

Ansiedad

Tratamiento farmacológico y fitoterapéutico

La ansiedad es un trastorno muy frecuente y estrechamente ligado al entorno social y laboral altamente cambiante, estresante, competitivo y exigente en el que se mueven cada vez más personas en los tiempos que corren. Aunque el médico es el responsable de atender a estos pacientes, la farmacia debe estar preparada para afrontar también sus consultas, en especial las relacionadas con el tratamiento farmacológico.

JUANA BENEDÍ

Profesora titular de Farmacología. Facultad Farmacia. UCM.

M. ÁNGELES GÓMEZ DEL RÍO

Licenciada en Farmacia.

La ansiedad puede definirse como una anticipación de un daño o desgracia futuros, acompañada de un sentimiento de disforia (desagradable) o de síntomas somáticos de tensión. El objetivo del daño anticipado puede ser interno o externo. En la ansiedad se pueden distinguir síntomas a cuatro niveles:

- *Cognitivo*: miedo, irritabilidad, agobio, insomnio, etc.
- *Motor*: temblor, tensión muscular, etc.
- *Vegetativo*: palpitaciones, sudoración, náuseas, sequedad de boca, etc.
- *Conductual*: evitación o huida de determinadas situaciones.

Es importante entender la ansiedad como un sentimiento normal ante determinadas situaciones, y que, sólo cuando sobrepasa ciertos límites o la capacidad adaptativa del individuo se convierte en patológica.

Los fármacos ansiolíticos, destinados al tratamiento de la ansiedad, son sustancias depresoras del sistema nervioso central con propiedades ansiolíticas

a dosis relativamente bajas y con efectos sedativos-hipnóticos a dosis altas. Su utilización continuada puede producir dependencia y conlleva el riesgo de aparición de un fenómeno de rebote al suspender el tratamiento. El empleo a largo plazo sólo está justificado en un subgrupo de pacientes con ansiedad crónica. Pero incluso en estos casos, se debe reevaluar el tratamiento a intervalos regulares y siempre teniendo en cuenta la posibilidad de aplicar terapias no farmacológicas.

Benzodiazepinas

En este apartado se aborda el mecanismo de acción, los efectos farmacológicos y las aplicaciones, la farmacocinética, los efectos adversos y las indicaciones clínicas de este grupo de fármacos.

Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas actúan de manera selectiva sobre subtipos específicos de

receptores de tipo A del ácido gamma aminobutírico ($GABA_A$), que interviene en la transmisión sináptica inhibidora rápida de todo el sistema nervioso central (SNC). La actividad farmacológica de los receptores benzodiazepínicos varía de acuerdo con la subunidad α expresada. La acción ansiolítica de estos derivados parece estar mediada por receptores que contienen la subunidad α_2 . Las benzodiazepinas potencian la respuesta al GABA, facilitando la apertura de los canales de cloro activados por éste, lo que produce la hiperpolarización de la neurona. Como consecuencia, ésta se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores, por lo que se produce un estado de inhibición neuronal.

Efectos farmacológicos y aplicaciones

Las benzodiazepinas presentan acciones diversas:

Acción ansiolítica: reducción de la ansiedad y la agresividad. Las benzodiazepinas se utilizan sobre todo en el tratamiento de los estados de ansiedad aguda, aunque su empleo está disminuyendo a favor de los antidepresivos que, en los casos más graves, se combinan con tratamientos conductistas. Se trata de la acción fundamental, puesta de manifiesto experimental y clínicamente. En animales de experimentación, las benzodiazepinas disminuyen la actividad motora, la agresividad y la evitación pasiva, motivando al animal a realizar maniobras que en situaciones de conflicto tiende a evitar; es decir, se alivia su miedo y su ansiedad frente al conflicto, permitiéndoles enfrentarse a él. Los fármacos neurolépticos, en cambio, deprimen toda conducta operativa, situan-

Fármacos ansiolíticos

Los principales grupos de fármacos ansiolíticos son los siguientes:

Benzodiazepinas. Es el grupo más importante de fármacos. Se utilizan tanto en el tratamiento de los estados de ansiedad como en el insomnio.

Antagonistas del receptor adrenérgico. Se usan para tratar algunas formas de ansiedad, sobre todo cuando los síntomas físicos como la sudoración, el temblor y la taquicardia son importantes. Su eficacia depende más del bloqueo de las respuestas simpáticas periféricas que de sus efectos centrales.

