

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL  
DE LAS AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO SOBRE LA EFICACIA DEL  
ALPRAZOLAM Y LA RHODIOLA ROSEA COMO  
TERAPIA ALTERNATIVA EN PACIENTES CON  
TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA.**

**LUZ CASTRO ROJAS**

**TUTOR: DR. ENRIQUE PACHECO OVARES**

**SAN JOSE, ABRIL, 2019**

## **Dedicatoria**

### **A Dios**

Por darme la fuerza en toda la carrera para poder culminarla con éxito, por estar presente en todo momento en mi vida.

### **A mi Mamá y mi Papá**

Por ser ese apoyo incondicional y especial, por motivarme a seguir adelante, por permitirme estudiar lo que quería y hacer realidad este sueño de ser profesional.

### **A mis hermanos y cuñadas**

Porque con ellos he aprendido muchas cosas y fueron parte de este logro. La familia es lo más importante y siempre nuestra prioridad en todo.

### **A mis sobrinos**

Ivan y Mathias por ser mi razón de superación, por motivarme a darles el mejor ejemplo.

### **A mi novio**

Por apoyarme y decirme que, si lo podía lograr, por darme la confianza para continuar.

## **Agradecimientos**

A cada una de las personas que han estado a mi lado y no me dejaron caer y me dieron el apoyo para llegar hasta el final.

A mi tutor Enrique Pacheco por la paciencia y consejos que me brindó a lo largo del proceso para poder realizar esta tesis.

A los profesores y profesoras en general por todos los conocimientos necesarios que facilitaron el desarrollo de esta investigación y de toda la carrera.

## **Pensamiento**

“La ansiedad no es necesariamente mala, porque también puede llevar a la persona al conocimiento de su propio ser”

Filósofos del siglo XX

Vaas

## Contenido

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	10
<b>Planteamiento del Problema</b> .....	10
<b>Objetivos</b> .....	12
Objetivo general .....	12
<b>Justificación</b> .....	13
<b>Antecedentes</b> .....	16
<b>CAPÍTULO III. MARCO REFERENCIAL</b> .....	23
<b>Clasificación del DSM-IV-TR</b> .....	27
Trastorno de ansiedad generalizada.....	28
Trastorno de angustia con agorafobia y sin ella. ....	28
Trastorno de pánico (con o sin agorafobia).....	29
<b>Agorafobia sin historia de trastorno de angustia.</b> .....	29
Fobia social (trastorno de ansiedad social).....	29
Fobia específica.....	30
Trastorno de ansiedad por separación .....	30
Trastorno por estrés postraumático .....	30
Trastorno obsesivo-compulsivo .....	31
Trastorno de ansiedad por enfermedad.....	31
Trastornos por estrés postraumático y agudo .....	31
<b>Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica.</b> .....	31
Trastorno de ansiedad inducido por sustancias. ....	31
Trastorno mixto ansioso-depresivo. ....	32
Trastorno de ansiedad no especificado.....	32
<b>Epidemiología</b> .....	34
<b>Enfermedades concomitantes</b> .....	36
<b>Etiología</b> .....	38
<b>Factores biológicos</b> .....	38
Genéticos.....	38
Neuroanatómicos.....	38
Factores conductuales o de aprendizaje .....	39
Factores cognitivos.....	39
Neuroquímica .....	39

<b>Fisiopatología</b> .....	42
<b>Neurobiología</b> .....	44
<b>Procesos psicopatológicos</b> .....	46
<b>Manifestaciones clínicas</b> .....	48
<b>Neurofisiología</b> .....	50
Estudios de neuroimagen en el trastorno de ansiedad generalizada.....	50
<b>Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de trastornos de ansiedad</b> .....	53
<b>Pruebas complementarias y diagnóstico diferencial</b> .....	61
<b>Evolución y pronóstico</b> .....	62
<b>Deterioro y calidad de vida</b> .....	62
<b>Situación actual de la salud mental en Costa Rica</b> .....	63
<b>Tratamiento Farmacológico</b> .....	66
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.....	68
Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina.....	69
Antidepresivos tricíclicos .....	69
Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI).....	70
Bupiriona .....	71
Pregabalina .....	72
Etifoxina.....	72
Benzodiazepinas (BZD) .....	74
Historia .....	74
Mecanismo de acción .....	77
Propiedades farmacológicas .....	79
Propiedades farmacocinéticas .....	79
<b>Absorción</b> .....	79
<b>Distribución</b> .....	81
<b>Metabolismo</b> .....	83
<b>Eliminación</b> .....	84
Efectos terapéuticos.....	85
Indicaciones.....	86
Reacciones adversas .....	88
Interacciones.....	89
Dependencia y tolerancia .....	91
Precauciones.....	91
Posología.....	92

Sobredosis .....	93
<b>Rhodiola Rosea</b> .....	95
<b>Historia</b> .....	95
<b>Distribución geográfica y taxonomía de Rhodiola rosea</b> .....	98
<b>Fitoquímica de Rhodiola rosea</b> .....	100
<b>Conjunto de compuestos específicos Rhodiola rosea aparte de otras especies de Rhodiola</b> .....	101
<b>Rhodiola rosea en Medicina Tradicional</b> .....	103
<b>Actividad farmacológica</b> .....	108
<b>Efectos sobre el sistema nervioso central</b> .....	110
<b>Mecanismo de acción</b> .....	112
<b>Toxicidad</b> .....	113
<b>Contraindicaciones</b> .....	113
<b>Efectos Secundarios</b> .....	114
<b>Rhodiola en el futuro</b> .....	115
<b>Vitango</b> .....	115
<b>CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO</b> .....	120
<b>Método</b> .....	120
<b>Fuentes de Información</b> .....	120
<b>Categorías de Análisis</b> .....	124
Categoría 1. Eficacia del alprazolam como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad. .....	124
Categoría 2. Eficacia de la rhodiola rosea como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad. ....	124
Categoría 3: Reacciones adversas asociadas al uso del alprazolam y la Rhodiola rosea en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. ....	125
Categoría 4: Reacciones adversas asociadas al uso de la Rhodiola rosea en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. ....	125
Categoría 4: Interacciones medicamentosas del alprazolam y la rhodiola rosea en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.....	125
Categoría 5: Interacciones medicamentosas de la rhodiola rosea en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.....	126
Categoría 6: Perfil farmacoterapéutico de la rhodiola y el alprazolam para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.....	126
<b>CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS</b> .....	127
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	149
<b>REFERENCIAS</b> .....	161

## Tablas

Tabla 1. Signos y síntomas de los trastornos de ansiedad .....	25
Tabla 2. Síntomas en los trastornos de ansiedad .....	26
Tabla 3. Clasificación de trastornos de ansiedad según el DSM-IV-TR y la CIE-10: equivalencias. ....	27
Tabla 4. Algunas sustancias que pueden generar ansiedad .....	33
Tabla 5. Epidemiología de los trastornos de ansiedad .....	35
Tabla 6. Enfermedades médicas que presentan síntomas de ansiedad asociados o similares .....	49
Tabla 7. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de crisis de angustia .....	53
Tabla 8. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico del trastorno de angustia sin agorafobia .....	54
Tabla 9. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico del trastorno de ansiedad generalizada .....	55
Tabla 10. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de fobia específica .....	56
Tabla 11. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de fobia social .....	57
Tabla 12. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico del trastorno obsesivo-compulsivo .....	58
Tabla 13. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico del trastorno por estrés postraumático .....	60
Tabla 14. Consultas por trastornos mentales (%) de personas de 10-19 años en urgencias de la CCSS, por diagnóstico y sexo, Costa Rica, 2001 .....	64
<b>Cuadro. 15. Causas de consulta Externa en psiquiatría y psicología 2017 .....</b>	<b>65</b>
Tabla 16. Posología de los fármacos empleados en los trastornos de ansiedad .....	73
Tabla 17. Farmacocinética de los benzodiazepinas.....	80
Tabla 18. Farmacocinética de los benzodiazepinas.....	82
Tabla 19. Potencia ansiolítica de los benzodiazepinas.....	86
Tabla 20. Nombres comerciales, vías de administración y aplicaciones de los benzodiazepinas .....	87
Tabla 21. Principales interacciones de los benzodiazepinas .....	90
Tabla 22. Distribución de plantas en el género Rhodiola.....	100
Tabla 23. Comparación de estudios humanos y animales de plantas en el género Rhodiola.....	103
<b>Tabla 24. Fuentes de información.....</b>	<b>120</b>
<b>Tabla 25. Resultados de seguridad del estudio de Etifoxina versus Alprazolam .....</b>	<b>135</b>
<b>Tabla 26. Tasas de los eventos adversos más comunes durante el tratamiento con pregabalina, alprazolam y placebo.....</b>	<b>136</b>
<b>Tabla 27. Eventos adversos de la sertralina, Rhodiola rosea y el placebo .....</b>	<b>137</b>
<b>Tabla 28. Eventos adversos Rhodiola rosea .....</b>	<b>138</b>
<b>Tabla 29. Interacciones de los medicamentos benzodiazepina con medicamentos y suplementos dietéticos que contiene extractos de plantas.....</b>	<b>143</b>

## Figuras

Figura 1. Áreas de interés en los trastornos de ansiedad, señaladas en diferentes cortes sagitales de la imagen cerebral (resonancia magnética craneal).

<b>Figura 2. Sitios de acción de los antidepresivos en las terminales nerviosas noradrenérgicas (arriba) y serotoninérgicas (abajo).</b>	67
Figura 3.Estructura química de los benzodiazepinas	75
figura 4.Estructura del Alprazolam	76
Figura 5.Mecanismo de acción de las benzodiazepinas.	78
Figura 6.Acción de las benzodiazepinas.	78
Figura 7.Farmacocinética de los benzodiazepinas	84
Figura. 8.Filtración glomerular	85
Ilustración 9. Efectos adversos de las benzodiazepinas.	88
<b>Figura 10.Componentes de Rhodiola Rosea</b>	107
<b>Figura 11. Posibles acciones de la Rhodiola rosea</b>	110
Figura. 12. Estructura química del Salidroside	114
<b>Figura 13.Progresion de la puntuación total de HAM-A durante el estudio</b>	127
<b>Figura. 14.Análisis de medidas repetidas del cambio en la puntuación total de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)</b>	129
<b>Figura 15.Resultados de medias (SD) y valor p para la ansiedad y estrés por los grupos de control y vitano@</b>	132
<b>Figura 16.Porcentaje del índice de severidad para cada ítem de la escala de ansiedad de Hamilton (HARS) en 56 pacientes tratados con paroxetina-alprazolam</b>	140

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

El objetivo de realizar este trabajo de investigación se basa en comparar la eficacia del alprazolam y la rhodiola rosea como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.

Por lo tanto, se busca conocer cuál de los medicamentos es más eficaz y beneficioso para el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada, además de encontrar cuál de ellos tiene menos efecto de farmacodependencia, tolerabilidad en los pacientes, de igual manera brindar mejores características de seguridad, interacciones, y efectos adversos, para un mejor tratamiento de los pacientes que sufren esta patología mental.

