



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



Posibles alternativas a las benzodicepinas en el manejo de la ansiedad

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Juan Ramón Pol Calderón

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

1) Resumen	2
2) Introducción	3
3) Objetivos	8
4) Métodos	9
5) Resultados	10
5.1) Aceite esencial de lavanda	10
5.2) Withania somnifera	16
5.3) Cannabidiol	20
6) Discusión	25
7) Conclusiones	30
8) Bibliografía	31



1) RESUMEN

El trastorno de ansiedad generalizada es un problema frecuente en nuestra sociedad el cual se suele abordar desde la psicoterapia y/o la farmacoterapia mediante dos grupos farmacológicos principalmente: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o benzodiazepinas. Las benzodiazepinas son el grupo farmacológico más prescrito en España y la evidencia actual parece indicar que su uso continuado en ciertos grupos poblacionales puede tener un perfil de seguridad mejorable. Este trabajo trata de analizar la seguridad y eficacia de tres sustancias de origen natural. Para ello se analiza sus posibles mecanismos de acción y la evidencia actual en cuanto a su posible utilidad para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

ABSTRACT

Generalized anxiety disorder is a common problem in our society which is usually addressed through psychotherapy and/or pharmacotherapy through two main pharmacological groups: selective serotonin reuptake inhibitors or benzodiazepines. Benzodiazepines are the most prescribed pharmacological group in Spain and current evidence seems to indicate that their continued use in certain population groups may have an improvable safety profile. This work tries to analyze the safety and effectiveness of three substances of natural origin. To this end, its possible mechanisms of action and current evidence regarding its possible usefulness for the treatment of generalized anxiety disorder.

2) INTRODUCCIÓN:

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) define el trastorno de ansiedad generalizada (conocido con las siglas TAG) como una preocupación excesiva producida durante más días de los que ha estado ausente durante al menos 6 meses. Asimismo, suele ir acompañada de tres o más de los siguientes síntomas: inquietud, fatiga, falta de concentración, irritabilidad, tensión muscular o problemas de sueño. Además, causa un deterioro social, laboral y en otras áreas importantes de la vida.

El TAG es más frecuente en mujeres, adultos jóvenes, enfermos crónicos, euroanglosajones y norteafricanos. Se estima que su incidencia afecta al 3,8-25% de la población ⁽¹⁾.

Clínicamente, la gravedad del TAG se evalúa mediante el empleo de diferentes escalas clínicas, de entre las que destacan:

- *Escala de Hamilton*: una de las más utilizadas. Consta de 14 elementos definidos por síntomas y aborda síntomas psicológicos y somáticos incluyendo estado de ánimo ansioso, tensión, miedos, insomnio, estado de ánimo deprimido, síntomas somáticos, genitourinarios, comportamiento autónomo y comportamiento observado en la entrevista.
- *Escala de Beck*: permite evaluar los síntomas somáticos de ansiedad pudiendo discriminar entre ansiedad y depresión evaluando síntomas como nerviosismo, mareos e incapacidad para relajarse entre otros ⁽²⁾
- Escalas de ansiedad, depresión y estrés (DASS): cuestionario autoevaluado de 42 ítems para evaluar la magnitud de tres estados emocionales negativos: depresión, ansiedad y estrés. En la versión para la ansiedad, el test DASS se centra en informar sobre la excitación fisiológica, el pánico percibido y el miedo ⁽³⁾.
- Escala de estrés percibido (PSS): Cuestionario autoinformado para valorar el estrés percibido por el paciente.

Síntomas de ansiedad
Inquietud o impaciencia
Fatiga
Dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco
Irritabilidad
Tensión muscular
Alteraciones del sueño
Temblores, sudoración y olas de calor

Tabla 1: Síntomas más característicos de la ansiedad generalizada.

El manejo farmacoterapéutico del TAG se basa en el uso de benzodiazepinas y antidepresivos.

Las benzodiazepinas están indicadas en el tratamiento de la ansiedad, insomnio, epilepsia, como relajantes musculares, y en quirófano para reducir la ansiedad preoperatoria. Sus efectos problemáticos más relevantes son la tolerancia, dependencia, aumento del riesgo de caídas en ancianos e interacciones con medicamentos.

Las benzodiazepinas son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-A, un canal iónico selectivo de cloruro activado por ligando. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más común del sistema nervioso central ⁽⁴⁾

Según el informe de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) de 2019, las benzodiazepinas constituyen el grupo farmacológico más prescrito en España. En el rango comprendido entre el 2000 y 2012, se produjo un incremento en su consumo del 57,4%. Según la encuesta ESTUDES, realizada en 35.369 estudiantes de edad comprendida entre los 14 y 18 años, el 17% consumieron hipnosedantes en el último año. La edad media de inicio de consumo de este tipo de sustancias en estudiantes es de 14 años. Según la encuesta EDADES realizada a personas entre 15 y 64 años, el 12,4% consume hipnosedantes, posicionándose en la tercera droga más consumida después del alcohol y el tabaco.

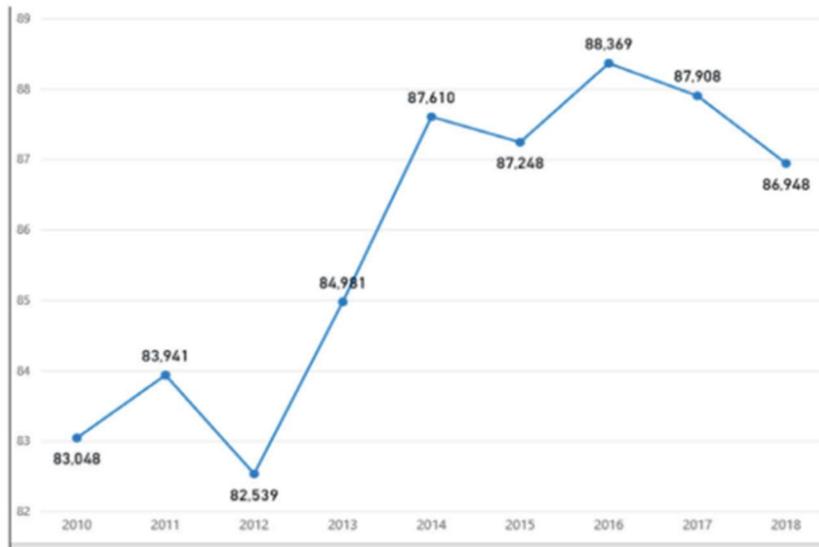


Figura 1: Tendencia del uso de benzodiazepinas en España en el periodo 2010-2018

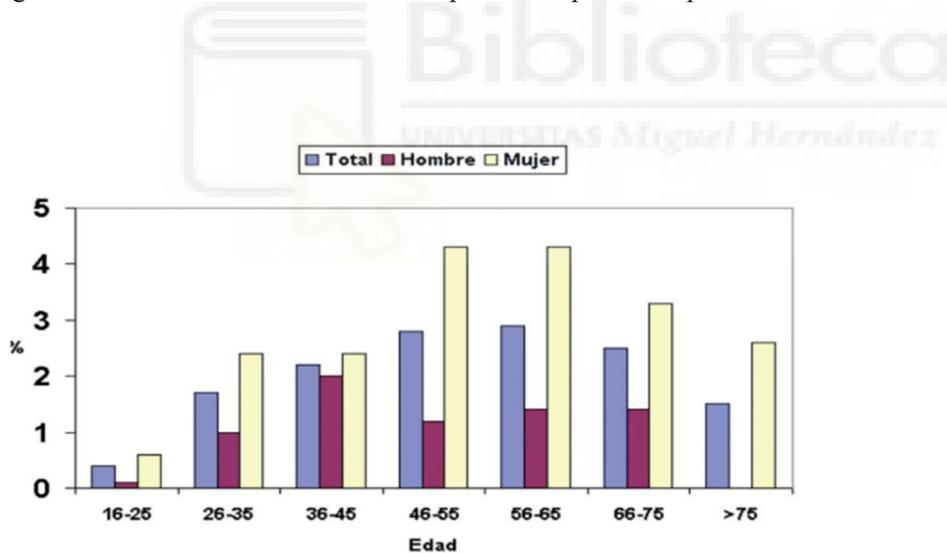


Figura 2: porcentaje de la población adulta que consume hipnosedantes en 2017

A pesar de que las benzodiazepinas están indicadas para un uso no superior a dos meses, debido al carácter crónico de la ansiedad, muchos pacientes las siguen consumiendo pasado este tiempo, lo que provoca que los efectos secundarios asociados al uso crónico sean frecuentes.