Antidepresivos serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ISRS). Las ventajas de estos medicamentos sobre las benzodiazepinas radican en su mayor eficacia terapéutica a medio y largo plazo, la ausencia de potencial adictivo, la ausencia de sedación en la mayor parte de ellos, etc. También son prescritos en el tratamiento de numerosos cuadros de ansiedad.

Buspirona. Agonista del receptor 5-HT_{1A} con actividad ansiolítica, pero que carece de un efecto sedante apreciable.

Barbitúricos. En la actualidad están prácticamente abandonados a favor de las benzodiazepinas y sólo se utilizan en anestesia y en el tratamiento de la epilepsia.



do al animal en un estado de inhibición conductual.

Desde el punto de vista clínico, reducen la tensión emocional, aunque excepcionalmente pueden producir efectos paradójicos de irritabilidad y hostilidad; mejoran el rendimiento del paciente; inducen la puesta en marcha de su propia capacidad y le proporcionan un dominio de la situación al permitirle salir de la actitud pasiva propia de la ansiedad.

Acción relajante muscular. Es una característica de todas las benzodiazepinas, aunque variable según el tipo de compuesto. Su mecanismo implica varias estructuras del sistema nervioso

central: médula espinal, formación reticular, ganglios basales y cerebelo. Este efecto relajante es deseable como complemento terapéutico en cuadros de ansiedad con tensión muscular.

Acción anticonvulsivante. Se produce en convulsiones tanto experimentales (estricnina, cardiazol, electroshock) como clínicas (convulsiones febriles, epilépticas, etc.). El diazepam es especialmente útil en el tratamiento del *status epilepticus*.

Acción hipnótica. Sedación e inducción del sueño. Las benzodiazepinas reducen el intervalo necesario hasta el sueño y aumentan su duración total,

aunque este último efecto sólo se aprecia en las personas que normalmente duermen menos de 6 horas cada noche. Ambos efectos tienden a disminuir cuando el tratamiento con la benzodiazepina se mantiene durante 1-2 semanas.

Los distintos perfiles de acción farmacodinámica de las benzodiazepinas son, a veces, difíciles de precisar, dado que están condicionados por las características farmacocinéticas, la posología y los hábitos de prescripción o consumo. Así, el diazepam y el clonazepam son más anticonvulsivantes, el lorazepam y el oxazepam son más sedantes y el nitrazepam, el flunitrazepam,

pam, el midazolam, el medacepam y el triazolam son más hipnóticas. Este efecto hipnótico puede ser deseable en el marco de la propia ansiedad, al corregir el insomnio que este trastorno suele producir, o como medida terapéutica específica contra el insomnio de carácter no ansioso.

En general, en dosis pequeñas las benzodiazepinas son ansiolíticas; en dosis mayores, hipnosedantes y mio-relajantes, y finalmente, en dosis altas, anticonvulsivantes. Asimismo, pueden producir amnesia anterógrada, que es un efecto susceptible de ser utilizado en clínica, en la inducción de la anestesia, o bien un efecto secundario si lo único que se desea es el efecto ansiolítico.

Por otra parte, en función de su farmacocinética, unas benzodiazepinas se transforman en otras, lo que hace más difícil precisar un perfil farmacodinámico específico para cada una de ellas.

Farmacocinética

Las benzodiazepinas se absorben bien cuando se administran por vía oral y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas tras un intervalo de 1 h aproximadamente. Se unen con fuerza a las proteínas plasmáticas y su elevada liposolubilidad hace que se acumulen gradualmente en la grasa del organismo. Aunque, en general, se administran por vía oral, también pueden aplicarse por vía intravenosa (esto es, diacepam en el estado epiléptico y midazolam en la anestesia). La absorción suele ser lenta tras la inyección intramuscular.

Las benzodiazepinas se metabolizan bien y se excretan por la orina en forma de conjugados glucurónidos. La duración de su efecto es muy variable y por ello pueden dividirse a grandes rasgos en compuestos de acción corta y prolongada. Algunas producen metabolitos activos con una vida media de alrededor de unas 60 h, de ahí la tendencia de muchas benzodiazepinas a causar efectos acumulativos y largas resacas cuando se administran a intervalos regulares. Los compuestos de acción corta se metabolizan de forma directa mediante conjugación con glucurónido.

La edad avanzada afecta a la proporción de reacciones oxidativas, más que

a las de conjugación. Por tanto, el efecto de las benzodiazepinas de acción prolongada que se utilizan de manera habitual como hipnóticos o ansiolíticos durante muchos años tiende a aumentar con la edad y es frecuente que, debido a ello, aparezcan somnolencia y confusión de manera insidiosa.