El trastorno de ansiedad es una patología que está abarcando más población con el paso de los días, debido al estrés y las situaciones que día a día se exponen las personas, para el tratamiento de esta patología mental se utiliza en general en Costa Rica los benzodiazepinas (alprazolam), donde mediante esta investigación se busca dar una alternativa natural comparando y midiendo los beneficios que contiene la rhodiola rosea en estos pacientes. Se habla que el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es una forma común de trastorno de ansiedad, además que los medicamentos más utilizados según Gómez, Barthel y Hofmann (2018) son:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y las benzodiazepinas (BZ) son los medicamentos más comúnmente recetados para el TAG, pero se sabe poco sobre la eficacia relativa de estos tratamientos farmacológicos, donde las formas más comunes de farmacoterapia para el TAG adulto son moderadamente efectivas, siendo BZ el fármaco más efectivo. (p5)

Por consiguiente, el propósito de emplear la rhodiola rosea se basa en su naturaleza, que no es una sustancia química de laboratorio, por lo contrario, es una planta natural que no presenta farmacodependencia, además tiene propiedades beneficiosas para el tratamiento de la patología mental, los cuales están registrados en estudios como( Saki, et al (2014), Mao,

J, et al (2015), Kang, P. (2011), Bystritsky, et al. (2008), Cropley, Banks, Boyle, J. (2015). ) mencionan que Alrededor del 25% de todas las drogas recetadas por los médicos en la medicina actual se obtienen a partir de hierbas en diferentes formas. Algunos de ellos se producen directamente a partir de extractos de plantas y otros se producen artificialmente para proporcionar efectos similares a las hierbas medicinales. (Saki, 2014.p5)

La viabilidad del estudio entre el alprazolam y la rhodiola rosea es aceptable debido a que al realizar una comparación bibliográfica entre ambos fármacos, se busca dar un estudio con información confiable sobre la farmacodependencia de los pacientes al uso de benzodiazepinas, y dar una alternativa natural que puede poseer características favorables para el tratamiento de estos pacientes, esto con la finalidad de ver cuál de ellos genera menos efectos secundarios y tiene más beneficios para el tratamiento de los pacientes, como el único fin que los pacientes den uso del tratamiento y tengan su objetivo principal el cual es tratar el trastorno de ansiedad.

Las deficiencias en el conocimiento del problema ocurren por la falta de información y estudios que existen acerca de los productos naturales ,en este caso la rhodiola rosea, para el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada, por los costos tan elevados. Son plantas que se deben estudiar más para su mayor aprovechamiento ya que contiene muchos beneficios tanto para esta patología mental como otras. Por esta razón se hace la interrogante del planteamiento del problema en estudio:

¿Cuál es la eficacia del alprazolam y la rhodiola rosea como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar la eficacia del alprazolam y la rhodiola rosea como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.

### **Objetivos específicos**

Señalar las eventuales interacciones medicamentosas del alprazolam y la rhodiola rosea en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.

Comparar las posibles reacciones adversas asociadas al uso del alprazolam vs rhodiola rosea en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Determinar el perfil farmacoterapéutico de la rhodiola y el alprazolam para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

## Justificación

Esta investigación busca ser provechosa para pacientes y especialistas en el área de trastornos de ansiedad, para dar a conocer un poco más los beneficios y eficacia que posee la rhodiola rosea en comparación con la alprazolam, con el objetivo de crear una alternativa natural para evitar mediante el uso de esta planta la farmacodependencia, el uso indebido que se le atribuye a al uso de las benzodiazepinas, un dato interesante es que la rhodiola rosea (*R. rosea*), que también es conocida como raíz ártica, raíz de rosa y raíz de oro, se ha utilizado como un remedio popular tradicional en Europa y es además una medicina tradicional en China, en Asia para mejorar la resistencia, el rendimiento laboral, la fertilidad y la longevidad, y para reduciendo la fatiga, la depresión, la anemia, el cáncer y el mal de altura. (Mao, et al, 2015)

Además, este estudio pretende mostrar los efectos beneficiosos de una terapia alternativa natural en este caso la rhodiola rosea a pacientes que sufren trastornos de ansiedad y depresión, es conveniente ya que se realizará una comparación buscando los mejores beneficios de dos productos para el tratamiento del trastorno de ansiedad, donde se pueda evitar el uso indebido y toxicidad, por el uso indiscriminado de los benzodiazepinas. Saki (2014), menciona que, debido a los efectos secundarios y los efectos destructivos de algunas drogas químicas, muchos pacientes prefieren las hierbas medicinales para tratar enfermedades. (p.5)

Por otra parte, la trascendencia de este trabajo para la sociedad se ve reflejada que al realizar la comparación del alprazolam y la rhodiola rosea, en la cual se pretende dar una alternativa natural que beneficie a los pacientes con una opción con mejores características, que ayuden al paciente en su tratamiento, al apego al mismo, mejorando la tolerabilidad, y al mismo tiempo su calidad de vida. Una mención importante del Ministerio de Salud (2004), dice que:

Se han reportado datos en Puerto Rico donde se encontró que la tasa bruta de prevalencia de vida de los trastornos de ansiedad en la población era 14,4%. En Brasilia la tasa revelada fue 17,6%. En una investigación realizada en un cantón urbano

de Costa Rica, reveló una tasa de prevalencia de la ansiedad de 28%. Según estudios de Recursos Humanos de la CCSS, los trastornos de ansiedad ocuparon el quinto lugar como causa de incapacidad laboral entre empleados de la institución. (p19)

Los pacientes que sufren trastornos de ansiedad serán los más beneficiados, ya que mediante esta investigación se analizará la eficacia de alternativa natural la cual les brindará una opción para su tratamiento, evitando así efectos de farmacodependencia, poca tolerabilidad, abuso de benzodiazepinas, posibles intoxicaciones que son efectos conocidos por los benzodiazepinas, además los profesionales se beneficiarán al conocer más sobre estos fármacos y recomendar una opción natural. En la página crhoy (2018) menciona que la causa de consulta externa en psiquiatría y psicología en el 2017, fueron de trastornos mixtos de ansiedad y depresión, episodios depresivos, trastornos de ansiedad, distimia, perturbación de la actividad y la atención, trastornos de adaptación, episodios depresivos leves, psicoterapia, donde se observa que se estudió una muestra con una cifra de Trastorno de ansiedad no especificado de 2832 consultas. Además, durante el año anterior los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), atendieron 16.383 consultas en Psiquiatría y 25.527 en Psicología. Ansiedad y depresión y el trastorno de adaptación las cuales encabezan las consultas.

La proyección social principalmente se basa en los pacientes que sufren trastorno de ansiedad generalizada y especialistas, con el fin de disminuir la farmacodependencia, poca tolerabilidad del uso de benzodiazepinas u otros tratamientos y plantear esta alternativa natural con el uso de la rhodiola rosea, debido a que esta es una población menor, la cual tiene pocas opciones de tratamiento, a la que se busca dar una opción de una planta para evitar el uso de las actualmente utilizadas que son los benzodiazepinas como alprazolam, y con esta puedan tener beneficios en su recuperación. Según el Ministerio de Salud (2012), los trastornos mentales son cada vez más frecuentes en los países en desarrollo, como consecuencia de problemas persistentes asociados con la pobreza, los conflictos y la violencia social, las emergencias y desastres naturales, situación que acrecienta la demanda y el costo de los servicios de Salud Mental en general. (p 10)

Con referencia a lo anterior el Ministerio de Salud (2012), habla que las patologías mentales incrementan a un número considerable por factores sociales.

En el mundo, actualmente se estiman que hay 450 millones de personas afectadas por trastornos mentales graves. Estas afectan en mayor grado a los grupos poblacionales pertenecientes a estratos socioeconómicos más bajos. Por otro lado, aquellas personas que viven en países en desarrollo se ven afectados desproporcionadamente ya que, los recursos que se destinan a la Salud Mental son muy pocos. (OMS, 2007, p.10)

Cabe agregar, que con esta investigación bibliográfica se busca dar una opción natural al tratamiento de los pacientes, buscando así el apego al tratamiento, por sus beneficios en el tratamiento de la patología y además de la tolerabilidad, poca dependencia y disminución de los efectos adversos conocidos de los benzodiazepinas en este caso al alprazolam, con el uso de una alternativa natural como lo es la rhodiola rosea que es un producto que genera menos efectos adversos y no produce dependencia. Un dato interesante es un estudio que se realizó en Uruguay mediante encuestas, donde se encontró que los efectos adversos de los benzodiazepinas observados con mayor frecuencia por especialistas internistas y psiquiatras, fueron somnolencia 39%, sedación 25% y trastornos cognitivos 20% sin diferencias entre ambos grupos de especialistas. (Pagano, Martínez, Speranza y Tamosiunas, 2017, p2)

En este trabajo se tiene como finalidad llenar un vacío de conocimiento que existe con respecto a la rhodiola rosea y el alprazolam, cuyo objetivo es comparar los efectos de ambos productos en pacientes que sufren trastorno de ansiedad, mediante una investigación bibliográfica buscando de esta manera una alternativa natural a la ya utilizada por los especialistas en dichos pacientes. Así también mejorar la vida de los pacientes que sufren esta patología, y conocer además sus factores predisponentes, causas, síntomas y reacciones que sufre esta población.

Se pretende comparar y estudiar estos dos medicamentos para el tratamiento alternativo de los pacientes que sufren trastornos de ansiedad, además de conocer un poco más sobre la problemática que sufre esta la población, los efectos que genera ella en los pacientes que se encuentra con el tratamiento del alprazolam, ya que se desea dar un aporte

a la comunidad de tener un estudio al respecto. Cabe mencionar que es obligación del estado y también nuestra aportar en la salud de las personas como lo dice en la ley General de Salud (Ley N° 5395) y en la Ley Orgánica del Ministerio de Salud (Ley N° 7927). En el artículo 2 de la Ley General de Salud se señala que:

Es función esencial del Estado velar por la salud de las personas y corresponde al Poder Ejecutivo, por medio del Ministerio de Salud, la definición de la política nacional de salud, la formación, planificación y coordinación de todas las actividades públicas y privadas relativas a salud, así como la ejecución de aquellas actividades que le competen conforme con la ley. (Ministerio de Salud 2012.p18)

### **Antecedentes**

#### **Históricos**

La ansiedad es la más común y universal de las emociones. Es sinónimo de congoja, preocupación, desasosiego ante acontecimientos futuros o situaciones de incertidumbre. Es la anticipación temerosa de peligro inminente acompañada de un sentimiento intenso y displacentero o de síntomas físicos ubicados en cualquier región de la geografía corporal. Implica el presentimiento de que algo grave le va a ocurrir al sujeto. (Reyes-Ticas,2010, p2)

El desarrollo de las benzodiazepinas se produjo durante la década del '50, en 1957 fue sintetizada el primer benzodiazepina, el clordiazepóxido. El fármaco mostró marcadas propiedades anticonvulsivas, sedantes y miorelajantes. En 1960 se patentó la primera de ellas, el metaminodiazepóxido, nombre genérico que luego se modificó a clordiazepóxido. En 1963 se patentó el diazepam, fármaco de mayor potencia ansiolítica y mayor efecto relajante muscular que el clordiazepóxido. Actualmente se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico varios derivados benzodiazepínicos además del clordiazepóxido y el diazepam, como el alprazolam, clonazepam, bromazepam y lorazepam entre otros. (Ingelmo et al,2003.p.2)

#### **Internacionales**

Bystritsky et al, (2008) en el estudio llamado, A Pilot Study of Rhodiola rosea (Rhodax®) for Generalized Anxiety Disorder (GAD) “Un estudio piloto de Rhodiola rosea (Rhodax®) para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)”, es un estudio sobre Rhodiola rosea la cual es un suplemento herbal que en la población general en Rusia y en otras partes del mundo han utilizado durante décadas para aliviar la ansiedad, la depresión y el insomnio cotidianos. El objetivo de este estudio piloto fue evaluar si R. rosea es eficaz para reducir los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Se encontró una mejoría significativa en los síntomas de GAD con R. rosea, con una reducción en las puntuaciones de HARS similar a la encontrada en los ensayos clínicos.

De igual manera, Bystritsky et al, (2008), realizó estudio llamado, A Pilot Study of Rhodiola rosea (Rhodax®) for Generalized Anxiety Disorder (GAD) en español “Un estudio piloto de Rhodiola rosea (Rhodax®) para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)”. En este estudio habla que los individuos en Rusia, Escandinavia e Islandia han utilizado Rhodiola rosea durante siglos como un suplemento que mejora la salud. Además, los preparados de R. rosea se han utilizado ampliamente desde el 300 d.C en la medicina tradicional de Tíbet para tratamiento de la enfermedad pulmonar. Además R. rosea es conocida como hongjingtian en chino, (vista de cielo rojo o jingtian o vista celestial, probablemente se refiere a su crecimiento en las caras de piedra de gran altitud) y se usa ampliamente como un herbal tradicional chino. Los supuestos efectos de esta hierba reconocida internacionalmente, que tradicionalmente se consume como té, incluyen mejor humor, mayor potencia sexual, mayor energía, estado de alerta, pérdida de peso y longevidad.