Las recomendaciones son explícitas con este tipo de fármacos, “dosis más baja y duración más corta”, pero en Europa no siempre se cumple esto, posiblemente en parte debido a la falta de alternativas. Por ejemplo, la duración media para el uso de alprazolam en Francia son 230 días cuando se prescribe para el insomnio (5).

Cabe destacar que los efectos secundarios son mínimos cuando se usan benzodiazepinas de acción larga durante cortos periodos de tiempo (6).

El uso continuo de benzodiazepinas causa dependencia psicológica y física grave provocando síntomas similares a los de la abstinencia al alcohol. La abstinencia se produce a medida que disminuye la concentración de benzodiazepinas en sangre y tejidos, lo que provoca síntomas opuestos a los efectos terapéuticos del fármaco: síntomas psicológicos como excitabilidad, pesadillas, ansiedad, insomnio, ataques de pánico, depresión, entre otros, y síntomas físicos como dolor de cabeza, convulsiones, debilidad y fatiga. Estos síntomas acontecen como consecuencia del efecto crónico de las benzodiazepinas sobre receptores GABA-A provocando una desensibilización de la función inhibitoria del GABA y una sensibilización a receptores excitatorios de glutamato como los receptores NMDA. Al suspender el tratamiento, los síntomas de abstinencia a benzodiazepinas son mayores en pacientes con niveles más altos de ansiedad al inicio del tratamiento (7)

A	Dosis altas de BZD y de semivida más corta.
B	Mayor duración del tratamiento.
C	Interrupción más brusca.
D	Mayores niveles de ansiedad o depresión previa al inicio del tratamiento.
E	Mayor gravedad de patología de la personalidad.
F	Abuso de tóxicos previos.

Tabla 2: Factores predictivos de la gravedad de la abstinencia al dejar el tratamiento con benzodiazepinas. Como observamos hay factores que implicaran una mayor complejidad a la hora de dejar el consumo de benzodiazepinas tras un periodo prolongado.

Asimismo, el deterioro cognitivo también se ha relacionado con el uso crónico de benzodiazepinas, si bien algunos estudios no encuentran relación cuando se usan durante un periodo comprendido entre 6 y 18 meses ^(8,9). Otros estudios, sin embargo, sí encuentran un deterioro de la inteligencia fluida, cognitivo y aparición de demencia cuando hay consumo crónico y dosis altas ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Estos efectos pueden persistir incluso tras la retirada de las benzodiazepinas y se pueden ir restableciendo con el tiempo, pero la mayoría persisten tras seis meses ^(13,14).

Por otro lado, el consumo de benzodiazepinas se ha relacionado con un aumento del riesgo de suicidio ⁽¹⁵⁾ y aumento del riesgo de caídas en mayores de 80 años sobre todo con el uso de benzodiazepinas de acción corta ^(16,17).

Se ha hallado que el riesgo de muerte por cualquier causa se duplica en pacientes a los que se les receta benzodiazepinas ⁽¹⁸⁾.

A día de hoy ya hay recomendaciones claras respecto a este tipo de fármacos, como la Sociedad Americana de Geriátría que recomienda encarecidamente no usar benzodiazepinas de acción corta o intermedia en adultos mayores, y sólo en casos puntuales, recomienda emplear las de acción prolongada ⁽¹⁹⁾.

Actualmente, las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la ansiedad tienen limitaciones, como, por ejemplo, los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), con un inicio retardado o las benzodiazepinas con un perfil de efectos secundarios desfavorables cuando se usan a largo plazo, por lo tanto, debido al carácter crónico de la ansiedad existe una demanda de ansiolíticos eficaces y seguros.

3) OBJETIVOS:

El objetivo de este trabajo es analizar la posible utilidad de tres sustancias naturales para el tratamiento de los síntomas de la ansiedad, además de describir sus posibles mecanismos de acción y su seguridad.

Actualmente el abordaje farmacoterapéutico de este problema es mediante antidepresivos y benzodiazepinas, de estos últimos hemos descrito los problemas asociados a su uso debido a que son el grupo farmacológico más consumido en España, teniendo en cuenta que su uso no se aconseja por más de dos meses, se trata de un tipo de fármacos susceptible de abuso, y esto incrementa sus potenciales efectos secundarios.

El carácter, muchas veces crónico de la ansiedad, hace que la búsqueda de alternativas eficaces y seguras a largo plazo sea una necesidad.

Este trabajo se centró en *Withania somnifera*, cuyo uso se remonta cientos de años y que en la actualidad ha ganado popularidad por su presunto potencial como ansiolítico y antiestrés. También se recopila la información disponible sobre la eficacia y seguridad del aceite esencial de lavanda, en concreto de la materia prima estandarizada Silexan®. El aceite esencial de lavanda se ha usado tradicionalmente como ansiolítico y para mejorar la calidad de sueño. A día de hoy se puede encontrar de venta en farmacias como un medicamento llamado Lasea. Por último, analizamos la seguridad y eficacia del cannabidiol, un cannabinoide el cual ha ganado popularidad recientemente y al que se le atribuyen múltiples beneficios terapéuticos, como ansiolítico y antidepresivo, entre otras

4) MÉTODOS:

Para definir los términos de búsqueda se consultó el Thesaurus desarrollado por la U.S. National Library of Medicine (Medical Subject Headings MeSH) haciéndose diversas búsquedas con los términos siguientes:

TÉRMINOS	DESCRIPTORES DECS
ansiedad	Anxiety disorder
withania	withania
lavanda	lavandula
cannabidiol	cannabidiol

De forma complementaria su uso el término “**silexan**” en título/abstract para crear una búsqueda específica con esta sustancia desde la ecuación de búsqueda de lavanda.

SUSTANCIA	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA
Aceite esencial de lavanda	((lavandula[MeSH Terms]) OR (silexan[Title/Abstract])) AND (anxiety disorder[MeSH Terms])
Withania Somnifera	((Anxiety[MeSH Terms]) OR (Anxiety Disorders[MeSH Terms])) AND (Withania[MeSH Terms])
Cannabidiol	(Anxiety Disorders [MeSH Terms]) AND (cannabidiol[MeSH Terms])

Selección de artículos:

Se tuvieron en cuenta los artículos que fuesen ensayos clínicos, revisiones, metaanálisis, revisiones sistemáticas en humanos que evaluaron el uso de alguna de estas sustancias vía oral y con una dosis conocida y especificada en trastornos de ansiedad o estrés con una antigüedad máxima de 10 años. Se excluyeron los estudios observacionales, reportes de casos, estudios en animales y estudios realizados en otras patologías.

De forma complementaria se incluyeron estudios que cumpliesen con estos criterios y que pudiesen aportar datos de interés a pesar de no haber aparecido en la búsqueda inicial.



5) RESULTADOS:

5.1) Aceite esencial de lavanda.

El aceite esencial de lavanda se ha usado tradicionalmente para aliviar síntomas leves de estrés mental, agotamiento y como hipnótico. La Agencia Europea del Medicamento (EMA, de sus siglas en inglés European Medicines Agency's) aprueba su uso tradicional para aliviar los síntomas leves de estrés mental y para

conciliar el sueño. La Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia (ESCOP) la aprueba para el tratamiento de alteraciones del humor tales como inquietud, agitación e insomnio ⁽²⁰⁾.

Silexan® es un aceite esencial de lavanda por destilación a vapor que cumple los estándares de la Farmacopea Europea para el aceite esencial de lavanda, por lo que está garantizada la coherencia entre lotes. Está constituido por linalool (35%) y acetato de linalilo (35%), que presentan propiedades ansiolíticas y bactericidas.

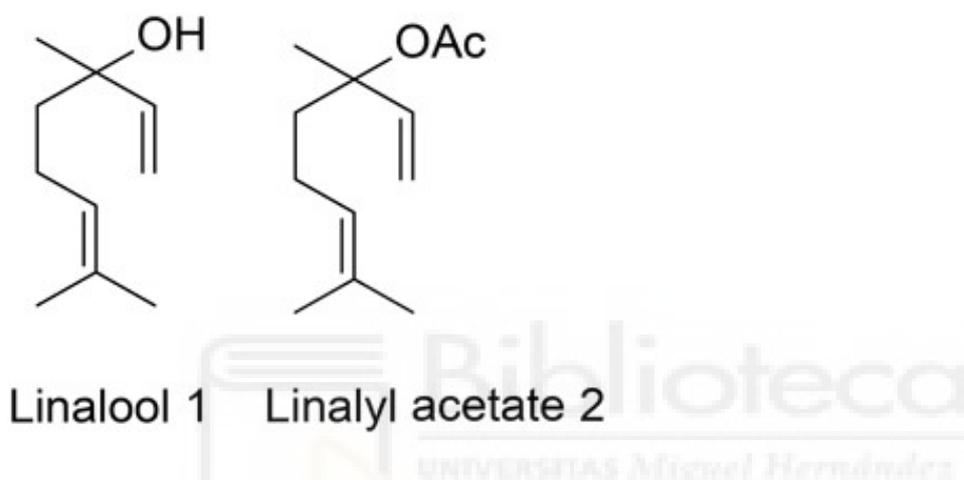


Figura 3: linalool y acetato de linalilo son las dos moléculas presentes en el aceite esencial de lavanda a las que se le atribuyen sus efectos ansiolíticos. Ambas están en cantidades similares y sus propiedades son equivalentes entre sí.