El alprazolam se ha convertido en una de las benzodiazepinas más prescritas por una combinación de propiedades farmacocinéticas que se consideran favorables: absorción muy rápida (lo que significa acción rápida en casos de ansiedad aguda), vida media plasmática en torno a 12 h (no se acumula) y carencia de metabolitos hepáticos (acción más uniforme en ancianos).

Efectos adversos

Las benzodiazepinas pueden generar distintos efectos adversos: de toxicidad derivada de una sobredosis aguda, efectos secundarios que aparecen con el uso terapéutico o efectos de tolerancia y dependencia.

Toxicidad aguda

En los casos de sobredosis aguda, las benzodiazepinas son mucho menos peligrosas que la mayoría de los demás ansiolíticos e hipnóticos. En las sobredosis, las benzodiazepinas producen un sueño prolongado, pero sin depresión grave de las funciones respiratoria y cardiovascular. Sin embargo, en presencia de otros depresores del sistema nervioso central, en especial alcohol, pueden provocar una grave depresión respiratoria que llega incluso a ser mortal. La existencia de un antagonista eficaz, flumacénilo, permite contrarrestar los efectos de la sobredosis aguda, lo que no sucede con otros depresores del SNC.

Efectos secundarios durante el uso terapéutico

Los efectos secundarios comprenden somnolencia, confusión, amnesia y trastornos de la coordinación, con un notable deterioro de las habilidades manuales como la conducción de vehículos. Estos fármacos potencian el efecto depresor de otras sustancias, entre ellas el alcohol, con efectos superiores a los de la simple adicción. La

prolongada e imprevisible duración de la acción de muchas benzodiazepinas es importante en relación con sus efectos secundarios. Las de acción prolongada, como nitracepam, dejaron de usarse como hipnóticos, e incluso las de acción corta como loracepam pueden producir una alteración considerable del rendimiento laboral y la habilidad en la conducción el día después de la toma.

Los pacientes de edad avanzada presentan una mayor sensibilidad a determinados efectos adversos de las benzodiazepinas, como la ataxia y los cuadros confusionales, aumentando el riesgo de caídas y, consecuentemente, el riesgo de fracturas óseas.

Tolerancia y dependencia

La tolerancia o taquifilaxia (es decir, el aumento gradual de la dosis necesaria para producir el efecto deseado) es común a todas las benzodiazepinas y lo mismo sucede con la dependencia, que es su principal inconveniente. Los demás hipnóticos y sedantes poseen también estas propiedades. Parece que la tolerancia se debe a un cambio del receptor, aunque de mecanismo mal conocido.

La tolerancia es relativamente escasa en el efecto inductor del sueño. Las benzodiazepinas producen dependencia, que es su mayor inconveniente. La interrupción del tratamiento después de semanas o meses conlleva un aumento de los síntomas de ansiedad, que van acompañados de temblor y de mareos. La interrupción de éstas tras la administración crónica origina síntomas similares a los de la abstinencia a opiáceos, es decir, nerviosismo, temblor, pérdida de apetito y, a veces, convulsiones. El comienzo del síndrome de abstinencia es más lento que en el caso de los barbitúricos, probablemente porque la vida media plasmática de la mayoría de las benzodiazepinas es más larga. Las de acción corta pueden producir efectos de abstinencia más bruscos.

Los síntomas físicos y psicológicos de abstinencia pueden ser desagradables para los pacientes que toman benzodiazepinas, pero la adicción (es decir, una dependencia psicológica grave que persiste una vez pasado el síndrome de abstinencia), observada con muchos fármacos, no es un problema importante.

Indicaciones clínicas

Son los fármacos de elección en el tratamiento de la ansiedad patológica en sus diversas modalidades: ansiedad esporádica reactiva de cierta intensidad, neurosis con ansiedad o angustia, sobrecargas emocionales intensas (estrés sentimental, familiar, profesional) y trastornos emocionales de las enfermedades orgánicas (coronopatías, enfermedades malignas, etc.). También se utilizan en el insomnio y otras alteraciones del sueño, así como en trastornos afectivos y esquizofrenia.

Debe evitarse su empleo en los estados de ansiedad esporádica leve, así como durante un tiempo prolongado y no controlado. Estos fármacos actúan como «muletas farmacológicas», que deben utilizarse sólo hasta que el paciente experimente un buen nivel de motivación y una buena capacidad de control y adaptación, que han de ser valorados por el médico; de lo contrario, pueden convertirse para el paciente en muletas imprescindibles y aumentar el riesgo de reacciones adversas, tolerancia y dependencia.

