
19. Mulkens A, Stephanou E, Apetenadis I. Heterosides as genines volatiles dans les feuilles de *Melissa officinalis* L. (*Lamiaceae*). *Pharm Acta Helv*. 1985; 60: 276-8.
20. Carnat AP, Carnat A, fraises D, Lamaison JL. The aromatic and polyphenolic composition of lemosn balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *officinalis*) tea. *Pharm Acta Helv*. 1998; 72: 301-5.
21. Pereira P, Tysca D, Oliveira P, Da Silva Brum LF, Picada JN, Ardenghi P. Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid. *Pharmacol Res*. 2005; 52:199-203.
22. Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT. Effects of traditionally used anxyolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Can Physiol Pharmacol*. 2007; 85: 933-42.
23. Salah SM, Jäger AR. Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. *J Ethnopharmacol*. 2005; 97: 145-9.

24. Kennedy DO, Little W, Scholey B. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Psychosom Med.* 2004; 66: 607-13.
25. Ramos, Ruiz A., De la Torre, R. A., Alonso, N., Villaescusa, A., Betancourt, J., and Vizoso, A. Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*. *J. Ethnopharmacol.* 1996; 52(3): 123-7.
26. Vizoso A, Ramos A, Villaescusa A, Decalo M, Betancourt J. Estudio genotóxico in vitro e in vivo en tinturas de *Melissa officinalis* L. (toronjil) y menta piperita L. (toronjil de menta). *Rev Cubana Plant Med.* 1997; 2(1): 6-11.
27. Gyllenhaal C, Merritt S.L, Peterson S.D, Block K.I, Gochenour T. Efficacy and safety of herbal, stimulants and sedatives in sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews.* 2000; 4(3): 229–51.
28. Wong, A. H., Smith, M., and Boon, H. S. Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998; 55(11): 1033-44.
29. Auf'mkolk, M., Ingbar, J. C., Kubota, K., Amir, S. M., and Ingbar, S. H. Extracts and auto-oxidized constituents of certain plants inhibit the receptor-binding and the biological activity of Graves' immunoglobulins. *Endocrinology* 1985; 116(5): 1687-1693.
30. Santini, F., Vitti, P., Ceccarini, G., Mammoli, C., Rossellini, V., Pelosini, C., Marsili, A., Tonacchera, M., Agretti, P., Santoni, T., Chiovato, L., and Pinchera, A. *In vitro* assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26(10): 950-5.
31. Buchner, K.H., Hellings, H., Huber, M., Peukert, E., Spath, L., and Deininger, R. [Double blind study as evidence of the therapeutic effect of *Melissengeist* on psycho-vegetative syndromes]. *Medizinische Klinik.* 1974; 69(23):1032-6.
32. Soulimani R, Fleurentivo J, Portier F, Misslin R, Devieu G, Peet JM. Neurotropic activity of the hydroalcoholic extract of *Melissa Officinalis* in the mouse. *Planta Med.* 1991; 57: 105-9.
33. Soulimani R, Younos C, Fleurentin J, Portier F, Misslin R, Derriex G. Recherche de l'activité biologique de *Melissa officinalis* L. sur le système nerveux central de la souris in vivo et le duodenum de rat in vitro. *Plant Méd Phytothér.* 1993; 2: 77-85.
34. Kennedy DO, Wake G, Savalev S, Tidesley NTJ, Perry EK, Weness KA, et al. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (lemon balm) with Human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28:1871-81.
35. Koppitz E. El dibujo de la figura humana en los niños: evaluación psicológica. Buenos Aires: Editorial Guadalupe; 1995.
36. León RL. Indicadores emocionales del test del dibujo de la figura humana de Koppitz en niños maltratados y no maltratados [Tesis de bachiller]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003.
37. Koppitz E. El test gestáltico visomotor para niños. 6ta. ed. Buenos Aires: Guadalupe; 1976.
38. Pizano ME, Bermudez LF. Sedación y anestesia general en la práctica de la odontología. II: Abordaje anestésico y evaluación del éxito. *Rev ADM.* 2004; 61(6): 205-8.
39. Houpt MI, Koenigsberg SR, Weiss NJ. Comparison of chloral hydrate with and without promethazine in the sedation of young children. *Pediatr Dent.* 1985; 7: 41-6.
40. Wilson KE, Welbury RR, Girdler, NM. A study of the effectiveness of oral midazolam sedation for orthodontic extraction of permanent teeth in children: a prospective, randomised, controlled, crossover trial. *Br Dent J.* 2002; 192(8): 457-62.
41. Faytrouny M, Okte Z, Kucukyavuz Z. Comparison of two different dosages of hydroxyzine for sedation in the paediatric dental patient. *Int J Paediatr Dent.* 2007; (17)5: 378 – 82.
42. Houpt MI, Rosivack RG, Rozenfarb N, Koenigsberg SR. Effects of nitrous oxide on chloral hydrate sedation of young children. *Anesth Prog.* 1986; 33: 298-302.
43. Shapira J, Holan G, Guelmann M, Cahan S. Evaluation of the effect of nitrous oxide and hydroxyzine in controlling the behavior of the pediatric dental patient. *Pediatric Dentistry.* 1992; 14(3):167-70.
44. Instituto Nacional de Salud. Registro y control de calidad de recursos y productos naturales de uso en salud. Lima: Ministerio de Salud; 1999.
45. Subprograma X. Química Fina Farmacéutica. Manual de Técnicas de Investigación. Perú: Programa Iberoamericano de Ciencias y Tecnología para el Desarrollo (CYTED). Lima: CYTED; 1995.
46. Luscher M. Test de colores, psicometría y psicodiagnóstico. 2da ed. Madrid: Ediciones PAIDOS; 1986.
47. Cerny A, Schmid K. Tolerability and efficacy of valerian, lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study). *Fitoterapia.* 1999; 70:221-8.

48. Font Quer P. Plantas medicinales. El Dioscorides Renovado. 8va Ed. Barcelona: Editorial Labor S.A; 1983.
49. Alonso J. Tratado de fitomedicina bases clínicas y farmacológicas. Buenos Aires: Ed. ISIS. Ediciones SRL; 1998. p. 715-7.
50. Tavera O. Plantas y flores medicinales. Lima: Sistema OFFSET, ITAL S.A; 1996.
51. Chiereghin P. farmacia verde. Manual práctico de herboristería. Madrid: IRAGRA S.A. AMV ediciones Mundi Prensa; 2000.
52. Fernández J, Cuesta Pola. Plantas medicinales. Un recetario básico. Madrid: Editorial Ediciones Omega S.A; 1994.

Recibido: 21/02/10

Aceptado para su publicación: 30/05/10