El aceite esencial de lavanda no ejerce sus efectos ansiolíticos modulando los receptores GABA. Los primeros estudios apuntaban que, a dosis altas, sí que actuaba sobre este receptor, sin embargo, estas dosis no son las empleadas en clínica por lo que no parece un mecanismo plausible. Las propiedades del Silexan® parecen similares a las del fármaco ansiolítico Pregabalina, pero sin los efectos sedantes característicos de este fármaco. Tanto Silexan® como Pregabalina parecen reducir la actividad de los canales de calcio dependientes de voltaje (VDCC). A pesar de actuar en subunidades diferentes, ambos bloquean el flujo de calcio al interior neuronal reduciendo así la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y noradrenalina ⁽²¹⁾.

Para evaluar el mecanismo de acción de Silexan®, se aislaron sinaptosomas con diferentes concentraciones de Pregabalina, Silexan® y Linalool aislado para, posteriormente, estimular la entrada de calcio mediante KCL. Se encontró que Pregabalina inhibe la entrada de calcio en un 65% con un efecto máximo a la concentración de 3 micromolar. La inhibición no aumentó al aumentar la concentración. Sin embargo, Silexan® inhibió la entrada de calcio de forma dosis dependiente, a partir de concentraciones de entre 0.1 y 1 micromolar. Estos resultados fueron consistentes con los encontrados en este mismo estudio en neuronas primarias del hipocampo ⁽²²⁾.

Asimismo, se ha evaluado la implicación del receptor 5HT1A en el efecto ansiolítico del Silexan® en 17 hombres sanos que fueron tratados con 160 mg de Silexan® durante 8 semanas. Posteriormente, se les realizó una tomografía por emisión de positrones e imágenes de resonancia magnética estructural. Los resultados demostraron que el potencial de unión al receptor 5HT1A se redujo significativamente tras la ingesta de Silexan® en comparación con placebo, lo que pone de manifiesto la posible implicación de este receptor en su efecto ansiolítico, a pesar de ser un estudio con un tamaño muestral reducido ⁽²³⁾.

En cuanto a la eficacia como ansiolítico, se han realizado varias revisiones y metaanálisis hasta la fecha.

En una revisión de ensayos controlados aleatorios de 2024 se evaluó la relación que había entre la gravedad de los síntomas de ansiedad y la magnitud del efecto ansiolítico de Silexan®. En todos los ensayos se comparó la administración de 80 mg/día de Silexan® o placebo durante 10 semanas, y se usó la escala HAMA (14 ítems) y CGI (impresiones clínicas globales, ítems 1 y 2). Todos los pacientes presentaban ansiedad, eran hombres y mujeres de entre 18 y 65 años. En total participaron 1172 pacientes, clasificados según la gravedad de los síntomas en leves (275), moderados (475) o graves (422). En este análisis se encontró que la reducción de los síntomas de ansiedad producida por Silexan® es directamente proporcional a la gravedad de los síntomas, observando que los tratados con Silexan® alcanzaron valores medios en torno a 12 puntos en la escala HAMA independientemente de su puntuación inicial. En el grupo placebo, todos aumentaron su puntuación en dicha escala. Por tanto, Silexan® fue

superior a placebo para reducir síntomas somáticos y psíquicos en los grupos leve, moderado y grave, exceptuando el subgrupo de síntomas somáticos leves donde no hubo diferencias. La reducción proporcional de la gravedad de los síntomas se identificó tanto a nivel individual (individuos más graves, más efecto) como a nivel de síntomas (síntomas más graves, mayor reducción), observándose una reducción muy consistente en todos los ítems de HAMA. La reducción del efecto de Silexan® en los casos menos graves puede deberse a que la escala HAMA no llega a medir por debajo de un umbral. Sin embargo, en la escala CGI sí se detectó eficacia en todos los grupos ⁽²⁴⁾.

En un meta análisis publicado en 2023 se evaluó el efecto de Silexan® en la ansiedad y en los síntomas asociados. Se incluyeron en el metaanálisis 5 ensayos clínicos aleatorios, doble ciego y controlados con placebo que evaluaron el efecto de Silexan® en trastornos de ansiedad hasta 2020. En los 5 ensayos los pacientes eran ambulatorios, hombres y mujeres, de 18 a 65 años, con una puntuación HAMA mayor a 18 puntos. En todos los ensayos se administraron 80 mg de Silexan®. Se evaluaron los cambios en la escala HAMA 14 al inicio y final del tratamiento. Los resultados muestran que Silexan® fue más eficaz que placebo en reducir los niveles de ansiedad, observándose una reducción en la puntuación de la escala HAMA de 2.9 en los pacientes tratados con Silexan® respecto a placebo. El meta análisis indica que Silexan® fue superior a placebo en 4 de los 5 ensayos. Al final del tratamiento 304 de 587 sujetos en el grupo Silexan® 80 mg/día y 227 de 585 en el grupo placebo redujeron la puntuación HAMA más del 50%. La remisión completa (menos de 7 puntos en la escala HAMA) se dio en 167 de los 587 del grupo Silexan® y en 130 de los 585 en el grupo placebo. Además, se usó la escala CGI (impresión clínica global) donde Silexan® fue significativamente mejor que placebo. Los sujetos tratados con Silexan® tenían un 51% más de probabilidades de mejorar respecto al placebo. El efecto ansiolítico es percibido tanto por pruebas objetivas como por la valoración de pacientes. Silexan® fue superior a placebo en todas las categorías diagnósticas. Si bien los análisis se limitan a 80 mg/día, existe un efecto ansiolítico más pronunciado con 160 mg/día sin aumentar la tasa de efectos adversos. El beneficio se da por igual en hombres y mujeres siendo

independiente también de la edad. 2/3 de los pacientes sufrían problemas de concentración y memoria relacionada con la ansiedad. Estos sujetos mejoraron síntomas (concentración, memoria, ansiedad) al menos en la misma medida que el resto, lo que implica que Silexan® no tiene efectos depresores centrales, por lo que no afecta a las actividades de la vida diaria, no tiene efecto sedante ni potencial de abuso y no interacciona con las enzimas del citocromo P450 en dosis terapéuticas. A pesar de que hay una respuesta al placebo alta, los resultados de los estudios y metaanálisis son consistentes a favor de Silexan®⁽²⁵⁾.

En otro estudio se comparó el efecto de Silexan® y Lorazepam en personas con trastorno de ansiedad. Para ello se reclutaron a pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de TAG según DSM-IV y con una puntuación en la escala HAMA mayor a 18. La variable principal que se evaluó fue la reducción en la puntuación HAMA pero también se analizaron otras variables secundarias como las tasas de respuesta (reducción de al menos 50% en HAMA) y de remisión (puntuación menor a 10 en HAMA al final del tratamiento), además de los cambios en las puntuaciones en la escala CGI. Durante 6 semanas, un grupo (38 pacientes) recibió 80 mg de Silexan® y el otro grupo (37 pacientes) recibió 0.5 mg de Lorazepam. Al final de estudio la reducción en la puntuación HAMA fue similar en ambos grupos (11.3+/-6.7 en Silexan® y 11.6+/-6.6 en Lorazepam), al igual que la tasa de respuesta (52.5% Silexan® y 40.5% en Lorazepam) y la tasa de remisión (40% Silexan® y 27% en Lorazepam). Las medidas secundarias, medidas en la escala CGI, tuvieron mejoras equivalentes en los dos grupos⁽²⁶⁾.