Ademas, Kang, et al, (2011) en su artículo llamado: The effectiveness and efficacy of Rhodiola rosea L.: A systematic review of randomized clinical trials, dicho en español “La efectividad y eficacia de Rhodiola rosea L: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados” evalúan la eficacia o la efectividad de mono preparaciones de R. rosea como único tratamiento administrado por vía oral contra una intervención de control en cualquier individuo humano que padezca trastornos de ansiedad, R. rosea puede tener efectos beneficiosos sobre el rendimiento físico, el rendimiento mental y ciertas condiciones de salud mental.

Por otra parte, En Pittsburgh, San Diego y St. Louis Loebach P. W. et al, (2013), en el estudio llamado, Antidepressant medication augmented with cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults, en español “Medicamentos antidepresivos aumentados con terapia cognitivo-conductual para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos mayores”, habla sobre el trastorno de ansiedad generalizada, que su prevalencia es tan alta como 7.3% entre los adultos mayores que viven en la comunidad y es sustancialmente más alta entre los pacientes médicos, lo que la convierte posiblemente en la enfermedad psiquiátrica más común al final de la vida asocia con un riesgo elevado de eventos cardiovasculares. Puede ser particularmente perjudicial para la salud física y la cognición en adultos mayores, que tienen una reserva cognitiva y fisiológica reducida.

Loebach P. W. et al, (2013), En Pittsburgh, San Diego y St. Louis en el estudio llamado, Antidepressant medication augmented with cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults, “Medicamentos antidepresivos aumentados con terapia cognitivo-conductual para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos mayores”, menciona que es posible que diferentes síntomas puedan responder a diferentes modalidades terapéuticas, sugeridos por una investigación previa de un desorden generalizado y de mayor ansiedad, el principio de la medicina personalizada, la derivación a TCC puede ser particularmente apropiada para pacientes mayores con ansiedad crónica que reportan mejoría en los síntomas fisiológicos pero que continúan teniendo un aumento de la actividad arterial después de un ensayo de medicación antidepresiva.

Saki (2014), The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. “El efecto de las plantas medicinales más importantes sobre dos importantes trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión): una revisión” Este estudio menciona que, debido a los efectos secundarios y los efectos destructivos de algunas drogas químicas, muchos pacientes prefieren las hierbas medicinales para tratar enfermedades. Además, que alrededor del 25% de todas las drogas recetadas por los médicos en la medicina actual se obtienen a partir de hierbas en diferentes formas. Algunos de ellos se producen directamente a partir de extractos de plantas y otros se producen artificialmente para proporcionar efectos similares a las hierbas medicinales.

Saki, (2014) en el estudio, *The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review*. “El efecto de las plantas medicinales más importantes sobre dos importantes trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión)” La medicina herbal ha sido ampliamente utilizada entre los que sufren de trastornos del estado de ánimo y la ansiedad desde la antigüedad. La depresión es un trastorno común con una prevalencia de alrededor del 15% durante el ciclo de vida, y hoy en día se considera como la principal razón de discapacidad en todo el mundo y ocupa el cuarto lugar entre los diez principales. Los estudios muestran que, entre los problemas de comportamiento, la ansiedad tiene la frecuencia más alta y estudiar factores que afectan la ansiedad de los estudiantes demuestra que los factores físicos, factores relacionados con períodos de crecimiento, sociales, familiares y factores afectivos tienen un efecto significativo sobre su ansiedad.

Sin embargo, Cropley., Banks, y Boyle, J. (2015). En el estudio llamado: *Los efectos del extracto de Rhodiola rosea L. sobre la ansiedad, el estrés, la cognición y otros síntomas del estado de ánimo*. Este ensayo evaluó el impacto de un extracto de *Rhodiola rosea L.* en la ansiedad, el estrés, la cognición y otros síntomas del estado de ánimo auto reportados. Ochenta participantes levemente ansiosos fueron aleatorizados en dos grupos diferentes de *Rhodiola rosea*. En relación con los controles, el grupo experimental demostró una reducción significativa en auto información, ansiedad, estrés, ira, confusión y depresión a los 14 días, además de una mejora significativa en el estado de ánimo total. Se presentó un perfil de tolerabilidad de seguridad favorable al final del estudio.

En Italia, Dell’Osso, et al, (2015), realizaron un estudio acerca, *factors characterizing access and latency to first pharmacological treatment in Italian patients with schizophrenia, mood, and anxiety spectrum disorders*, “factores que caracterizan el acceso y la latencia al primer tratamiento farmacológico en pacientes italianos con esquizofrenia, estado de ánimo y trastornos del espectro de ansiedad”, da su enfoque basado en; la ansiedad (AD), los trastornos depresivos, bipolares (BD) se encuentran entre los trastornos mentales más prevalentes e incapacitantes, responsables del deterioro funcional severo que afecta a los pacientes y cuidadores relacionados y los costos significativos y crecientes para toda la comunidad. En particular, los costos totales de los trastornos mentales parecen estar

determinados principalmente por los costos indirectos, como días de enfermedad, desempleo, falta de cumplimiento de labores.

Por otra parte, Mao, et al, (2015) en el estudio llamado: Rhodiola rosea therapy for major depressive disorder: a study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial “La terapia con Rhodiola rosea para el trastorno depresivo mayor: un protocolo de estudio para un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo”. La Rhodiola rosea parece modular la respuesta de estrés central a través de su efecto sobre la neurotransmisión de amina biogénica central y al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los precursores de la dopamina (DA) y la serotonina (5-HT). R. rosea también parece aumentar los niveles de  $\beta$ -endorfinas, proteger contra la elevación de endorfinas inducida por el estrés y modular la liberación de los péptidos del eje HPA. puede activar la inmunidad humeral y mediada por células), puede modificar la tolerancia normal al estrés.

Ademas, Wehry, et al, (2015), en EE UU en su artículo Assessment and Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents, “Evaluación y tratamiento de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes”, en este artículo revisa la epidemiología actual, la trayectoria longitudinal y la neurobiología de los trastornos de ansiedad en los jóvenes, los trastornos de ansiedad en los jóvenes predicen una gama de trastornos psiquiátricos más adelante en la vida, incluidos otros trastornos de ansiedad, trastornos por consumo de sustancias y depresión, además de que existe una considerable heterogeneidad en la aparición de los trastornos de ansiedad específicos con TAG, agorafobia, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo (TOC) que emergen principalmente en la adolescencia.

En el artículo Chronic use and over prescription of benzodiazepines in outpatients attending Mario Mendoza psychiatric hospital, Honduras 2016. Paz, A., et al (2016). Se realizó un estudio en relación con el uso de benzodiacepinas, el cual ha incrementado en los últimos años. Estos representan uno de los psicotrópicos más utilizados a nivel mundial, aunque son efectivas a corto plazo, su uso no se recomienda a largo plazo por los efectos secundarios potenciales que incluyen somnolencia, alteración de la memoria, pueden provocar caídas con fractura de cadera y accidentes vehiculares. Se realizó un estudio descriptivo transversal. La población en estudio estuvo conformada por 342 pacientes

atendidos en la sala de Consulta Externa del Hospital Psiquiátrico Mario Mendoza. Donde se obtuvo como resultado que la Benzodiacepina más utilizada es el Clonazepam en un 89.1% seguido del Alprazolam con un 7.89%.

Schofield, et al, 2016, en University, Binghamton, NY, en su artículo *Understanding Perceptions of Anxiety Disorders and Their Treatment*, “Comprender las percepciones de los trastornos de ansiedad y su tratamiento”, su enfoque es estudiar los trastornos de ansiedad donde se estudio que el tratamiento dura aproximadamente una década o más, Los trastornos de ansiedad representan un importante costo social y comprenden grandes problemas de salud mental en los Estados Unidos Estados y en todo el mundo, sin tratamiento la ansiedad representa una tremenda carga para el sistema de atención médica. Se estudiaron participantes con un historial de tratamiento de salud mental, proporcionado percepciones más sofisticadas de opciones de tratamiento, incluyendo percepciones relativamente negativas de enfoques contraindicados tales como evitar y esperar sin tratamiento. En general, los participantes demostraron conocimiento limitado de los recursos potencialmente útiles para hacer frente con síntomas, pero emergieron temas comúnmente considerados recursos, proporcionando una idea de las formas de mejorar la visibilidad de tratamientos efectivos.

Vojvoda, et al, (2017), en su artículo, *Psychotropic medication prescribing in iraq/afghanistan veterans and vietnam era veterans with posttraumatic stress disorder*, “Prescripción de medicamentos psicotrópicos en veteranos de Iraq / Afganistán y veteranos de la era vietnamiana con trastorno de estrés postraumático”. Este estudio refleja la mayor conciencia entre los la generación más joven y sus proveedores de los riesgos de tomar medicamentos con potencial adictivo. Sin embargo, también puede reflejar esfuerzos para aumentarla disponibilidad de psicoterapias basadas en la evidencia en todo el VHA.

Actualmente, Gómez, Barthel, y Hofmann. (2018). En su estudio; *Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review*. “Comparación de la eficacia de las benzodiazepinas y los antidepresivos serotoninérgicos para adultos con trastorno de ansiedad generalizada: una revisión meta-análisis”. el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es una forma común de trastorno de ansiedad. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS),

los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y las benzodiazepinas (BZ) son los medicamentos más comúnmente recetados para el TAG. este estudio proporciona una revisión meta-analítica de la eficacia de estos medicamentos en el tratamiento de adultos con TAG.

Una búsqueda exhaustiva de la literatura arrojó 54 artículos que informaron 56 estudios únicos con 12,655 participantes tratados con píldora placebo (6,191 participantes), ISRS (16 ensayos, 2,712 participantes), IRSN (17 ensayos, 2,603 participantes) o BZ (23 ensayos, 1,149 participantes). Los resultados de este estudio sugieren que las formas más comunes de farmacoterapia para el TAG adulto son moderadamente efectivas, siendo BZ el fármaco más efectivo

### **Nacionales**

De acuerdo con el consumo de drogas en Costa Rica. López K, (2012), en la encuesta Nacional 2010: de consumo de medicamentos psicotrópicos sin prescripción médica, el país fue dividido en estratos, seleccionando un informante en cada hogar, dentro del rango de los 12 a los 70 años cumplidos que pudiera responder a una entrevista personal. Mostró datos del consumo de medicamentos tranquilizantes sin prescripción médica, donde los hombres presentan un consumo de tranquilizantes relativamente importante entre los 20 y los 39 años, luego disminuyen considerablemente las tasas de consumo, posteriormente entre los 50 y los 69 años de edad las tasas de prevalencia, nuevamente, muestran una elevación que decae a los 70 años. Las personas inician el consumo de tranquilizantes en un momento dado de sus vidas y luego simplemente deciden prescindir del fármaco, no obstante, es posible que las personas, luego de consumir el psicofármaco durante un tiempo, decidan visitar a un profesional para continuar con la prescripción de la sustancia. Esta explicación se ajusta más a las mujeres que a los varones.

Los anteriores antecedentes muestran estudios sobre la rhodiola rosea, el trastorno de ansiedad y el tratamiento de esta patología, mostrando un poco de este tema que se desea investigar, donde se muestran estudios de la acción de este producto natural para el tratamiento de esta conocida patología, dando paso a ser una alternativa a las que actualmente se utilizan que son las benzodiazepinas, ejemplo de ellas la alprazolam con la cual se desea comparar en este trabajo de investigación bibliográfica.

### **CAPÍTULO III. MARCO REFERENCIAL**

En este capítulo se definirán y desarrollarán los conceptos básicos, principales y más importantes para entender con mayor profundidad los temas mencionados en la presente investigación.