Fármacos no benzodiazepínicos

En este grupo se sitúan los antagonistas β -adrenérgicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la buspirona.

Antagonistas β -adrenérgicos

Los antagonistas del receptor β -adrenérgico como propranolol, atenolol y pindolol, con frecuencia reducen rápidamente la ansiedad en el trastorno de pánico, fobia social y fobias específicas. Pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la ansiedad en pacientes con síntomas cardíacos pronunciados o temblor, ya que la atenuación de los síntomas físicos tiene un efecto calmante en algunos pacientes. La aparición del efecto clínico es rápida y pueden tomarse como monodosis o regularmente. No tienen, por tanto, un efecto directo sobre la ansiedad pero disminuyen la preocupación de los pacientes sobre su estado físico al reducir el temblor y la respuesta cardíaca a la ansiedad. Esto aumenta la confianza en sí mismos de los pacientes para enfrentarse a situaciones estresantes. Los antagonistas β -adrenérgicos se utilizan



La baja actividad sedativa y miorrelajante de algunas sustancias de acción ansiolítica aisladas a partir de extractos vegetales puede representar una ventaja sobre las benzodiazepinas y podría convertirlos en compuestos líderes para la producción de fármacos de uso humano

especialmente para contrarrestar la ansiedad situacional (un ejemplo sería el «pánico escénico») en músicos y cantantes, ya que reducen el temblor.

A dosis altas, los antagonistas β -adrenérgicos que atraviesan la barrera hematoencefálica (por ejemplo, propranolol) pueden causar cansancio, depresión y, raramente, delirio. Por tanto, es preferible utilizar los que no atraviesen la barrera hematoencefálica, como atenolol. Se debe tener precaución cuando se combinan antagonistas β -adrenérgicos con fármacos que disminuyen la presión arterial, y se debe evitar el uso de aquéllos en pacientes con bradicardia, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, asma o cualquier forma de broncoespasmo. Puede aparecer hipertensión de rebote en pacientes hipertensos a los que se retira repentinamente el antagonista β -adrenérgico. Como ventaja frente a las benzodiazepinas, estos fármacos no producen dependencia ni sedación.

En pacientes con síntomas cardíacos marcados, la combinación de un antagonista β -adrenérgico con una benzodiazepina puede reducir la dosis necesaria de benzodiazepina.

En ancianos, los antagonistas β -adrenérgicos son eficaces en el tratamiento

de la agitación y la conducta violenta, y también pueden reducir la conducta violenta en personas jóvenes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

A este grupo pertenecen fármacos antidepresivos como fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina y venlafaxina, que han demostrado eficacia en el tratamiento de numerosos cuadros de ansiedad: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés posttraumático, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y trastornos del control de los impulsos.

Los ISRS son, al menos, tan eficaces como las benzodiazepinas en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. La eficacia terapéutica a medio y largo plazo es superior a la de las benzodiazepinas. Los ISRS carecen de potencial adictivo, la mayor parte de ellos no producen sedación, algunos son compatibles con dosis moderadas de alcohol, la mayoría de ellos permite una única toma diaria y presentan un perfil de efectos secundarios muy favorable.

Debido a su vía de acción indirecta de modulación del receptor 5-HT_{1A},

normalmente tardan entre 3-4 semanas en ejercer un beneficio clínico real, aunque algunos síntomas mejoren ya en las primeras semanas. Requieren una toma continuada durante períodos prolongados y, en muchos casos, durante toda la vida.

Muchos de ellos inhiben enzimas hepáticas. No deben asociarse a antihistamínicos u otros antidepressivos.

Buspirona

La buspirona y sus análogos —ipsapirona y gepirona— son potentes agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y se utilizan en el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad. Aunque la buspirona también se une a los receptores de dopamina, su efecto ansiolítico se debe fundamentalmente a su acción serotoninérgica. Parece ser que actúa sobre receptores presinápticos inhibidores, reduciendo la liberación de serotonina y noradrenalina en el *locus coeruleus*. Su efecto ansiolítico tarda varios días o semanas en manifestarse, lo que apunta hacia un mecanismo de acción indirecto y más complejo. Por ello no es útil en cuadros agudos de ansiedad. En casos crónicos puede tener interés, sobre todo en acciones o pacientes con historial de abuso de drogas o alcohol.