De manera complementaria, en otro estudio doble ciego y aleatorizado se comparó el efecto de Silexan®, a dosis de 80 y 160 mg, con paroxetina 20 mg y placebo en pacientes con TAG para reducir los síntomas de ansiedad. Se realizó un periodo de lavado de 3-7 días previo al inicio del tratamiento. Posteriormente, se asignan en proporción (1-1-1-1) a los diferentes grupos, Silexan® 80 mg, Silexan® 160 mg, paroxetina 20 mg y placebo durante 10 semanas. Al inicio del tratamiento todos los grupos eran equivalentes en las diferentes puntuaciones de HAMA, CGI y demás escalas utilizadas. Los participantes eran todos ambulatorios, mujeres (75%) y hombres, de 18 a 65 años, de todos los grupos étnicos, que cumplían los criterios de TAG del DSM-IV, y al menos 18 puntos en

la escala HAMA. Entre un 60-74% tenían enfermedades concomitantes (vasculares, musculoesqueléticas y metabólicas). Se evaluó la eficacia y seguridad de los tratamientos en las semanas 2, 4, 6, 8 y 10. A partir del inicio del tratamiento, las diferencias empezaron a ser significativas en el grupo de Silexan® 160 mg respecto a placebo a las 4 semanas, y en los grupos Silexan® 80 mg y Paroxetina 20 mg respecto a placebo a las 6 semanas. La reducción de la puntuación HAMA con cada tratamiento fue de 14.1+/-9.3 puntos para Silexan 160 mg, 12.8+/-8.7 puntos para Silexan® 80 mg y 11.3+/-8 puntos para Paroxetina. Todas las diferencias en el grupo de tratamiento observadas para la medida del resultado primario también se reflejaron en las medidas del resultado secundario (fueron coherentes). Ambas dosis de Silexan® fueron significativamente superiores a placebo en la reducción de la escala HAMA mientras que la paroxetina fue superior a placebo a la hora de reducir la ansiedad psíquica pero no somática. En resumen, este estudio muestra que Silexan® a dosis de 80 y 160 mg durante 10 semanas puede reducir los síntomas de ansiedad en pacientes con TAG y que, al menos, es tan eficaz como paroxetina. Según la reducción observada en HAMA también es equivalente a otros fármacos usados para la ansiedad como bromazepam, oxazepam, escitalopram y duloxetina ⁽²⁷⁾.

En cuanto a la seguridad, en un estudio aleatorizado y controlado se analizó el potencial de Silexan® como droga de abuso en comparación con la benzodiazepina lorazepam. Para ello se seleccionaron personas (hombres y mujeres) que usan drogas recreativas depresoras del SNC, pero no sufren dependencia. Previo al estudio se aseguró de que los participantes sabían diferenciar el efecto del lorazepam del placebo. Se incluyeron 34 participantes, divididos en 5 grupos: 80 mg Silexan®, 640 mg Silexan®, 2 mg Lorazepam, 4 mg Lorazepam, placebo. Tras la administración del tratamiento se evaluaba, mediante una escala visual, los efectos subjetivos que les producía la droga y la similitud con otras drogas usadas en el pasado. Silexan® y placebo no fueron distinguibles, por lo que los participantes no eran capaces de discriminar si habían usado Silexan® o placebo. El grupo con mayor incidencia de efectos secundarios fue Lorazepam 4 mg (88.9%), Lorazepam 2 mg (86.5%), Silexan® 640 mg (63.9%), Silexan® 80 mg (60%), placebo (50%). No hubo

efectos adversos graves. No hay señales de que exista potencial de abuso de Silexan® ni en dosis terapéuticas ni en dosis mucho mayores a las terapéuticas (640 mg/día) ⁽²⁸⁾.

En otro estudio en el que se compararon dos dosis diferentes de Silexan® con paroxetina y placebo durante 10 semanas, la incidencia de efectos secundarios no fue diferente entre los 4 grupos, registrándose trastornos gastrointestinales, infecciones y alteraciones del sistema nervioso. El sistema digestivo se vio más afectado en el grupo de Silexan®. No se observaron efectos adversos relacionados con la abstinencia ⁽²⁷⁾.

Por último, en el metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en el cual se evaluaba la eficacia del Silexan® en pacientes con ansiedad versus placebo no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la aparición de eventos adversos y eventos adversos graves, informándose de estos últimos 6 casos de 606 en el grupo Silexan® y 5 de 600 en el grupo placebo ⁽²⁵⁾.

5.2) Withania somnifera:

Ashwagandha, withania somnifera o ginseng indio. Sus diferentes nombres se deben a características organolépticas (ashwagandha en sánscrito significa olor a caballo, por el olor característico de la raíz de ashwagandha), o farmacológicas (somniafera, por su propiedad relajante e inductor del sueño o ginseng indio por su similitud en los efectos con la raíz asiática). Comenzó a usarse hace 6000 años a.C, apareciendo como medicamento oficial en la Farmacopea India de 1985. Se trata de un arbusto de 2 metros de alto y 1 metro de ancho. Crece en el mediterráneo hasta el África tropical, Islas Canarias, Oriente Medio y Arabia ⁽²⁹⁾.

Se han identificado más de 12 alcaloides, 40 withanolidos y diversos sitoindosidos presentes en las diferentes partes de la planta (flores, hojas, tallo y raíces). Dos de los componentes principales a los que se le atribuye la mayor parte de los efectos son withaferina A y withanolido A, ambos con un perfil farmacocinético comparable ⁽³⁰⁾.

A pesar de que no se conoce el mecanismo por el cual Ashwagandha presenta efectos ansiolíticos, puede tener que ver con la regulación del cortisol. La withaferina A podría interactuar con los glucocorticoides en el cerebro. La respuesta del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, principal eje de respuesta al estrés, puede reducirse debido a la posible acción gabaérgica ejercida por *Withania somnifera*. Además, al ejercer un posible efecto positivo sobre la calidad de sueño, los niveles de cortisol pueden verse reducidos de forma indirecta ⁽³¹⁾.

Parte de la acción inhibitoria de *Withania somnifera* viene mediada por su acción sobre receptores GABA ionotrópicos⁽³²⁾. El extracto de *Withania somnifera* aumenta la entrada de iones cloruro en las neuronas gabaérgicas, aumentando la actividad gabaérgica⁽³³⁾.

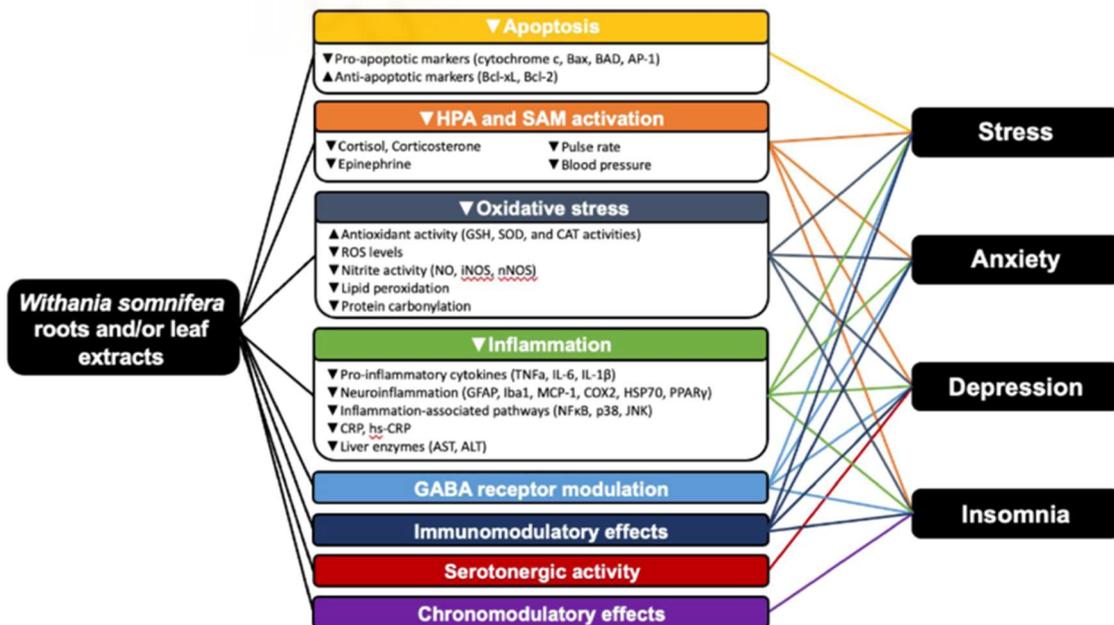


Figura 4: Mecanismos por los cuales la ashwagandha actúa regulando estrés, ansiedad, depresión e insomnio. Muchos de los mecanismos son comunes para distintos procesos.

En cuanto a la eficacia de *Withania somnifera*, en la revisión sistemática y metaanálisis de 2022 de ensayos controlados aleatorios realizados entre el 2000 y 2021, se buscaba evaluar la utilidad de ashwagandha para reducir el estrés y la ansiedad. Se incluyeron 12 ensayos aleatorios con 1002 participantes en total, con una duración del tratamiento de 8 a 12 semanas y con un rango de dosis comprendido entre 240 mg a 12 g. La edad de los participantes fue de 25 a 48 años, incluyendo pacientes sanos y con problemas de ansiedad, estrés, esquizofrenia y trastorno bipolar. Para evaluar su eficacia se emplearon las escalas HAMA-A y DASS para la ansiedad y DASS21 y mHAMA para el estrés (adaptaciones de las escalas anteriores para medir el estrés).