#### **Ansiedad**

La ansiedad según Kaplan y Sadock (2011) es un estado que se acompaña de una sensación intensa de temor y de molestias somáticas, como palpitaciones y sudoración, que denotan la hiperactividad del sistema nervioso autónomo. La ansiedad influye en la cognición y tiende a distorsionar la percepción. Se diferencia del miedo, que es una respuesta apropiada a una amenaza conocida; la ansiedad es una respuesta a una amenaza desconocida, vaga o conflictiva. En la tabla 1, se enumeran los signos y síntomas de los trastornos de ansiedad (p.152)

La ansiedad también puede definirse según Rodríguez, J. S. (2003), como un mecanismo adaptativo desencadenado ante cualquier situación de peligro o que es vivenciado como tal por el sujeto, que genera en el organismo una serie de respuestas fisiológicas, cognoscitivas y conductuales con el fin de producir un estado de activación y alerta para responder en las mejores condiciones posibles. Se produce una activación neurofisiológica de los mecanismos de control cerebrales (arousal), aumento del tono simpático a nivel periférico y secreción de hormonas suprarrenales. Asimismo, aparece un sentimiento subjetivo de incomodidad que puede ir de la inquietud al pánico, así como sensaciones somáticas de constricción como “de nudo” en garganta, estómago o respiración. (p.134)

Sin embargo, esta ansiedad normal y adaptativa se convierte en patológica cuando aparece ante un peligro que no es real o cuando su intensidad y duración son desproporcionados con respecto a la situación que la generó. La ansiedad patológica presenta así diferencias no solo cuantitativas, sino también cualitativas con respecto a la ansiedad normal. En definitiva, se puede decir que la ansiedad patológica se caracteriza por ser más grave que la normal en lo referente a su intensidad, persistencia o reaparición; aparece frecuentemente sin una situación amenazante aparente; su correlato de síntomas tanto físicos

como psíquicos afectan a planos más profundos de la corporalidad y de los sentimientos vitales; lejos de ser adaptativa, produce un deterioro en el funcionamiento y en la libertad del sujeto. (Rodríguez, J. S, 2003.p.135)

Por otra parte, la ansiedad puede conceptualizarse según Kaplan y Sandock, (2015) como una respuesta normal y adaptativa a la amenaza que prepara al organismo para la lucha o la huida. Sin embargo, es probable que los individuos que parecen estar ansiosos ante casi todo reciban el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada. Este trastorno se define como una ansiedad y preocupación excesiva sobre diversos acontecimientos o actividades durante la mayor parte de los días, a lo largo de un periodo de seis meses como mínimo. La preocupación es difícil de controlar y se asocia con síntomas somáticos como tensión muscular, irritabilidad, trastornos del sueño e inquietud. La ansiedad no se centra en características de otro trastorno, no está causada por el consumo de una sustancia ni una afección orgánica, y no se produce solo durante un trastorno del estado de ánimo o psiquiátrico. La ansiedad es difícil de controlar, es subjetivamente angustiante y deteriora áreas importantes de la vida de un individuo. (p407)

Los síntomas clínicos de la ansiedad se vivencian por el sujeto como intranquilidad, aprensión, temores indefinidos o impaciencia. En casos de mayor gravedad se puede tener una sensación inminente de muerte, temor a enloquecer o perder el control. Se asocia a una serie de alteraciones en la atención y concentración que deterioran el rendimiento intelectual en general y principalmente la memoria. (Rodríguez, J. S. 2003.p.136)

Los enfermos refieren así tener despistes y olvidos que generan aún mayor preocupación al interpretarlos como una señal de pérdida de las funciones cognitivas lo cual menciona, Rodríguez, J. S, (2003), que en otras ocasiones aparecen sentimientos de extrañeza de sí mismos, como si se vieran extraños o no se reconocieran (despersonalización) o referidos al mundo exterior (desrealización). El estado de hipervigilancia que se produce en la ansiedad activa el sistema nervioso central y periférico, así como el endocrino y genera unos cambios que se manifiestan en diversos sistemas corporales.

También, la ansiedad puede manifestarse como inquietud, incapacidad para estar quieto, movimientos repetitivos y otras alteraciones conductuales con efecto contrario tales

como inhibición, dificultad para el contacto social y, en casos extremos, estupor que se refiere a un asombro o sorpresa exagerada que impide a la persona hablar o reaccionar. En la angustia aparecen más sensaciones físicas, predominando el sobrecogimiento y la tendencia a la inmovilización, mientras que la ansiedad se vivencia en un plano más psicológico, con sobresalto e inquietud. (Rodríguez, J. S, 2003)

Tabla 1. Signos y síntomas de los trastornos de ansiedad

<b>Signos somáticos</b>	<b>Síntomas psicológicos</b>
Temblor, fasciculación, agitación	Sensación de terror
Dolor de espalda, cefalea	Dificultades de concentración
Tensión muscular	Hipervigilancia
Disnea, hiperventilación	Insomnio
Fatigabilidad	Disminución de la libido
Respuesta de sobre salto	“Nudo en la garganta”
Hiperactividad vegetativa	Molestias de estómago (“estomago revuelto”)
Rubefacción y palidez	
Taquicardia, palpitaciones	
Sudoración	
Manos frías	
Diarrea	
Sequedad de boca (xerostomía)	
Polaquiuria	
Parestesias	
Dificultad para la deglución	

Fuente: Kaplan y Sadock,(2011.p,153)

La definición y la clasificación de los TA (trastorno de ansiedad) son probablemente, de entre todos los trastornos mentales, los que más se han visto afectados por los cambios en los criterios diagnósticos. Los hallazgos progresivos neurobiológicos en el origen de estos trastornos frente a la supuesta etiología más puramente psicodinámica han permitido la definición de criterios diagnósticos cada vez más objetivos y válidos. Aparecen por primera vez como una entidad independiente en la Clasificación de Enfermedades Mentales (DSM-

III) en 1980. Previamente se clasificaban como parte de los llamados trastornos neuróticos (junto con los trastornos somatomorfos, disociativos y distimia). (Baldwin et al, 2014.p.7)

Tabla 2. Síntomas en los trastornos de ansiedad

<b>Psicológicos</b>	<b>Miedos anticiparios, estado de hipervigilancia (irritabilidad, sensibilidad al ruido) dificultad para concentrarse en su actividad diaria, inquietud, preocupaciones excesivas (en algunos casos obsesiones), ánimo bajo.</b>
<b>Físicos</b>	
<b>Gastrointestinales</b>	Sequedad de boca, disfagia, molestias epigástricas, meteorismo, alteración de ritmo intestinal.
<b>Respiratorios</b>	Opresión centro toracica, dificultad para la inspiración, hiperventilación.
<b>Cardiovasculares</b>	Palpitaciones, dolor precordial.
<b>Genitourinarios</b>	Disuria, urgencia miccional, disfunción eréctil, dismenorrea, amenorrea.
<b>Sistema neuromuscular</b>	Temblor, parestesias, tinnitus, mareo, cefalea, mialgias.
<b>Alteraciones del sueño</b>	Insomnio, terrores nocturnos.
<b>De conducta</b>	Rituales, conducta de evitación.
<b>Cognoscitivos</b>	Despersonalización, desrealización Hiperfocalización, dificultad en la elaboración de estrategias de enfrentamiento y análisis de causas

Fuente: Baldwin et al, (2014.p.7)

En la actualidad la DSM IV-Tr10 y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) distinguen los diferentes TA(trastornos de ansiedad). La DSM IV-Tr a diferencia de la CIE-10 hace una distinción entre el trastorno de pánico (TP) con y sin agorafobia. (Baldwin et al, 2014.p8)

### Clasificación del DSM-IV-TR

La clasificación del DSM-IV-TR contiene una lista de 11 tipos diagnósticos de trastornos de ansiedad, que van desde el trastorno de angustia, con agorafobia y sin ella, hasta el trastorno de ansiedad generalizada de causa desconocida o conocida (p. ej., debido a una enfermedad médica o a abuso de sustancias. (Kaplan y Sadock,2011.p.152)

Tabla 3. Clasificación de trastornos de ansiedad según el DSM-IV-TR y la CIE-10: equivalencias.

<b>DSM-IV-TR</b>	<b>CIE-10</b>
	Otros trastornos de ansiedad
<b>Trastorno de angustia con agorafobia</b>	Trastorno de angustia
<b>Trastorno de angustia sin agorafobia</b>	
<b>Trastorno de ansiedad generalizada</b>	Trastorno de ansiedad generalizada
	Trastorno mixto ansioso-depresivo
	Otros trastornos de ansiedad
<b>Trastorno obsesivo-compulsivo</b>	Trastorno obsesivo-compulsivo
	Reacciones de estrés y trastornos de adaptación
<b>Trastorno por estrés postraumático</b>	Trastorno por estrés postraumático
<b>Trastorno por estrés agudo</b>	Trastorno por estrés agudo
	Trastorno de adaptación
	Trastornos disociativos
<b>Trastorno de ansiedad debido a una enfermedad médica</b>	
<b>Trastorno de ansiedad inducido por sustancias</b>	
	Trastornos somatomorfos
<b>Trastorno de ansiedad no especificado</b>	Otros trastornos neuróticos

Fuente: Kaplan y Sadock, (2011.p.152)

### **Trastorno de ansiedad generalizada**

El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por una preocupación excesiva e inapropiada que es persistente (que dura más de unos pocos meses) y no se limita a circunstancias particulares. Los pacientes tienen síntomas de ansiedad física y síntomas psicológicos clave (inquietud, fatiga, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y sueño perturbado). El trastorno de ansiedad generalizada suele ser comórbido con depresión mayor, trastorno de pánico, trastornos de ansiedad fóbica, ansiedad de salud y trastorno obsesivo-compulsivo. (Baldwin et al, 2014.p8)

También Kaplan y Sadock (2011) menciona que implica una preocupación excesiva por circunstancias, acontecimientos o conflictos de la vida cotidiana. Los síntomas pueden fluctuar y solaparse con otras enfermedades médicas y trastornos psiquiátricos (trastorno depresivo y otros trastornos de ansiedad). La ansiedad es difícil de controlar, produce sufrimiento subjetivo y altera áreas importantes de la vida personal. Afecta a los niños y adultos y su prevalencia alcanza el 45% a lo largo de la vida, La razón entre mujeres y hombres es de 2 a 1, ver en tabla 9. (p.152)

### **Trastorno de angustia con agorafobia y sin ella.**

El trastorno de angustia se caracteriza por crisis espontáneas de angustia, bien solitarias o asociadas a agorafobia (miedo a los espacios abiertos, salir solo de casa o estar entre la multitud). Kaplan y Sadock mencionan que la angustia puede evolucionar en etapas: crisis subclínicas, crisis completas de angustia, ansiedad anticipatoria, evitación fóbica de situaciones concretas y agorafobia. Puede llevar al abuso de alcohol o de drogas, depresión y restricciones laborales y sociales. La agorafobia aparece a veces sola, aunque los pacientes suelen sufrir crisis asociadas de angustia. La ansiedad anticipatoria se caracteriza por el miedo a la aparición de angustia, con indefensión o humillación. Los pacientes con un trastorno de angustia presentan, a menudo, molestias somáticas varias, relacionadas con una disfunción del sistema nervioso autónomo; el riesgo es mayor entre las mujeres ver en tabla 8. (p.152)

### **Trastorno de pánico (con o sin agorafobia)**

El trastorno de pánico se caracteriza por oleadas inesperadas recurrentes de ansiedad severa ("ataques de pánico"), con diversos grados de ansiedad anticipada entre ataques. Los ataques de pánico son períodos discretos de intenso miedo o incomodidad, acompañados por múltiples síntomas de ansiedad física o psicológica. Los ataques de pánico generalmente alcanzan su punto máximo en 10 minutos y duran alrededor de 30 a 45 minutos. (Baldwin et al, 2014)

La mayoría de los pacientes desarrollan el temor de tener más ataques de pánico. Alrededor de dos tercios de los pacientes con trastorno de pánico desarrollan agorafobia, definida como miedo en lugares o situaciones en las que podría ser difícil escapar o en la que podría no haber ayuda disponible, en caso de tener un ataque de pánico. Estas situaciones incluyen estar en una multitud, estar fuera del hogar o usar el transporte público: se evitan o se soportan con una angustia personal significativa. (Baldwin et al, 2014.p.19)

### **Agorafobia sin historia de trastorno de angustia.**

La ansiedad que provocan lugares o situaciones, como una multitud, los espacios abiertos o salir de casa, se acompaña de un temor a la imposibilidad de escapar o fugarse. Esta situación se evita o se perpetúa con un sufrimiento intenso, a veces incluso con el miedo a una crisis de angustia. Algunos pacientes con agorafobia no salen nunca de casa o solo lo hacen en compañía. (Kaplan y Sadock,2011. p.152)