A diferencia de las benzodiazepinas, no produce acción hipnótica, relajante muscular ni antiepiléptica. Asimismo, afecta mínimamente a la actividad psicomotriz y presenta un débil efecto sedante. No produce síndrome de abstinencia. Sus principales efectos secundarios consisten en náuseas, mareos, cefaleas e inquietud.

Trastornos de ansiedad: situaciones específicas

Los trastornos de ansiedad se presentan de forma diversa o con predominio de determinados síntomas sobre otros. En función de estas características, pueden categorizarse como:

Trastorno por angustia

Para los trastornos por angustia las benzodiazepinas de alta potencia como el alprazolam y el clonazepam son eficaces, porque proporcionan un alivio

Tratamiento farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada

Fármacos que mitigan la ansiedad: los tratamientos utilizados en las últimas décadas en el TAG han sido las benzodiazepinas y los ansiolíticos no benzodiazepínicos. Los datos surgidos a lo largo de los últimos años han señalado que los antidepressivos pueden ser tan efectivos como los ansiolíticos para tratar el TAG. El empleo de los antidepressivos puede ser ventajoso, ya que el TAG presenta alta comorbilidad con el trastorno depresivo mayor (62%) o la distimia (37%). En los estudios realizados se encontró que los antidepressivos (imipramina, venlafaxina y paroxetina) fueron superiores al placebo en el tratamiento del TAG. Un estudio reciente demostró resultados prometedores con la sertralina en niños y adolescentes con TAG.

Antes de su uso es imprescindible el diagnóstico diferencial del origen de la ansiedad. Otros fármacos que pueden considerarse para el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada son: buspirona, venlafaxina, ISRS, antidepressivos tricíclicos (imipramina), antihistamínicos y antagonistas β -adrenérgicos (propranolol).

rápido. Sin embargo, la reducción y suspensión del tratamiento con estos fármacos se asocia a recaídas frecuentes, por lo que debería hacerse un seguimiento estrecho de estos pacientes. Entre los ISRS han demostrado eficacia: fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram y paroxetina. La clorimipramina es efectiva a dosis de 50-100 mg durante 6-12 semanas. La terapia cognitivo-conductual es la psicoterapia de elección para el trastorno por angustia.

Fobia simple o específica

En los casos de fobia simple o específica, el tratamiento de elección es la terapia de exposición al objeto o situación temida. Puede ser útil tomar un bloqueador β antes de una situación estresante (examen, hablar en público, etc.). El propranolol a dosis de 10-40 mg, tomado de 45 a 60 min antes, es suficiente para la mayoría de los pacientes.

Fobia social

La terapia cognitivo-conductual es eficaz en pacientes con fobia social, sobre todo mediante estrategias de exposición a la situación temida. Los ISRS también son útiles y la paroxetina está especialmente indicada.

Trastorno obsesivo-compulsivo

En casos de trastorno obsesivo-compulsivo la recomendación inicial es utilizar un ISRS durante 10-12 semanas. Han demostrado eficacia la fluvoxamina, la fluoxetina, el citalopram, la sertralina y la paroxetina. La clorimipramina a dosis de 100-300 mg también es efectiva.

Trastorno por ansiedad generalizada (TAG)

Cierto grado de ansiedad está presente en la vida cotidiana. Este umbral emocional normal equivale a un adecuado estado de alerta y permite mejorar el rendimiento. La ansiedad, cuando no es excesiva, presenta aspectos positivos, ya que estimula el aprendizaje y el desempeño de tareas. Sin embargo, cuando rebasa cierto umbral, conduce a una evidente sensación de malestar y a un detrimento del rendimiento, que llevan asociados otros síntomas, tales como aprensión y temor, además de síntomas somáticos de hiperestimulación simpática. Entonces se habla de trastornos de ansiedad. Es frecuente que los pacientes que los experimentan acudan a su médico de cabecera u otros especialistas, preocupados por los síntomas de esta enfermedad,

pensando que tienen una enfermedad orgánica grave.

La ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad más frecuente en atención primaria. Su prevalencia se sitúa en torno al 5% de la población general, es más frecuente en el sexo femenino (2:1) y su momento de aparición suele ser la edad adulta. Su curso suele ser variable, pero en general tiende a ser fluctuante y crónico, con fases de mejoría y empeoramiento que generalmente se relacionan con situaciones de estrés ambiental.

El tratamiento de la ansiedad generalizada debe orientarse a:

- Reestructurar elementos del mundo externo e interno del sujeto (psicoterapias introspectivas).
- Enseñar al paciente técnicas y conocimientos para mejorar el rendimiento

(terapias cognitivas, aprendizaje en relajación). Animar al paciente a practicar diariamente métodos de relajación con el fin de reducir los síntomas físicos. Identificar y superar preocupaciones exageradas.