Ashwagandha demostró reducir la ansiedad de forma significativa de forma dosis dependiente, con un mayor beneficio en personas sanas, mayores de 40 años y con dosis a partir de 600 mg/día.

Ashwagandha demostró reducir el estrés de forma dosis dependiente, con un máximo de beneficio en el rango de dosis de 300-600 mg/día. Se encontró reducción del estrés en todos los subgrupos por igual ⁽³⁴⁾. En este estudio definen estrés como la respuesta fisiológica mediada por el cortisol ante un evento estresante.

En la revisión sistemática de 2023 se evaluaba el impacto de *Withania somnifera* sobre los niveles de cortisol plasmático o salival en 673 personas estresadas, por lo tanto, con niveles altos de cortisol. De los 9 estudios incluidos, 8 eran estudios aleatorios doble ciego y uno de ellos un estudio controlado sin placebo. La duración de los estudios varió de 30 a 110 días. Se realizaron en sujetos sanos con estrés mental medidos por las escalas PSS, HAMA, DASS. En todos los estudios se observó una reducción del cortisol plasmático del 11% al 32%, siendo lo más común reducciones en torno al 28%. En la gran mayoría de estos estudios se usaron extractos estandarizados de *Withania somnifera* con una cantidad conocida de withanólidos, que varió entre los estudios, desde un 3,2% a un 35%. En dos de los estudios se midió el cortisol salival, en los cuales los resultados fueron contradictorios, encontrándose incluso una respuesta inversamente proporcional a la dosis ⁽³⁵⁾.

En otro estudio, el extracto de *Withania Somnifera* usado en pacientes diagnosticados con TAG (DSM-IV) que están en tratamiento con antidepresivos redujo la puntuación de HAM-A a lo largo de 6 semanas en 14 puntos frente a una reducción de 8 puntos en el grupo placebo sin encontrar eventos adversos ⁽³⁶⁾.

En cuanto a la seguridad de *Withania somnifera*, de los 8 estudios incluidos en la revisión, solamente se evaluaron los eventos adversos en 6 de ellos, de los cuáles 4 no informaron de eventos adversos y 2 sólo informaron de eventos adversos leves. En uno de ellos, el 20% de los participantes informaron de eventos adversos tales como rinitis, estreñimiento, tos y resfriado, disminución del apetito y somnolencia. En el otro estudio que evaluó efectos secundarios, el 4% reportó efectos secundarios como mareos, pesadez de cabeza, visión borrosa, hiperacidez gástrica. En la mayoría de los estudios no se midieron parámetros vitales. Tal como dicen los autores de la revisión, no existen estudios de seguridad a largo plazo y no se sabe el efecto a largo plazo que puede tener en los pacientes la reducción del cortisol tan pronunciada ⁽³⁵⁾. Adicionalmente, no se observaron eventos adversos graves ni cambios en signos vitales, alteraciones hematológicas y bioquímicas con las preparaciones de extracto de raíz de *Withania somnifera*. Aunque hay más estudios en los que no se reportan eventos adversos de ningún tipo, algunos de los efectos secundarios leves-moderados que se han documentado son: somnolencia, mareos, alucinaciones, vértigo, rinitis, disminución del apetito, resfriado, malestar digestivo, gastritis, flatulencias, heces blancas, estreñimiento, sequedad de boca, hiperactividad, calambres nocturnos, visión borrosa, hiperacidez, erupción cutánea, aumento de peso.

Diferentes tipos de extracto de la raíz de *Withania somnifera* así como los constituyentes aislados no mostraron ninguna inhibición de CYP3A4 y CYP2D6 en microsomas hepáticos humanos y rata ⁽³⁷⁾.

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 2021 se evaluó la seguridad del extracto de *Withania somnifera* vía oral a dosis de 600 mg al día, una dosis habitual cuando se usa como ansiolítico. Los participantes usaron *Withania somnifera* o placebo durante 8 semanas y se

evaluó al principio y al final parámetros hematológicos, bioquímica sérica, parámetros hepáticos, función tiroidea, peso corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y diastólica e IMC además de cualquier otro efecto adverso que pudiesen describir los participantes. Los resultados indican que el uso de *Withania somnifera* durante 8 semanas en hombres y mujeres sanos es seguro y no alteró ninguno de los parámetros medidos ⁽³⁸⁾.



5.3) Cannabidiol:

Los cannabinoides son sustancias químicas que interaccionan con receptores cannabinoides. Estas sustancias pueden ser endógenas (endocannabinoides) o exógenas (fitocannabinoides). Los endocannabinoides son de síntesis y metabolismo rápido y actúan regulando procesos como el dolor, estado de ánimo, apetito y sueño. Los fitocannabinoides difieren en su estructura y la duración de sus efectos, siendo los dos más relevantes el THC y el CBD, que a pesar de sus diferencias farmacológicas su estructura es muy similar.

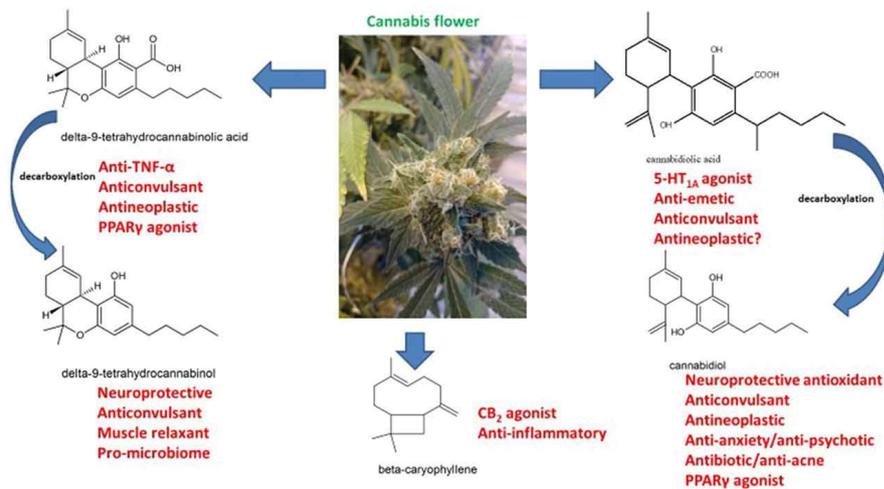


Figura 5: Efectos de los diferentes fitocannabinoides. El cannabidiol es responsable de aminorar los efectos psicoactivos del THC.

El sistema endocannabinoide está formado por los receptores cannabinoides 1 (CB1) y 2 (CB2). A pesar de que el CBD tiene poca afinidad por estos receptores, algunos efectos sí que se explican por la interacción directa o indirecta sobre los mismos. En el caso de sus efectos ansiolíticos, el CBD puede potenciar los efectos de los endocannabinoides, por ejemplo, al inhibir la amido hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) encargada del metabolismo de la anandamida, principal endocannabinoide. Asimismo, el CBD es un agonista del receptor serotoninérgico 5HT1A, diana que se ha relacionado con sus acciones ansiolíticas. De manera complementaria, el CBD aumenta la transmisión serotoninérgica y glutamatérgica a través de modulación alostérica positiva del 5HT1A ⁽³⁹⁾.

El CBD actúa como agonista en receptores 5HT1A en áreas específicas del cerebro como la sustancia gris periacueductal, núcleo estría terminalis y córtex prefrontal medial, como ya se ha mencionado anteriormente. Los efectos ansiolíticos agudos se han relacionado con la capacidad de modular el flujo sanguíneo cerebral en zonas típicamente relacionadas con la ansiedad como amígdala, hipocampo, hipotálamo y córtex cingulado ⁽⁴⁰⁾.

Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos aleatorios a gran escala, pero sí 3 ensayos pequeños: dos con dosis aguda y uno con dosis crónica ⁽⁴¹⁾.