### **Fobia social (trastorno de ansiedad social)**

La fobia social se caracteriza por un miedo marcado, persistente e irrazonable a ser observado o evaluado negativamente por otras personas, en situaciones sociales o de desempeño, que se asocia con síntomas de ansiedad física y psicológica. Las situaciones temidas (como hablar con personas desconocidas o comer en público) se evitan o se soportan con una angustia significativa. (Baldwin et al, 2014.p.19)

La fobia social es un miedo irracional a situaciones públicas (p. ej., hablar en público, comer en público, usar baños públicos [«vejiga tímida»]). Puede acompañarse de crisis de angustia. Suele suceder al comienzo de la adolescencia, pero puede aparecer durante la infancia. Se habla que afecta hasta al 13% de las personas y no hay diferencias entre los sexos ver tabla 11. (Kaplan y Sadock,2011.p.152)

### **Fobia específica**

La fobia específica, simple o aislada según Baldwin et al, (2014), se caracteriza por un temor excesivo o irrazonable a (y restringido a) personas, animales, objetos o situaciones individuales (por ejemplo, dentistas, arañas, elevaciones, volar, ver sangre) que se evitan o se soportan con una angustia personal significativa. Además la persona experimenta una enorme ansiedad al exponerse al objeto temido y trata de evitarlo a toda costa. Hasta el 25% de la población padece fobias específicas. Son más frecuentes entre las mujeres. Ver características en la tabla 10. (Kaplan y Sadock 2011.p.152)

### **Trastorno de ansiedad por separación**

El trastorno de ansiedad por separación se caracteriza por el miedo o la ansiedad en relación con la separación de las personas a quienes se une el individuo: las características comunes incluyen angustia excesiva al experimentar o anticipar la separación del hogar, y preocupaciones persistentes y excesivas sobre los daños potenciales a figuras de apego o eventos adversos que podría resultar en la separación. (Baldwin et al, 2014.p.19)

### **Trastorno por estrés postraumático**

El trastorno por estrés postraumático se caracteriza por un historial de exposición al trauma (muerte real o amenazada, lesiones graves o amenazas a la integridad física del yo u otros) con una respuesta de miedo intenso, desamparo o horror. ; con el desarrollo posterior de síntomas intrusivos (como recuerdos, recuerdos o sueños), síntomas de evitación (por ejemplo, esfuerzos para evitar actividades o pensamientos asociados con el trauma), alteraciones negativas en las cogniciones y el estado de ánimo, y síntomas de hiperautorización (incluido el sueño perturbado) , hipervigilancia y una respuesta de sobresalto exagerada). (Baldwin et al, 2014)

### **Trastorno obsesivo-compulsivo**

El trastorno obsesivo-compulsivo se caracteriza por reflexiones, imágenes o impulsos obsesivos recurrentes y/o rituales físicos o mentales recurrentes; que son angustiantes, consumen mucho tiempo y causan interferencia con la función social y laboral. Las obsesiones comunes se relacionan con la contaminación, accidentes y asuntos religiosos o sexuales; Los rituales comunes incluyen lavar, controlar, limpiar, contar y tocar. (Baldwin et al, 2014), además, las obsesiones y las compulsiones son ajenas al Yo y producen ansiedad, si se opone resistencia. Su prevalencia a lo largo de la vida. (Kaplan y Sadock 2011.p.152)

### **Trastorno de ansiedad por enfermedad**

Un trastorno relacionado con los síntomas somáticos caracterizado por preocupaciones excesivas o desproporcionadas de tener o adquirir una enfermedad grave, comportamientos excesivos relacionados con la salud y altos niveles de alarma sobre el estado de salud personal. (Baldwin et al, 2014.p.19)

### **Trastornos por estrés postraumático y agudo**

La ansiedad de estos trastornos la produce un acontecimiento extraordinariamente estresante, que se revive durante las pesadillas y los pensamientos diurnos (rememoración). Los síntomas de la experiencia revivida, evitación e hipervigilancia duran más de un mes. Cuando los síntomas del paciente se extienden menos de un mes, el diagnóstico correcto es un trastorno por estrés agudo. Suele afectar dos veces más a las mujeres, sigue una evolución crónica y puede acompañarse de abuso de sustancias y depresión, ver tabla 13. (Kaplan y Sadock 2011.p.153)

### **Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica.**

Es amplia la gama de enfermedades médicas y neurológicas que pueden causar síntomas de ansiedad, ver tabla 6. (Kaplan y Sadock 2011.p.153)

### **Trastorno de ansiedad inducido por sustancias.**

Multitud de sustancias puede causar síntomas de ansiedad que suelen acompañarse de estados de intoxicación o de abstinencia, ver tabla 4. (Kaplan y Sadock 2011.p.153)

**Trastorno mixto ansioso-depresivo.**

Este trastorno describe a pacientes con síntomas de ansiedad y depresión que no satisfacen los criterios diagnósticos del trastorno de ansiedad ni los de los trastornos del estado de ánimo. A veces, el diagnóstico se aplica en establecimientos de atención primaria europeos; en ocasiones, se denomina neurastenia. (Kaplan y Sadock,2011. p.155)

**Trastorno de ansiedad no especificado**

Kaplan y Sadock (2011) mencionan algunos trastornos no específicos, los menciona y define a continuación. (p.155)

**Trastorno adaptativo con ansiedad.**

Se aplica al paciente con una situación estresante clara, cuya ansiedad excesiva surge en los 3 primeros meses y no se extiende, en principio, más de 6.

**Ansiedad secundaria a otro trastorno psiquiátrico.**

El 70% de los pacientes deprimidos sufre ansiedad. Los pacientes con psicosis - esquizofrenia, manía o trastorno psiquiátrico breve- suelen presentar ansiedad (ansiedad psicótica). La ansiedad es común en el delirium y en la demencia (reacción catastrófica).

**Ansiedad situativa.**

Los efectos de la situación estresante desbordan de forma pasajera la capacidad de afrontamiento. Puede darse en situaciones nimias si evocan a la memoria un estrés abrumador previo.

**Ansiedad de muerte.**

Suele implicar miedos de indefensión, envejecimiento, pérdida de control y pérdida de seres queridos, además del miedo a la muerte y a la agonía.

### **Ansiedad de separación y ansiedad frente a los extraños.**

Los adultos con regresión, incluidos algunos con enfermedades médicas, manifiestan a veces ansiedad al separarse de los seres queridos o en respuesta al personal hospitalario.

### **Ansiedad relacionada con la pérdida de la autoestima.**

Puede constituir una reacción a la enfermedad, al rechazo o a la pérdida del trabajo, sobre todo si se experimenta como una derrota o un fracaso.

### **Ansiedad relacionada con la pérdida del autocontrol.**

Los pacientes que necesitan sentir el control pueden verse muy amenazados en circunstancias donde este capitula, como ante enfermedades médicas o una hospitalización. La pérdida de autonomía laboral puede precipitar ansiedad.

### **Ansiedad relacionada con la dependencia o intimidad.**

Cuando no se han satisfecho o resuelto las necesidades previas de dependencia, un paciente puede sentir ansiedad frente a una relación estrecha, que implica cierta dependencia, o en un hospital, donde se entrega el control.

### **Ansiedad relacionada con la culpa y el castigo.**

Si un paciente espera un castigo por un delito imaginario o real, puede sentir ansiedad y buscar activamente o incluso infligirse él mismo el castigo.

Tabla 4. Algunas sustancias que pueden generar ansiedad

<b>Intoxicación</b>	<b>Abstinencia</b>
Anfetaminas y otros simpaticomiméticos	Alcohol
Nitrito de amilo	Antihipertensivos
Anticolinérgicos	Cafeína
Cafeína	Opiáceos
Cannabis	
Sedantes-hipnóticos	
Cocaína Alucinógenos Teofilina	
Yohimbina	

Fuente: Kaplan y Sadock,(2011. p.159)

## **Epidemiología**

Los trastornos de ansiedad componen el grupo más frecuente de trastornos psiquiátricos. Una de cada cuatro personas ha satisfecho los criterios diagnósticos de, como mínimo, uno de los trastornos de ansiedad enumerados anteriormente y la tasa de prevalencia durante 12 meses se aproxima al 17%. Las mujeres son más vulnerables a los trastornos de ansiedad que los hombres. La prevalencia de los trastornos de ansiedad disminuye conforme se eleva la categoría socioeconómica. En la tabla 5, se ofrece una exposición sobre la epidemiología de los trastornos de ansiedad. (Kaplan y Sadock,2011. p.156)

Además, el trastorno de ansiedad generalizada es frecuente; estimaciones razonables de la prevalencia a 1 año oscilan entre 3% y el 8%. El cociente entre mujeres y varones es aproximadamente de 2:1, aunque el cociente entre mujeres y varones que reciben tratamiento intrahospitalario por el trastorno es aproximadamente de 1:1. La prevalencia a lo largo de la vida se aproxima al 5% en el estudio de Epidemiological Catchment Area (ECA), lo que indica una prevalencia a lo largo de la vida hasta el 8%. En la clínica del trastorno de ansiedad, aproximadamente el 25% de los pacientes presenta un trastorno de ansiedad generalizada. Este suele iniciarse durante la adolescencia tardía o las etapas iniciales de la edad adulta, aunque se observan con frecuencia casos en adultos de mayor edad. Asimismo, se ha indicado que la prevalencia de este trastorno es particularmente alta en la atención primaria. (Kaplan y Sandock, 2015, p407)

Tabla 5. Epidemiología de los trastornos de ansiedad

	<b>Trastorno de angustia</b>	<b>Fobia</b>	<b>Trastorno obsesivo-compulsivo</b>	<b>Trastorno de ansiedad generalizada</b>	<b>Trastorno por estrés postraumático</b>
<b>Prevalencia a lo largo de la vida</b>	1,5-4% de la población	Trastorno de ansiedad más frecuente; 10% de la población.	2-3% de la población	3-8% de la población	1-3% de la población; 30% de los veteranos de la guerra de vietnam
<b>Razón de masculinidad</b>	1:1 (sin agorafobia) 1:2 (con agorafobia)	1:2	1:1	1:2	1:2
<b>Edad de comienzo</b>	Antes de los treinta	Infancia tardía	Adolescencia o primera fase de la vida adulta	Variable: primera fase de la vida adulta	Cualquier edad, incluida la infancia
<b>Antecedentes familiares</b>	El 20% de los familiares en primer grado de los pacientes agorafóbicos padece agorafobia	Se acumulan en familias sobre todo el tipo de sangre-inyecciones-daño	35% en familiares de primer grado	El 25% de familia en primer grado está afectado	
<b>Estudios con gemelos</b>	Mayor Concordancia entre gemelos monocigotos que entre los dicigotos	-	Mayor concordancia entre gemelos monocigotos que entre los dicigotos	80-90% de concordancia entre gemelos monocigotos; 10-15% entre los dicigotos	-

Fuente: Kaplan y Sadock, (2011. p.160)

Los síntomas de ansiedad son comunes en la población general y en la atención médica primaria y secundaria. Los síntomas pueden ser leve, transitoria y sin deterioro asociado en la función social y ocupacional, la distribución por edad y sexo de los trastornos individuales varía: por ejemplo, las fobias específicas son notablemente más comunes en mujeres que en hombres de todas las edades, mientras que el trastorno de pánico es casi tan frecuente en hombres y mujeres en la mediana edad. A pesar de esta variación dentro de los trastornos de ansiedad individuales, el patrón para todos los trastornos tomados en conjunto

es bastante constante con una proporción general de mujeres: hombres de aproximadamente 2: 1 en todo el rango de edad.