– Dar recomendaciones que puedan reducir la ansiedad o hacerle sentirse acompañado (terapias de apoyo). Animar al paciente a realizar actividades relajantes o de ocio y a retomar las conductas que han sido beneficiosas para él en el pasado.

Fitoterapia de la ansiedad

Algunas plantas medicinales se utilizan en estados de ansiedad, ya que causan distintos grados de sedación, gracias a que atenúan la hiperexcitabilidad nerviosa. Presentan unos efectos

ansiolíticos ligeros, por lo que suelen utilizarse combinadas. Son numerosas las drogas con actividad sedante y entre las más utilizadas en fitoterapia figuran el lúpulo (*Humulus lupulus* L.), la pasiflora (*Passiflora incarnata* L.), la valeriana (*Valeriana officinalis* L.) y la amapola de California (*Eschscholzia californica* Cham.).

Valeriana

La valeriana es una de las especies más utilizadas y de la que más estudios se han realizado para comprobar sus efectos en el tratamiento del insomnio y otros síntomas asociados al nerviosismo. Aunque su mecanismo de acción no está totalmente esclarecido, podría actuar a nivel pre y postsináptico, debido a que en ensayos in vitro se ha comprobado que los valepotriatos de la valeriana potencian los efectos del ácido gamma-aminobutírico (GABA), ya que inhiben la GABA transaminasa, con lo que se disminuye la degradación del ácido. Además, también podrían aumentar su liberación a los espacios sinápticos y disminuir su recaptación.

Las indicaciones farmacoterapéuticas de la valeriana aprobadas por la Comisión E del Ministerio de Sanidad alemán son para el tratamiento del insomnio, el nerviosismo y la ansiedad.

Pasiflora

La sumidad aérea de la pasiflora constituye la parte activa. Aunque se han demostrado efectos sedantes para los extractos de pasiflora, se desconoce a qué principios activos se debe la actividad. □

Fitoterapia y ansiedad: investigación

Actualmente la utilización tradicional de plantas de acción ansiolítica está siendo validada mediante el aislamiento de los principios activos asociados a esa acción y el ensayo de su actividad farmacológica.

Así, en 1990 se pudo demostrar por primera vez que el flavonoide crisina, aislado de la pasiflora, posee propiedades ansiolíticas. Igualmente se demostró el mismo efecto para el flavonoide apigenina, aislado de la manzanilla (*Matricaria recutita*). La modificación química del núcleo de la flavona ha permitido obtener compuestos semisintéticos con mayor actividad ansiolítica que la de los productos naturales. Por mencionar sólo uno de ellos, la 6,3'-dinitroflavona tiene una afinidad por los receptores cerebrales específicos comparable a la de las benzodiazepinas pero su actividad es, por lo menos, 10 veces superior. Estos compuestos están siendo estudiados para establecer sus propiedades farmacocinéticas y toxicológicas como etapa previa a los ensayos clínicos.

Un estudio análogo al descrito se ha realizado con las valerianas, plantas sedativas, tranquilizantes e hipnóticas clásicas. Esta investigación ha permitido el aislamiento del flavonoide 6-metilapigenina, ligando para el receptor cerebral GABA_A con propiedades ansiolíticas pero no sedativas ni hipnóticas, y los glucósidos hesperidina y linarina, que no son ligandos para el receptor ni son ansiolíticos, pero sí son potentes sedantes e hipnóticos. Además, el efecto de la hesperidina se ha visto potenciado sinérgicamente por la 6-metilapigenina, y el de la linarina por el ácido valerénico presente en la composición de la *Valeriana officinalis*. Los resultados de estos estudios prueban la existencia de nuevos flavonoides activos y sus interacciones sinérgicas en las valerianas. Por tanto, es necesario considerar que la correcta estandarización de las preparaciones farmacéuticas de valeriana debe ser realizada teniendo en cuenta la presencia de los nuevos compuestos descritos.

Bibliografía general

- Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines-when what to use. *Drugs*. 1994; 48:25-40.
- Fernández SP, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004; 77:399-404.
- Humbert MS, Bueno JA. Psicofarmacología. En: Vallejo Ruiloba J, editor. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Barcelona: Masson; 2002.
- Stern TA, Herman JB, Slavin PL. Psiquiatría en la consulta de Atención Primaria. Madrid: McGraw-Hill; 2005.