En uno de estos ensayos, doble ciego, se investigaron los efectos de 600 mg de CBD puro en 24 participantes con TAG en los que 12 recibieron CBD y 12 placebo evaluándose la reducción de la ansiedad al hablar en público. El grupo control estuvo constituido por personas sanas que no recibieron ni placebo ni CBD. No se encontraron diferencias significativas en la ansiedad previa y posterior a la prueba de hablar en público entre los que tomaron placebo y el grupo de control (personas sanas que no tomaron nada) medido mediante la escala VAMS (escala visual analógica de estado de ánimo) y SSPS-N (escala de declaración negativa). La ansiedad durante la prueba sí que fue mayor en el grupo de CBD respecto al grupo sano que no usó nada ⁽⁴²⁾. Adicionalmente, en otro estudio de neuroimagen cruzado, doble ciego, controlado con placebo se encontró que dosis agudas de 400 mg de CBD redujo las calificaciones de ansiedad en 10 pacientes con ansiedad social asociándose con una reducción del flujo sanguíneo cerebral en áreas relacionadas con el miedo (amígdala, hipocampo y corteza cingulada) medido por neuroimagen funcional y de la ansiedad evaluada mediante la escala BSPS (escala informativa de ansiedad social) ⁽⁴³⁾. En el otro estudio en el que se evaluaron los efectos de dosis crónica, participaron 37 jóvenes con ansiedad social que recibieron 300 mg de CBD o placebo durante 4 semanas, encontrándose una reducción significativa de los síntomas medidos con SSPS-N y con las Escala de Ansiedad Social de Liebowitz, frente a placebo, con un beneficio equivalente a 26 semanas de paroxetina ⁽⁴⁴⁾.

En 2023, se publicó un estudio en el que se evaluaron dosis de 300 mg y de 50 mg administradas de manera aguda y crónica durante dos semanas en 63 personas con un rasgo de preocupación muy alto. Se usaron autoinformes para calificar la ansiedad. Se encontró que la administración repetida de 300 mg en mayor medida que 50 mg de CBD redujo los síntomas físicos de ansiedad, pero no los psicológicos, incluidos la preocupación. Las dosis agudas no produjeron beneficio ⁽⁴⁵⁾.

En la línea del estudio anterior, se evaluó posteriormente el efecto del CBD 300 mg o placebo en pacientes diagnosticados con ansiedad social o agorafobia sobre la percepción del miedo, en combinación con psicoterapia. En este ensayo, el CBD no redujo la percepción de miedo tras 8 semanas de tratamiento ni mejoró la respuesta temprana al tratamiento psicológico ⁽⁴⁶⁾.

En contraste con estos últimos resultados, en otro estudio abierto no controlado con placebo en el que participaron 31 jóvenes de entre 12 y 25 años con diagnóstico de ansiedad y sin mejoría clínica a pesar del tratamiento psicológico y/o farmacológico, se evaluó la eficacia del CBD 800 mg durante 12 semanas. El resultado primario fue una mejora en la escala OASIS (Escala General de Gravedad e Interferencia de Ansiedad), en la cual la media disminuyó un 42% al final de las 12 semanas ⁽⁴⁷⁾.

Respecto a la seguridad del CBD, la mayoría de los datos proceden de los ensayos clínicos que dieron pie a la aprobación del CBD (Epidiolex) en el tratamiento de los síndromes de Lennox Gastaut y Dravet en niños. Los efectos secundarios más frecuentes son apnea del sueño, convulsiones o estado epiléptico y somnolencia. Los eventos adversos hepáticos leves son frecuentes al verse levemente alterada la función hepática particularmente cuando se combina con Valproato. Efectos adversos gastrointestinales como diarrea, pérdida de apetito, vómitos se dan tanto en niños como adultos.

Según los datos y la información del Epidiolex CBD puede aumentar el riesgo de infecciones del tracto respiratorio.

En cuanto a la reproducción, 200-800 mg CBD produjo menos efectos negativos sobre la prolactina y la función sexual que la amisulprida.

En humanos que recibieron el fármaco para trastornos psiquiátricos o epilepsia las reacciones adversas más frecuentes fueron cansancio, diarrea, náuseas, hepatotoxicidad. En general la incidencia es baja y tiene mejor perfil de seguridad que otros fármacos ⁽⁴⁸⁾.

CBD inhibe los citocromos CYP3A4 y CYP2C19, enzimas que metabolizan fármacos que se toman concomitantemente con CBD como clobazam y valproato. El uso concomitante de Epidiolex y clobazam aumenta los niveles plasmáticos del metabolito activo de clobazam, incrementando el riesgo de efectos adversos del fármaco como sedación excesiva.

CBD no afecta a concentraciones plasmáticas de Valproato, por lo que se desconoce el mecanismo por el cual aumenta el riesgo de efectos secundarios. Se sabe que tanto el metabolito del CBD, el 7-COOH-CBD, como el Valproato y su metabolito, el 4-eno-ácido valproico, pueden afectar a la función mitocondrial hepática, pudiendo ser este el mecanismo por el cual hay aumento de las transaminasas en pacientes que toman de forma concomitante CBD y Valproato. Además, cuando CBD se prescribe en dosis más altas (a partir de 10-20 mg/kg/día) se asocia con mayor riesgo de reacciones adversas graves, como infecciones respiratorias y la ya comentada hepatotoxicidad.

El CBD parece no afectar a las facultades cognitivas.

En personas con problemas de ansiedad se ha evaluado la seguridad en varios ensayos, en los cuales cuando se compara con placebo no hay diferencia en cuanto a los efectos secundarios entre los grupos en la administración a lo largo de varias semanas de dosis entre 300 y 800 mg, encontrándose las reacciones leves siendo los más comunes mareos, fatiga, mal humor, cansancio, sofocos y dolor de cabeza ⁽⁴⁹⁾.

El CBD puede aumentar las enzimas hepáticas (ALT y AST). Estos aumentos suelen ser en los dos primeros meses, aunque se han encontrado incluso a los 18 meses. La mayoría de los aumentos en la ALT se producen en tratamiento concomitante con valproato o clobazam, aunque con este último en menor medida.

El CBD puede causar somnolencia y sedación, en mayor frecuencia al inicio del tratamiento y puede autolimitarse. Esto puede ser más frecuente cuando se usan

depresores del SNC como alcohol. El CBD en combinación con antiepilépticos aumenta la incidencia de ideas y comportamiento suicida. No hay datos de CBD en embarazo o lactancia por lo que se desaconseja su uso ⁽⁵⁰⁾.

6) DISCUSIÓN:

El efecto ansiolítico del aceite esencial de lavanda parece ir mediado por su capacidad de modular la entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje, aunque puede haber un mecanismo complementario mediado por los receptores de 5HT1A. Actualmente solo existe un estudio al respecto, por lo que se necesitarán nuevas investigaciones a la hora de esclarecer la influencia que el receptor 5HT1A tiene en el efecto ansiolítico de aceite esencial de lavanda ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾.

La investigación respecto a las propiedades ansiolíticas del aceite esencial de lavanda muestra resultados homogéneos. Una reciente revisión publicada a principio de 2024 centrada en población con ansiedad evaluó la relación entre la gravedad de los síntomas al inicio del tratamiento y el impacto del uso de 80 mg de Silexan® o placebo durante 10 semanas. Se hallaron mejoras significativas en todos los grupos, encontrándose que a mayor gravedad de síntomas iniciales mayor descenso en la puntuación en las escalas HAMA y CGI. Como los autores comentan esta diferencia en los resultados que es proporcional a la gravedad de los síntomas puede deberse a la falta de sensibilidad de HAMA para los casos más leves ⁽⁵⁾.

En el metaanálisis de 2023 en el que se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorios doble ciego y controlados con placebo en pacientes ambulatorios en el que usaron 80 mg de Silexan® o placebo. El grupo Silexan® redujo en más del 50% la puntuación HAMA en el 52% de los pacientes mientras que en el grupo placebo se produjo en el 39% de los pacientes. La remisión completa en el grupo Silexan® fue en el 28% de los pacientes y en el grupo placebo en el 22%. Por tanto, se observa una reducción general de HAMA bastante significativa. La respuesta a placebo es alta, a pesar de esto Silexan® parece ser útil en personas con ansiedad para la reducción de los síntomas. En este metaanálisis se valoró además de las pruebas objetivas la valoración por parte de los pacientes, que coincide con los resultados de las pruebas diagnósticas. Es importante recalcar que en la mayoría de estudios incluidos en el metaanálisis se usaron 80 mg de Silexan®. Dosis mayores pueden llegar a ser más útiles como se ha encontrado en otros estudios ⁽⁶⁾.

Hay algunos estudios comparativos con fármacos típicamente usados para la ansiedad. Cuando se compara con 0,5 mg de Lorazepam, 80 mg de Silexan® es equivalente en la reducción de puntuación HAMA en pacientes con diagnóstico de ansiedad al cabo de 6 semanas. Hay que tener en cuenta que 0.5 mg de Lorazepam es la dosis mínima usada en clínica, para que pudiésemos valorar la equivalencia terapéutica real deberían realizarse estudios con dosis más cercanas a la realidad clínica, tanto de lorazepam como de Silexan® ⁽⁷⁾.