### **Enfermedades concomitantes**

La comorbilidad en el TAG es elevada, y los casos «puros» de TAG resultan infrecuentes en muestras comunitarias y clínicas. La NCS-R encontró que el 85% de las personas diagnosticadas de TAG en los últimos 12 meses cumplían criterios de otro trastorno psiquiátrico concomitante. En entornos de salud mental, el 80-90% de los pacientes con TAG presente también tienen al menos otro trastorno psiquiátrico concomitante, y en atención primaria se han descrito tasas similares. Las elevadas tasas de comorbilidad en el TAG se extienden a lo largo de toda la vida, incluidos los niños y adolescentes, y los ancianos. Se ha prestado mucha atención a la relación entre el TAG y la depresión. De acuerdo con los datos de la NCS original, el 39% de las personas que cumplen criterios para el diagnóstico presente de TAG también tenían TDM (trastorno depresivo mayor) al mismo tiempo, mientras que el 22% satisfacían los criterios de distimia. (Calkins A, Bui E, Taylor C, Pollack M, LeBeau R, Simon B et al, 2018, 363 p)

En muestras clínicas se han comunicado tasas de comorbilidad similares de trastornos depresivos. Por ejemplo, en el estudio Harvard/Brown Anxiety Disorders Research Program, el 54% de los pacientes con TAG tenían a la vez TDM o distimia. Otros trabajos han demostrado que entre el 35 y el 50% de los pacientes con TDM también cumplen criterios de TAG. Aparte de la comorbilidad descrita con frecuencia del TAG con los trastornos depresivos, el TAG también presenta tasas elevadas de comorbilidad con los demás trastornos de ansiedad, especialmente TAS y fobias específicas. Además, del mismo modo que otros trastornos relacionados con la ansiedad, el TAG aparece a menudo junto con trastornos por consumo de sustancias, dependencia del alcohol lo más típico. (Calkins A et al, 2018, 363 p)

Así también, el TAG es frecuente en pacientes que acuden a servicios médicos con síntomas somáticos inexplicados, y ciertos indicios apuntan a que el TAG podría preceder con frecuencia al inicio de los síntomas somáticos. Estos hallazgos no son sorprendentes

dados los estudios previos que destacan la persistencia de los síntomas somáticos (especialmente tensión muscular) en personas con TAG, y señalan que los médicos de atención primaria deben estar vigilantes ante una posible base psicológica de estos problemas. Hay que destacar que el TAG es el trastorno de ansiedad descrito con menos frecuencia en entornos de salud mental, pero el más frecuente en los de atención primaria y en pacientes con enfermedades médicas crónicas. (Calkins A et al, 2018, 363 p)

Sin embargo, el TAG se asocia habitualmente con numerosos problemas físicos (incluidos dolores torácicos, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable y cefaleas tensionales) y enfermedades médicas crónicas (como hipertensión y cardiopatía). La investigación también apunta a que la presencia de enfermedades concomitantes en el TAG aumenta la carga del sistema sanitario. Por ejemplo, los pacientes con TAG y trastornos psiquiátricos concomitantes hacían un uso mayor de recursos médicos que los pacientes con TAG exclusivamente, en el sentido de que se produjeron costes más altos de estudios analíticos, ingresos y medicamentos; además, presentaron tasas más elevadas de absentismo laboral. (Calkins A et al, 2018, 363 p)

Globalmente, el TAG concomitante tiene peor pronóstico en lo que respecta al deterioro, evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Por ejemplo, la NCS mostró que las personas con TAG concomitante con un trastorno afectivo referían una interferencia mayor en las actividades cotidianas y más problemas interpersonales. Del mismo modo, Wittchen et al. detectaron que los pacientes con TAG y TDM tenían un deterioro ligeramente mayor que aquellos con cualquiera de los dos por separado. (Calkins A et al, 2018, 363 p)

En otro trabajo, los pacientes de atención primaria con TAG y otro trastorno psiquiátrico referían discapacidad social con más frecuencia (46%) que aquellos con TAG exclusivamente (25%) y trastornos somáticos sin un diagnóstico psiquiátrico (20%).<sup>190</sup> La tasa de remisión del TAG con un trastorno concomitante parece ser aproximadamente la mitad de la tasa de remisión anual del TAG solo. La respuesta al tratamiento también se retrasa en los pacientes cuyo TAG representa una enfermedad concomitante. Un estudio encontró que, en pacientes con TDM, la respuesta al tratamiento con nortriptilina o psicoterapia interpersonal resultó demorada cuando estaba presente un TAG. Del mismo

modo, en pacientes con TAG en psicoterapia, la presencia de un trastorno concomitante del eje I predecía peor pronóstico. Resulta alentador, no obstante, que en pacientes con TAG y ciertos trastornos concomitantes (p. ej., TAS) que recibían psicoterapia se observó una reducción notable de la presencia de enfermedades concomitantes, mientras que los síntomas del TAG disminuían tras la psicoterapia para TA. (Calkins A et al, 2018, p363)

## **Etiología**

Se desconoce la causa del trastorno de ansiedad generalizada. Como se define actualmente, este trastorno probablemente afecte a un grupo heterogéneo de individuos. Quizá debido a que cierto grado de ansiedad resulta normal y adaptativo, la diferenciación entre la ansiedad normal y la patológica, así como entre los factores causales biológicos y los psicosociales, pueden resultar difícil. Los factores biológicos y psicológicos probablemente actúen en forma conjunta. (Kaplan y Sandock, 2015, p408)

## **Factores biológicos**

Genéticos.

En la actualidad no existen evidencias de la transmisión genética independiente de este trastorno, aunque sí que se ha observado una agregación familiar. Estudios en hijos de padres con trastorno de ansiedad han detectado una prevalencia de rasgos de separación del comportamiento en estos niños superior a la población general y resultados preliminares de un estudio de seguimiento han observado una asociación significativa de estos con trastornos de ansiedad en el futuro. (Canales E, 2011, p 5728)

Neuroanatómicos

Entre los hallazgos neuroanatómicos y de neuroimagen reproducidos con más frecuencia en los trastornos de ansiedad están: la hiperactivación de la corteza temporal, responsable del control del sistema nervioso autónomo (SNA), la hiperactividad del córtex cingulado anterior, responsable del control del pensamiento (grado de preocupación) y la

disfunción del sistema límbico, fundamentalmente a nivel del hipocampo y la amígdala, responsable del reconocimiento de las emociones (fig. 1). El córtex cingulado está en relación directa con el tálamo, esto explicaría el estado de hipervigilancia y con los ganglios de la base que son los responsables de la tensión motora. Específicamente en el TAG, aunque existen estudios que sugieren una respuesta exagerada en la amígdala y el córtex prefrontal, son todavía insuficientes para poder obtener conclusiones. La disfunción neuroquímica se ha observado sobre todo en el sistema gabaérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. (Canales E, 2011, p 5728)

#### Factores conductuales o de aprendizaje

De la misma forma que se utiliza el aprendizaje en los procesos de sensibilización al estrés o exposición progresiva en el caso del tratamiento de las fobias, el aprendizaje en la infancia, los estilos de educación y de relación con los familiares y compañeros, así como las experiencias estresantes vividas, son factores que actuarán modulando la respuesta al estrés. (Canales E, 2011, p.5728)

#### Factores cognitivos

La personalidad ansiosa se relaciona con los trastornos de ansiedad. Este tipo de personas presta más atención a detalles menores y tienen una percepción disminuida de su capacidad de afrontamiento de las dificultades. Por lo tanto, sobre el condicionante genético, alteraciones neuroquímicas y neuroanatómicas presentes en la persona con TAG se encuentran otros factores: rasgos de la personalidad, del aprendizaje y psicosociales que actúan de forma positiva o negativa en el desarrollo de la enfermedad. (Canales E, 2011, p 5728).

### **Neuroquímica**

#### **Noradrenalina**

El principal núcleo noradrenalinico del encéfalo, el *locus coeruleus*, se activa con el estrés (Chrousos y Gold, 1992) y ha sido implicado en la conducta medrosa de los animales. El *locus coeruleus* y el sistema de la noradrenalina también participan, supuestamente, en procesos de vigilancia y atención (Aston-Jones y cols,1997). Así pues, la noradrenalina ha

ocupado el eje de los estudios neuroquímicos sobre el trastorno de ansiedad generalizada. (Stein y Hollander, 2004.p.146)

En los estudios de función noradrenalinica periférica en el trastorno de ansiedad generalizada se ha obtenido datos heterogéneos. En un estudio se describió que los pacientes tenían cifras plasmáticas de catecolaminas mayores que los controles (Mathew y cols.,1980); sin embargo, en un estudio posterior (Mathew y cols.,1982a) no se encontraron diferencias entre los valores plasmáticos de las catecolaminas en reposo, hallazgo que los autores imputaron al estrés inducido por la punción venosa en el primer estudio. En otro estudio, en el que se analizó un catéter permanente, no se hallaron diferencias significativas entre los valores de noradrenalina de los controles y de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (Munjack y cols,1990).de la misma manera, tampoco se detectaron diferencias entre los valores plasmáticos de las enzimas degradadoras de las catecolaminas, catecol-O-metiltransferasa, dopamina  $\beta$ -hidroxilasa y monoaminoxidasa de los controles y de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada(Khan y cols.,1986). De todos modos, en algunos estudios se ha comunicado un incremento de la actividad noradrenérgica. (Stein y Hollander, 2004.p.146)

Además, Sevy y cols. (1989) señalaron que los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada presentaban valores plasmáticos elevados de noradrenalina y de su metabolito 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG, en comparación con los controles y los pacientes con depresión mayor. En esta investigación se señaló, asimismo, que el número de receptores  $\alpha_2$ -adrenergicos se encontraba reducido, lo que implica una activación crónica de este sistema. Los valores de otro metabolito de la noradrenalina, el ácido vanililmandelico, también aumentaron entre los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada; el incremento en la excreción urinaria de este metabolito se correlacionó con un grado mayor de ansiedad (Garvey y cols.,1995) Citado por (Stein y Hollander, 2004.p.146)

### **Serotonina**

La serotonina es otro neurotransmisor implicado en la etiología del trastorno de ansiedad generalizada. Las situaciones potencialmente amenazadoras elevan, al parecer, la serotonina sináptica, y las regiones corticales y límbica posiblemente se sirvan de este estímulo para evaluar y reaccionar ante la situación (Handley,1995). No obstante, en los

estudios con inhibidores de las síntesis de serotonina, como la *p*-clorofenilalanina (PCPA), se ha descrito de manera inconsistente que estos agentes poseen acción ansiolítica y que el descenso de la actividad serotoninérgica también se acompaña de ansiedad (Brody,1970; Geller yBlum, 1970). Así pues, los valores de serotonina no justifican, por sí mismos, el inicio de la ansiedad. Los cuerpos celulares de las principales vías serotoninérgicas nacen en el núcleo del rafe e inervan el hipotálamo, el tálamo y el sistema límbico, en particular el sistema septohipocámpico y la amígdala (Dubovsky y Tomas, 1995). Se han identificado cuatro tipos de receptores serotoninérgicos: el tipo 1 (5-HT<sub>1</sub>), el tipo 2 (5-HT<sub>2</sub>), el tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>) y el tipo 4 (5-HT<sub>4</sub>). Los receptores de los subtipos 5-HT<sub>1A</sub>, (Gammans y cols., 1992), 5-HT<sub>2A</sub>, (Deakin, 1989) y 5-HT<sub>3</sub> (Costall y Naylor,1992) se han implicado en los estudios con animales en la conducta del miedo y en consecuencia, poseen el máximo interés para los trastornos de ansiedad humanos, como el trastorno de ansiedad generalizada. (Stein y Hollander, 2004.p.147)

Los estudios con seres humanos también respaldan la importancia de la serotonina en el trastorno de ansiedad generalizada. Garvey (1995) observó que el aumento del metabolito de la serotonina ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina predecía un mayor grado de ansiedad en caso de trastorno de ansiedad generalizada, lo que implica un mayor metabolismo de la serotonina entre los pacientes más ansiosos. En cambio, en otro estudio se halló que el inhibidor de la síntesis de serotonina PCPA ejercía una actividad ansiógena sobre las especies la especie humana, lo cual sugiere una relación entre el descenso de la serotonina y la ansiedad. Así pues, la relación entre la serotonina y la ansiedad. (Stein y Hollander, 2004.p.148)