En otro estudio más completo incluido en este TFG se compararon 80 mg de Silexan®, 160 mg de Silexan®, 20 mg de Paroxetina y placebo. Se encontró que 160 mg de Silexan® produjo la máxima reducción de la puntuación HAMA, por encima de 80 mg de Silexan® y 20 mg de Paroxetina, que fueron equivalentes en la reducción de HAMA. Este estudio se acerca más a la realidad clínica con dosis estándar de uno de los fármacos de referencia en trastorno de ansiedad, Paroxetina, y de Silexan®, lo que nos muestra un mayor efecto ansiolítico a dosis mayores.

Para que los resultados fueran más sólidos deberían haberse comparado con dosis mayores de Paroxetina, y teniendo en cuenta la latencia de efecto de los antidepresivos en el trastorno de ansiedad, quizás alargar la duración del estudio durante más de las 10 semanas ⁽⁸⁾.

El aceite esencial de lavanda parece generalmente seguro, exceptuando algunos efectos secundarios gastrointestinales leves ⁽⁶⁾. Se observa en los estudios con frecuencia problemas de ardor y eructos. En cuanto a uno de los principales problemas de las benzodiazepinas, la dependencia, se pudo comprobar que Silexan® no genera alteración de la conciencia y es indistinguible de placebo en cuanto a las sensaciones percibidas tras su consumo y por lo tanto no tiene potencial de abuso, incluso en dosis de hasta 600 mg al día, mucho mayores de las usadas en clínica ⁽⁹⁾.

En cuanto al potencial de Withania para reducir los síntomas de ansiedad se encuentra en las revisiones y metaanálisis recientes un descenso significativo de la puntuación HAMA y/o la sintomatología de la ansiedad. En el metaanálisis ⁽³⁾ se muestra que el efecto ansiolítico de Withania somnifera es dosis dependiente. Hay que destacar que los mayores efectos ansiolíticos se encontraron en personas sanas no diagnosticadas con TAG. En esta revisión hacen referencia a ansiedad o estrés como términos separados. De hecho, indican que Withania es más útil para personas sanas con estrés que para personas diagnosticadas con trastorno de ansiedad. Además, según los autores de la revisión, seis de los siete artículos incluidos fueron de buena calidad medido por la directriz de riesgo de sesgo de Cochrane y uno fue de calidad deficiente.

En una revisión sistemática ⁽⁴⁾ con 8 de los 9 estudios incluidos, aleatorizados y doble ciego se encontraron reducciones del cortisol plasmático de entre 11% y 28%. Es importante destacar que en los estudios en los que se midió el cortisol salivar los resultados fueron contradictorios e incluso inversamente proporcionales a la dosis. En esta revisión se emplearon extractos estandarizados con un porcentaje conocido de withanólidos (las moléculas de mayor actividad en Withania somnifera), esto favorece que se puedan comparar los resultados facilitando su interpretación al evitar la variabilidad de materias

primas. En cuanto a la seguridad, los estudios de mayor duración fueron de 110 días, por lo que se desconoce el impacto real en la salud que tiene a largo plazo. Cuando se empleó en personas con TAG que reciben tratamiento con antidepresivos, *Withania somnifera* reduce la puntuación HAMA más que placebo sin mayores efectos secundarios ⁽¹⁰⁾. A pesar de no encontrarse mayores eventos adversos, hay que tener en cuenta que tal como se destaca en MEDLINE se debe evitar usar ashwagandha con otros depresores del SNC ya que pueden aumentar la incidencia de somnolencia y aletargamiento.

En líneas generales, *Withania somnifera* parece segura. Se encontró que solo en 6 de los 8 estudios anteriores se había evaluado la seguridad. En dos de ellos informaron sobre efectos secundarios, siendo las más habituales rinitis, mareos, estreñimiento, tos, resfriado, hiperacidez, somnolencia. A dosis de 600 mg al día durante 8 semanas, una dosis bastante habitual en su uso como ansiolítico, no se vieron alterados parámetros hematológicos, bioquímicos, hepáticos, tiroideos o constantes vitales, así como tampoco afectos al metabolismo de fármacos en el citocromo P450 ⁽⁹⁾. Para que *Withania* se considerase segura se deberían medir estos mismos parámetros con un uso más prolongado de dos meses. Además, se deberían incluir en este tipo de ensayos a personas mayores para determinar la seguridad en esta población.

Los efectos ansiolíticos de CBD parecen venir mediados por su efecto agonista sobre receptores 5HT1A, aunque son necesarios más estudios para profundizar en su mecanismo de acción ⁽⁴⁾.

A pesar de la popularidad que el CBD está ganando como ansiolítico, no hay ensayos rigurosos y a gran escala que evalúen su capacidad para reducir la ansiedad. No obstante, sí que se han realizado algunos estudios con tamaños de muestra pequeños, algunos con dosis agudas y otros con dosis crónica con resultados prometedores. En líneas generales, la dosis aguda de 400 y 600 mg de CBD reduce los niveles de ansiedad ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾. La dosis de 400 mg se asoció con una disminución del flujo sanguíneo cerebral en regiones cerebrales relacionadas con el miedo y la ansiedad. Estos hallazgos están en la línea de los mecanismos por los cuales se cree que el CBD puede reducir la ansiedad de

forma aguda, por lo que parece una hipótesis plausible ⁽¹¹⁾. De manera complementaria, administrado de manera aguda y crónica a dosis menores, 50 mg y 300 mg, no se ha observado una reducción de la preocupación si bien se encontraron mejoras en los síntomas físicos con dosis continuadas. A diferencia del resto de trabajos, en este se mide la preocupación, lo que puede explicar la diferencia en los resultados ya que en los síntomas de ansiedad física sí que se observó mejoría lo que puede explicar los resultados positivos en otros estudios que evaluaban la ansiedad en general ⁽³⁾.

En otro estudio no controlado con placebo en jóvenes con ansiedad con dosis de 800 mg durante 12 semanas hubo una reducción de 42% en la puntuación de OASIS. La limitación de este trabajo está en que no se usó grupo placebo, y a pesar de usar una dosis alta durante varias semanas el beneficio puede deberse a otras variables que no podemos aislar.

La seguridad de CBD se ha evaluado principalmente en población infantil con epilepsia y con uso concomitante de medicación lo que hace que no sea extrapolable a la población general. Además, las dosis en muchos casos han sido mucho mayores a las usadas típicamente como ansiolítico. Son frecuentes los casos de hepatotoxicidad cuando se combina con Valproato. CBD parece no afectar a las funciones cognitivas. En personas con problemas de ansiedad por lo demás y sin uso de fármacos CBD no provoca más efectos secundarios que placebo siendo los más comunes mareos, fatiga, mal humor, cansancio, sofocos y dolor de cabeza. al usarse junto con depresores del sistema nervioso central CBD puede causar somnolencia y sedación. Cuando se usa con antiepilépticos aumenta la incidencia de ideas y comportamiento suicida.

7) CONCLUSIONES:

La farmacología actual para el tratamiento del trastorno de ansiedad está lejos de ser ideal. La alta prevalencia y cronificación del problema pone de manifiesto la necesidad de buscar alternativas naturales con un buen perfil de seguridad y eficacia.

El primer candidato que se evalúa es El aceite esencial de lavanda, en concreto una patente llamada Silexan®, presenta eficacia para reducir los síntomas de ansiedad generalizada, reduciendo la puntuación de la escala HAMA en la mayoría de estudios. El efecto ansiolítico parece ser proporcional a la gravedad de los síntomas y dosis dependiente. En comparación con los fármacos típicos usados para la ansiedad, Silexan® tiene una eficacia equivalente, aunque hay que destacar que las dosis usadas de estos fármacos son las mínimas usadas en clínica. Otro detalle a destacar es que la mayoría de estudios que evalúan Silexan® para el trastorno de ansiedad han sido realizados por el mismo grupo, relacionado con el laboratorio productor de esta materia prima, aunque revisiones hechas por otros grupos en las que se ha evaluado el potencial ansiolítico del aceite esencial de lavanda vía oral han encontrado resultados en la misma línea. Silexan no afecta a citocromo P450, no genera tolerancia ni dependencia por lo que se considera seguro, a pesar de falta de estudios de seguridad a largo plazo. Estaría justificado realizar más ensayos comparativos de Silexan y benzodiazepinas a dosis más cercanas a la práctica clínica habitual. Además *Withania somnifera* parece ser más útil en personas con altos niveles de estrés sin diagnóstico de trastorno de ansiedad. a pesar de que también reduce la puntuación HAMA en pacientes con ansiedad y puede ser un buen tratamiento coadyuvante a los antidepresivos para personas con TAG. Se necesitan estudios a largo plazo para determinar su seguridad, así como comparativos con los tratamientos típicos para la ansiedad.

En el caso del CBD existen pocos estudios, la mayoría en ansiedad social, con tamaños de muestra pequeños, y con dosis agudas principalmente. Los resultados son mixtos, aunque en la mayoría de estudios que usan dosis altas de forma aguda o continua se encuentra una reducción de los síntomas de ansiedad medidos por diferentes escalas. CBD parece generalmente seguro

cuando no se combina con otros fármacos, por ejemplo, ciertos antiepilépticos pueden afectar a las transaminasas hepáticas. Son necesarios estudios a gran escala, en pacientes con TAG con diferentes dosis de forma crónica y evaluar medir el resultado con escalas como HAMA para poder comparar resultados respecto a otros tratamientos.

Debido a que gran parte de los problemas debidos a las benzodiazepinas se dan en personas mayores, y que este trabajo tiene el objetivo de evaluar alternativas más seguras en el largo plazo, en este sentido no hay estudios de seguridad en personas mayores de las sustancias evaluadas, por lo que futuras investigaciones pueden ir encaminadas a ello.



8) BIBLIOGRAFÍA

1. Remes O, Brayne C, van der Linde R, Lafortune L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain Behav.* 2016 Jul;6(7):e00497.
2. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11(0 11):S467-72.
3. Parkitny L, McAuley J. The Depression Anxiety Stress Scale (DASS). *J Physiother.* 2010;56(3):204.

4. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner journal*. 2013;13(2):214–23.
5. Soyka M, Wild I, Caulet B, Leontiou C, Lugoboni F, Hajak G. Long-term use of benzodiazepines in chronic insomnia: a European perspective. *Front Psychiatry*. 2023;14:1212028.
6. Vormaa H, Naukkarinen HH, Sarna SJ, Kuoppasalmi KI. Predictors of benzodiazepine discontinuation in subjects manifesting complicated dependence. *Subst Use Misuse*. 2005;40(4):499–510.
7. Cantopher T, Olivieri S, Cleave N, Edwards JG. Chronic benzodiazepine dependence. A comparative study of abrupt withdrawal under propranolol cover versus gradual withdrawal. *Br J Psychiatry*. 1990 Mar;156:406–11.
8. Nader D, Gowing L. Is Long-Term Benzodiazepine Use a Risk Factor for Cognitive Decline? Results of a Systematic Review. *J Addict*. 2020;2020:1569456.
9. Pat McAndrews M, Weiss RT, Sandor P, Taylor A, Carlen PL, Shapiro CM. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use in older adults. *Hum Psychopharmacol*. 2003 Jan;18(1):51–7.
10. Zetsen SPG, Schellekens AFA, Paling EP, Kan CC, Kessels RPC. Cognitive Functioning in Long-Term Benzodiazepine Users. *Eur Addict Res*. 2022;28(5):377–81.
11. Dyer AH, Murphy C, Lawlor B, Kennelly SP, NILVAD Study Group. Cognitive Outcomes of Long-term Benzodiazepine and Related Drug (BDZR) Use in People Living With Mild to Moderate Alzheimer's Disease: Results From NILVAD. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Feb;21(2):194–200.
12. Bierman EJM, Comijs HC, Gundy CM, Sonnenberg C, Jonker C, Beekman ATF. The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Dec;22(12):1194–200.

13. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004 Apr;19(3):437–54.
14. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2018 Nov 1;33(7):901–11.
15. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2005 May;18(3):249–55.
16. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging*. 2008;25(1):61–70.
17. Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: The GIFA study. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano. *J Clin Epidemiol*. 2000 Dec;53(12):1222–9.
18. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000850.
19. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc*. 2016 Nov;91(11):1632–9.
20. Batiha GES, Teibo JO, Wasef L, Shaheen HM, Akomolafe AP, Teibo TKA, et al. A review of the bioactive components and pharmacological properties of *Lavandula* species. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2023 May;396(5):877–900.
21. Müller WE, Sillani G, Schuwald A, Friedland K. Pharmacological basis of the anxiolytic and antidepressant properties of Silexan®, an essential oil from the flowers of lavender. *Neurochem Int*. 2021 Feb;143:104899.
22. Schuwald AM, Nöldner M, Wilmes T, Klugbauer N, Leuner K, Müller WE. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS One*. 2013;8(4):e59998.

23. Baldinger P, Höflich AS, Mitterhauser M, Hahn A, Rami-Mark C, Spies M, et al. Effects of Silexan on the serotonin-1A receptor and microstructure of the human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct 31;18(4).
24. Dold M, Möller HJ, Volz HP, Seifritz E, Schläfke S, Bartova L, et al. Baseline symptom severity and efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: A symptom-based, patient-level analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Eur Psychiatry*. 2024 Mar 1;67(1):e23.
25. Dold M, Bartova L, Volz HP, Seifritz E, Möller HJ, Schläfke S, et al. Efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Oct;273(7):1615–28.
26. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2010 Feb;17(2):94–9.
27. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Schläfke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder--a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Jun;17(6):859–69.
28. Seifritz E, Möller HJ, Volz HP, Müller WE, Hopyan T, Wacker A, et al. No Abuse Potential of Silexan in Healthy Recreational Drug Users: A Randomized Controlled Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Mar 17;24(3):171–80.
29. Paul S, Chakraborty S, Anand U, Dey S, Nandy S, Ghorai M, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha): A comprehensive review on ethnopharmacology, pharmacotherapeutics, biomedical and toxicological aspects. *Biomed Pharmacother*. 2021 Nov;143:112175.
30. Ahmad M, Dar NJ. *Withania somnifera*: Ethnobotany, Pharmacology, and Therapeutic Functions. Sustained Energy for Enhanced Human Functions and Activity. 2017 Jan 1;137–54.

31. Della Porta M, Maier JA, Cazzola R. Effects of *Withania somnifera* on Cortisol Levels in Stressed Human Subjects: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023 Dec 5;15(24).
32. Candelario M, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM, Darabedian N, Feimeng Z, Miledi R, et al. Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABAA and GABAp receptors. *J Ethnopharmacol*. 2015 Aug 2;171:264–72.
33. Speers AB, Cabey KA, Soumyanath A, Wright KM. Effects of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on Stress and the Stress- Related Neuropsychiatric Disorders Anxiety, Depression, and Insomnia. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(9):1468–95.
34. Akhgarjand C, Asoudeh F, Bagheri A, Kalantar Z, Vahabi Z, Shab-Bidar S, et al. Does Ashwagandha supplementation have a beneficial effect on the management of anxiety and stress? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2022 Nov;36(11):4115–24.
35. Della Porta M, Maier JA, Cazzola R. Effects of *Withania somnifera* on Cortisol Levels in Stressed Human Subjects: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023 Dec 5;15(24).
36. Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of the Efficacy of *Withania somnifera* Root Extract in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Double-blind Placebo- Controlled Trial. *Current reviews in clinical and experimental pharmacology*. 2021;16(2):191–6.
37. Tandon N, Yadav SS. Safety and clinical effectiveness of *Withania Somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. *J Ethnopharmacol*. 2020 Jun 12;255:112768.
38. Verma N, Gupta SK, Tiwari S, Mishra AK. Safety of Ashwagandha Root Extract: A Randomized, Placebo-Controlled, study in Healthy Volunteers. *Complement Ther Med*. 2021 Mar;57:102642.

39. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules*. 2023 Aug 9;28(16).
40. Mandolini GM, Lazzaretti M, Pigoni A, Oldani L, Delvecchio G, Brambilla P. Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders: a critical overview. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018 Aug;27(4):327–35.
41. Kirkland AE, Fadus MC, Gruber SA, Gray KM, Wilens TE, Squeglia LM. A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. *Psychiatry Res*. 2022 Feb;308:114347.
42. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011 May;36(6):1219–26.
43. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FLS, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan;25(1):121–30.
44. Masataka N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. *Front Psychol*. 2019;10:2466.
45. Gournay LR, Ferretti ML, Bilsky S, Vance E, Nguyen AM, Mann E, et al. The effects of cannabidiol on worry and anxiety among high trait worriers: a double-blind, randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023 Oct;240(10):2147–61.
46. Papagianni EP, Stevenson CW. Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an Update. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Apr 27;21(6):38.
47. Berger M, Li E, Rice S, Davey CG, Ratheesh A, Adams S, et al. Cannabidiol for Treatment-Resistant Anxiety Disorders in Young People: An Open-Label Trial. *J Clin Psychiatry*. 2022 Aug 3;83(5).

48. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):974–89.
49. Madeo G, Kapoor A, Giorgetti R, Busardò FP, Carlier J. Update on Cannabidiol Clinical Toxicity and Adverse Effects: A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(11):2323–42.
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191389001/#10>. 2023.