Así pues, la relación entre serotonina y la ansiedad es inconsistente y la atención debe dirigirse a los subtipos 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> en el trastorno de ansiedad generalizada (Kahn y cols., 1991). Además, estos pacientes han manifestado hipersensibilidad al agonista /antagonista mixto de los receptores postsinápticos de 5-HT<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> *m*-clorofenilpiperazina (*m*-CPP)(Germine y cols.,1992)esto citado por (Stein y Hollander, 2004.p.148)

### **Colecistocinina**

La CCK es uno de los péptidos neurotransmisores más abundantes más abundantes del encéfalo. El hipocampo, el tronco el tronco encefálico y las regiones involucradas en la

conducta del miedo de los animales (sistema límbico, ganglios basales y corteza) presenta una gran densidad de receptores CCK. Hay varios péptidos CCK diferentes, pero lo más importantes son los neurotransmisores CCK<sub>4</sub> y CCK<sub>8</sub> (Lydiard, 1994). Se han descrito dos tipos de receptores CCK: CCK<sub>A</sub> y CCK<sub>B</sub>. El CCK<sub>A</sub> se localiza en las vísceras y en algunas regiones del cerebro, mientras que el CCK<sub>B</sub> se halla muy extendido por el cerebro y parece más directamente relacionado con los modelos de ansiedad animal. (Harro y cols., 1993). Los antagonistas de CCK<sub>B</sub> bloquean las propiedades ansiógenas de los agonistas de CCK en paradigmas del miedo en animales (Woodruff y Hughes, 1991). (Stein y Hollander, 2004.p.149)

En algunos estudios se ha implicado al receptor CCK<sub>B</sub> en la patogenia de la ansiedad. La pentagastrina, un agonista CCK<sub>B</sub>, indujo una crisis de angustia en el 71% de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (frente al 14% de los controles) (Brawman-Mitzer y cols., 1995). Sin embargo, este no es un dato específico porque se han descrito hallazgos similares en el trastorno de angustia y en la fobia social, lo que sugiere que la disfunción de CCK puede facilitar la ansiedad. Más aun, los estudios con agonistas de la CCK<sub>B</sub> en el trastorno de ansiedad generalizada humano han resultado frustrantes. Sin embargo, la unión simple a los receptores no explica toda la historia. (Stein y Hollander, 2004.p.149)

Además, la administración de la CCK<sub>8</sub> a los animales estimula la liberación de corticotropina (ACTH) y de cortisol (Kamilaris y cols., 1992); en un estudio con seres humanos se halló que estos dos factores de estrés se elevaban después de la administración del agonista mixto CCK<sub>B/A</sub> pentagastrina (Abelson y Cols., 1994). Sin embargo, el incremento en la unión de CCK<sub>8</sub> se asocia asimismo con el tratamiento crónico con diazepam; la CCK<sub>8</sub> podría regular la ansiedad, pero quizás de forma antagonista a la CCK<sub>4</sub> (Harro y cols., 1993). En definitiva, el sistema CCK no parece operar precozmente en el proceso de inducción de la ansiedad. (Stein y Hollander, 2004.p.149)

### **Fisiopatología**

Aunque el TAG es uno de los trastornos de ansiedad más frecuentes, conocemos relativamente poco de sus mecanismos biológicos y psicológicos subyacentes. Del mismo modo que otros trastornos relacionados con la ansiedad, la investigación indica que el TAG

se hereda parcialmente como mínimo. Una revisión de estudios con gemelos estima que cerca del 32% de la varianza en la propensión al TAG se explica por factores genéticos. Los datos de estudios familiares también apuntan a una transmisión genética parcial del TAG. Por ejemplo, un estudio encontró que, comparados con controles, los familiares de primer grado de las personas con TAG tenían más riesgo de TAG, pero no de TA. (Calkins A et al, 28 de marzo de 2018. p364)

Curiosamente, en un gran estudio de gemelas, los investigadores descubrieron que en el TAG y el TDM influían en gran medida los mismos factores genéticos. Un estudio con gemelos reciente detectó que el riesgo genético de TAG predecía aumentos del mioinositol en la amígdala y, posiblemente, variaciones de glutamato/glutamina/ GABA en el hipocampo. Estos datos apuntan a que el TAG y sus factores de riesgo genéticos probablemente se correlacionen con alteraciones volumétricas y espectroscópicas en la amígdala y estructuras límbicas relacionadas. Otros trabajos han demostrado solapamientos con ansiedad, depresión y el rasgo de personalidad neuroticismo, que se ha propuesto que constituye una explicación de las altas tasas de comorbilidad en los trastornos afectivos y de ansiedad. (Calkins A, et al, 28 de marzo de 2018. p364)

En conjunto, la bibliografía indica la existencia de una predisposición general hacia la ansiedad, más que heredabilidad específica para el TAG, y los factores ambientales (probablemente en conjunto con vulnerabilidades biológicas preexistentes) confieren un riesgo mayor de trastornos de ansiedad específicos, TAG incluido. Aunque se ha planteado que el ambiente es importante en la patogenia del TAG, pocos estudios (relativamente) han explorado directamente la contribución de los factores ambientales al desarrollo posterior de TAG. Más bien, la mayoría de los estudios han evaluado las contribuciones ambientales a los trastornos de ansiedad de forma más global. Al igual que en otros trastornos de ansiedad (p. ej., TAS), los modelos de desarrollo del TAG subrayan la importancia de las conductas de crianza parental en la etiología de este trastorno. (Calkins A et al, 28 de marzo de 2018. p364)

Las conductas de crianza parental específicas pueden incluir el modelado de la conducta ansiosa o de evitación, el fomento de la evitación, o la excesiva implicación o sobreprotección. Los estudios existentes no resuelven la cuestión de si esos resultados son

consecuencia de efectos del niño (es decir, la conducta del niño «apuesta» o provoca una cierta reacción de los progenitores) o de los progenitores (p. ej., ansiedad parental), aunque los modelos contemporáneos plantean que probablemente se deban a una interacción dinámica de ambos. Varios estudios apuntan a que los acontecimientos vitales estresantes participan en la etiología del TAG. Por ejemplo, las personas con TAG tenían más probabilidades que los controles sin ansiedad de referir haberse visto expuestos a un acontecimiento potencialmente traumático. (Calkins A et al, 28 de marzo de 2018, p.364)

El TAG también se ha asociado con un aumento en el número de factores estresantes leves, independientes de factores demográficos. Hay que destacar que los acontecimientos vitales estresantes tempranos pueden provocar cambios mantenidos en la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, que tal vez confieran un riesgo mayor de desarrollar problemas relacionados con la ansiedad al aumentar la sensibilidad de la persona al estrés. Otros investigadores proponen que la percepción de control media la relación entre acontecimientos vitales adversos y desarrollo de ansiedad. (Calkins A, et al, 28 de marzo de 2018, p.364)

Un modelo explicativo es que las experiencias precoces con progenitores muy intrusivos y controladores combinadas con una predisposición innata a la ansiedad podrían llevar a una menor percepción de control sobre el entorno y futuro propios, predisponiendo a una persona a la preocupación frecuente. Es probable que existan múltiples factores psicológicos o ambientales que contribuyan, en parte, al desarrollo de TAG, probablemente en personas con una predisposición biológica a la ansiedad, como ha sido demostrado para la depresión, en la que la gravedad de los factores estresantes ambientales interacciona con el nivel de neuroticismo previo para predecir el desarrollo del trastorno; esto podría contribuir en parte a la heterogeneidad del propio trastorno. (Calkins A, et al, 28 de marzo de 2018, p.364)

## **Neurobiología**

Múltiples estudios indican la implicación de estructuras límbicas y paralímbicas (amígdala, hipocampo, ínsula), así como la CPF, hallazgos que complementan nuestro conocimiento de las bases neuronales del condicionamiento del miedo y la regulación

emocional. Sin embargo, la investigación de los mecanismos neurobiológicos implicados en el TAG no ha sido tan bien estudiada hasta hace poco tiempo. (Calkins A, et al, 28 de marzo de 2018. p365)

El TAG se asocia con anomalías de los sistemas neuroquímicos y neurofisiológicos implicados en la patogenia de la ansiedad. Los sistemas neuroquímicos desregulados podrían incluir los del GABA, la noradrenalina, la serotonina y el CRF. Estudios de neuroimagen recientes han implicado a varias estructuras neuronales en la ansiedad: la amígdala, la ínsula, la corteza orbitofrontal y posiblemente la CCA y el hipocampo. Varios estudios han evaluado específicamente el TAG, y la mayoría de los hallazgos se relacionan con la estructura o función de la amígdala. (Calkins A, et al, 28 de marzo de 2018. p365)

Existen menos datos que demuestren una mayor respuesta de la amígdala a los estímulos emocionales en el TAG. De hecho, varios estudios han encontrado indicios de menor respuesta de la amígdala a caras amenazantes. La comparación de pacientes con TAG y TAS durante una tarea de procesamiento de emociones faciales ha llevado a Blair et al. a plantear que el TAG podría caracterizarse más por alteraciones en las regiones prefrontales que en la amígdala. Varios estudios respaldan la posibilidad de hiperactividad de las áreas frontales en el TAG. Estos resultados contrastan con la hipoactividad de regiones de la CPF descrita anteriormente en el TA, el TEPT y el TAS, que se ha conceptualizado como contribuyente a la incapacidad de regular correctamente las respuestas emocionales. (Calkins A, et al, 28 de marzo de 2018. p365)

Es posible que en el TAG se produzca el patrón contrario, reflejo de un sistema de control cognitivo excesivamente implicado. Por el contrario, algunos estudios han descrito que el TAG se caracteriza por hipoactividad de las áreas frontales similar a la de otros trastornos de ansiedad. Ball et al. encontraron una activación reducida de la CPFdm y la CPFdl en pacientes con TAG, comparados con controles, en una tarea de regulación emocional. Del mismo modo, Monk et al. estudiaron a adolescentes con TAG y detectaron una respuesta mayor de la amígdala ante caras enmascaradas; observaron que el acoplamiento negativo entre respuesta de la amígdala y activación de la CPFvm era más débil en pacientes con TAG que en controles. (Calkins A et al, 28 de marzo de 2018. p365)

Unos pocos estudios con RMf del TAG han respaldado la mayor activación de la amígdala, y hasta la fecha tres estudios se han ocupado de los factores predictivos neurobiológicos de respuesta al tratamiento previos al mismo en el TAG. Dos estudios de imagen encontraron que una activación mayor de la CPF medial (CPFm) (específicamente de la CCAr) se correlacionaba con mejor respuesta terapéutica a la venlafaxina, mientras que el tercero detectó que cuanto mayor era la activación de la amígdala previa al tratamiento con TCC, mejor resultaba la respuesta al tratamiento en niños y adolescentes con TAG. Aunque el sentido es contradictorio y hay que ser cauteloso a la hora de interpretar esos resultados por las diferencias de edad en los estudios, estos trabajos respaldan por lo general a la amígdala y la CPFm como dianas de futuras investigaciones en el TAG. (Calkins A, et al, 28 de marzo de 2018. p365)

Globalmente, un número creciente de indicios implica a la desregulación de un conjunto de sistemas neurobiológicos y alteración de la respuesta adaptativa al estrés en pacientes con TAG, con un solapamiento parcial con depresión y otros trastornos de ansiedad. Se necesitan más trabajos para conocer los solapamientos y diferencias en la neurobiología del TAG, comparado con otros trastornos como la angustia. A medida que cada vez más trabajos de investigación utilicen técnicas de imagen, es probable que conozcamos mejor los factores neurobiológicos y genéticos subyacentes y su especificidad respecto al TAG; hasta la fecha, no obstante, los resultados son mixtos. (Calkins A, et al, 28 de marzo de 2018. p365)

### **Procesos psicopatológicos**

Algunas teorías proponen que la preocupación es una actividad mental, de naturaleza principalmente verbolingüística, diseñada para evitar la aparición de desastres futuros, pensamientos que generan malestar y emociones. De este modo, la preocupación se considera una forma de evitación cognitiva y emocional. Concordantemente con esta idea, las personas con TAG tienen más probabilidades de suscribir la creencia de que la preocupación es una estrategia eficaz para distraerse de asuntos profundamente emocionales. (Calkins A, et al, 28 de marzo de 2018. p365)

Además, la investigación ha puesto de manifiesto que la preocupación resulta en la supresión inmediata de la activación simpática ante material provocador de ansiedad. Sin embargo, al igual que sucede con otros tipos de evitación, la preocupación previene el procesamiento del material emocional, impidiendo así su extinción. También se ha propuesto que los sesgos en el procesamiento de la información son clave en el desarrollo y mantenimiento del TAG. (Calkins A, et al,28 de marzo de 2018. p365)

De acuerdo con estos modelos, la investigación ha demostrado que las personas con TAG atienden selectivamente a estímulos amenazantes, y es más probable que interpreten una información ambigua de forma negativa. Es bien posible que el procesamiento preferencial de material relevante respecto a amenazas participe en la etiología del TAG, ya que se ha encontrado que los patrones de procesamiento negativo selectivo preceden y predicen el desarrollo de respuestas emocionales negativas a los acontecimientos vitales estresantes. Más recientemente, las nuevas formulaciones cognitivo-conductuales del TAG proponen que la intolerancia a la incertidumbre es un proceso cognitivo central implicado en la preocupación y el TAG, pero quizás podría ser también un factor general asociado también con otros trastornos de ansiedad. (Calkins A, et al,28 de marzo de 2018. p365)

Las personas que tienen problemas para tolerar la incertidumbre reaccionan negativamente a nivel emocional, cognitivo y conductual ante las situaciones y acontecimientos inciertos, y podrían creer que la posibilidad de un resultado negativo futuro, independientemente de lo pequeña que sea, es inaceptable y debería ser evitada. (Calkins A, et al,28 de marzo de 2018. p365)

Las características asociadas de intolerancia de la incertidumbre son: sentimientos positivos sobre la utilidad de la preocupación (p. ej., preocuparse ayuda a encontrar soluciones a los problemas; la preocupación protege a la persona de las emociones negativas), mala orientación de los problemas (p. ej., centrarse en aspectos inciertos de un problema y valorarlos como amenazas) y evitación cognitiva; todos ellos han sido asociados al TAG. Por último, otro modelo cognitivo tiene como hipótesis que las valoraciones metacognitivas y creencias contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la preocupación patológica observada en la TAG. La activación de la preocupación como medio de afrontamiento en

respuesta a posibles amenazas futuras está motivada por las creencias positivas sobre la preocupación (descritas anteriormente). (Calkins A, et al,28 de marzo de 2018. p365)

Una secuencia prolongada de preocupación, a su vez, activa creencias metacognitivas negativas acerca de la propia preocupación, como creencias de la imposibilidad de controlarla y las consecuencias mentales, físicas y/o sociales de la preocupación (p. ej., «Preocuparme va a hacer que me vuelva loco»). Estas creencias negativas motivan el uso de estrategias de control del pensamiento y conductas de búsqueda de seguridad (p. ej., búsqueda de garantías, distracción, comprobación) que en última instancia alteran el procesamiento emocional y mantienen la preocupación excesiva. Aunque se diferencian en el énfasis, los modelos psicopatológicos contemporáneos implican a un conjunto de procesos cognitivos y conductuales en el TAG diseñados para mantener a raya posibles resultados futuros negativos, así como pensamientos, imágenes y emociones angustiosos asociados con la preocupación. (Calkins A, et al,28 de marzo de 2018. p365)

### **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas de la ansiedad se pueden definir en tres niveles: físicos, cognoscitivos y psicológicos

#### **Síntomas físicos**

La liberación de catecolaminas, el aumento del cortisol y la alteración asociada del sistema inmune son un hallazgo constante en los TA. Estos cambios producen no solo la existencia de síntomas físicos de presentación aguda sino también de problemas y enfermedades a medio y largo plazo como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, alteraciones autoinmunes e infecciones, alteraciones gastrointestinales y déficits cognitivos, entre otros, cuando la ansiedad se mantiene en el tiempo.

#### **Síntomas psicológicos**

La ansiedad produce un estado de activación e hiperalerta. La conciencia de las sensaciones fisiológicas (palpitaciones, taquicardia, etc.) puede aumentar la ansiedad y el

miedo. Además, en algunos casos, la conciencia de estar nervioso o asustado ante un público puede incrementar también los síntomas de ansiedad.

### Síntomas cognoscitivos

La ansiedad afecta al pensamiento, la percepción y el aprendizaje. Tiende a producir confusión y distorsiones en la percepción, no solo respecto al tiempo y al espacio, sino también respecto a las personas y al significado de los sucesos. Estas distorsiones pueden interferir con el aprendizaje, al disminuir la capacidad de relacionar un tema con otro, de hacer asocia

Tabla 6. Enfermedades médicas que presentan síntomas de ansiedad asociados o similares

<b>Trastornos neurológicos</b> <b>Neoplasias cerebrales</b> <b>Traumatismos cerebrales y síndromes posconmocionales</b> <b>Enfermedades cerebrovasculares</b> <b>Migraña</b> <b>Encefalitis</b> <b>Sífilis cerebral</b> <b>Esclerosis múltiple</b> <b>Enfermedad de Wilson</b> <b>Enfermedad de Huntington</b> <b>Epilepsia</b>	<b>Estados carenciales</b> <b>Carencia de vitamina B<sub>12</sub></b> <b>Pelagra</b>  <b>Miscelánea</b> Hipoglucemia Síndrome carcinoide Enfermedades malignas generalizadas Síndrome premenstrual Enfermedades febriles e infecciones crónicas Poríria Mononucleosis infecciosa Síndrome posthepatítico Uremia
<b>Trastornos generalizados</b> <b>Hipoxia</b> <b>Enfermedades cardiovasculares</b> <b>Insuficiencia pulmonar</b> <b>Anemia</b>	<b>Trastornos tóxicos</b> Abstinencia de alcohol y drogas Vasopresores
<b>Trastornos endocrinos</b> <b>Disfunción hipofisaria</b> <b>Disfunción tiroidea</b> <b>Disfunción paratiroidea</b> <b>Disfunción suprarrenal</b> <b>Feocromocitoma</b> <b>Trastornos virilizantes de la mujer</b>	Penicilinas Sulfamidas Mercurio Arsénico Fósforo Compuestos organofosforados Disulfuro de carbono
<b>Enfermedades inflamatorias</b> <b>Lupus eritematoso</b> <b>Artritis reumatoide</b> <b>Poliarteritis nudosa</b>	Benceno Intolerancia al ácido acetilsalicílico

<b>Arteritis temporal</b>	
<b>Adaptado con permiso de Cummings JL: Clinical Neuropsychiatry. Orlando FL: Grune &amp; Stratton, 1985: 214.</b>	

Fuente: Kaplan y Sadock, (2011. p.159)

## **Neurofisiología**

### **Estudios de neuroimagen en el trastorno de ansiedad generalizada**

Los dos hemisferios cerebrales intervienen, al parecer en los trastornos de ansiedad. Después de una lesión del hemisferio izquierdo, es más fácil que los pacientes presenten una combinación de síntomas de ansiedad y depresión, mientras que las lesiones del hemisferio derecho suelen producir solo ansiedad (Astrom,1996). Por medio de una tomografía por emisión de positrones (PET) se ha demostrado que las puntuaciones de ansiedad corresponden a cambios en el metabolismo de la glucosa en el sistema límbico y en los ganglios basales, pero no se han hallado diferencias significativas entre la circunvolución parahipocámpica derecha e izquierda. Las imágenes en PET de pacientes con trastornos de ansiedad generalizada revelan un incremento relativo en el metabolismo de la glucosa en regiones del lóbulo occipital, parte inferior de la circunvolución frontal derecha (Wu y cols., 1992). mencionado por (Stein y Hollander, 2004.p.153)

Además, el metabolismo de la glucosa disminuye en los ganglios basales, el lóbulo temporal y la circunvolución singular. En este estudio Wu y cols antes mencionado, observaron que los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada experimentaban, durante las tareas de vigilancia, un aumento relativo en el metabolismo de los ganglios basales y del lóbulo parietal de derecho además de un descenso en el lóbulo temporal y occipital derecho. Así también, la administración de benzodiazepinas no normalizó este patrón; así pues, el procesamiento de los estímulos podría alterarse en el TAG y contribuir en el sesgo cognitivo así llevar a la preocupación crónica. (Stein y Hollander, 2004.p.153)

Igualmente, los estudios de los patrones EEG han confirmado la importancia de las regiones centroparital y occipital de la ansiedad (Grillon y Buchsbaum, 1987). Así pues los estudios de neuroimagen revelan que muchas regiones del cerebro contribuyen al TAG y que los ganglios basales y los lóbulos occipital y temporal son los más notables en ese sentido.

La función y el flujo sanguíneo del cerebro normal está inminentemente acoplados y el aumento de activación se asocia con un incremento del flujo sanguíneo cerebral (Mathew y cols 198b). Por eso, cabe esperar que las personas con TAG presenten un flujo anormal elevado. Sin embargo, en un estudio se observó que las personas con ansiedad basal reducida experimentaban un aumento de flujo sanguíneo cerebral conforme crecía esta, mientras que las personas con una ansiedad basal elevada mostraban un descenso del flujo sanguíneo cerebral a medida que se intensificaba la ansiedad, quizás por la pérdida de la capacidad para elaborar una respuesta adaptiva al estrés (Gur y cols.,1987) mencionado por (Stein y Hollander, 2004.p.153)

Las benzodiazepinas también disminuyen el flujo sanguíneo cerebral (Mathew y cols.,1991), aunque en este efecto posiblemente obedezca al descenso en la tasa metabólica de la corteza, sistemas límbicos y ganglios basales con estos medicamentos (Wu y cols.,1991). No obstante, no siempre se ha detectado que el flujo sanguíneo cerebral de los pacientes con ansiedad disminuya durante el estrés. En un estudio antiguo de Mathew y cols.(1982b) se señaló que no había diferencia entre los patrones del flujo sanguíneo cerebral de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada y de los controles sin ansiedad.

En un estudio posterior, Mathew y Wilson (1991) descubrieron que los descensos del flujo sanguíneo cerebral de los pacientes no se correlacionaban con el grado de ansiedad, aunque más tarde hallaron que la respuesta al CO<sub>2</sub> y a la adrenalina de los pacientes con tag separaba la magnitud del flujo sanguíneo cerebral con respecto a los demás. Los pacientes con la respuesta más intensa de ansiedad al CO<sub>2</sub> al 5% y a la adrenalina experimentaron un incremento menor del flujo sanguíneo cerebral que aquellos con una respuesta de ansiedad más mitigada (Mathew y cols.,1997). De conformidad con la teoría de inflexibilidad vegetativa de Brawman-Mintzer y Lydiar (1997), Mathew atribuyó esta diferencia a que los pacientes con más ansiedad manifestaban una respuesta simpática acusada que limitaba la vasodilatación cerebral hipercapnica. Estos datos respaldan la tesis de que el flujo sanguíneo cerebral puede alterarse en el tag y de que, paradójicamente, estas personas con aumento de activación exhiben una disminución del flujo durante el estrés. (Stein y Hollander, 2004.p.153)

## Clínica

La preocupación excesiva y difusa es el síntoma más característico de este trastorno. Es importante remarcar el carácter potencialmente real de la amenaza percibida por el sujeto, puesto que, aunque sea una reacción desproporcionada, no es delirante. Una vez desencadenados los síntomas, se hacen autónomos y, aunque desaparezca el factor desencadenante, se mantiene el estado de ansiedad. El estado de ansiedad conlleva tanto múltiples síntomas físicos (tensión muscular, con temblor, dolor o pesadez de extremidades o cefalea tensional, síntomas de hiperactividad autonómica con sensación de opresión torácica y mareo, hiperventilación, palpitaciones, dolor torácico, sudoración, polaquiuria, diarrea crónica, xerostomía, disfagia, parestesias, etc.) como psicológicos. (Stein y Hollander, 2004.p.155)

Figura 1. Áreas de interés en los trastornos de ansiedad, señaladas en diferentes cortes sagitales de la imagen cerebral (resonancia magnética craneal).

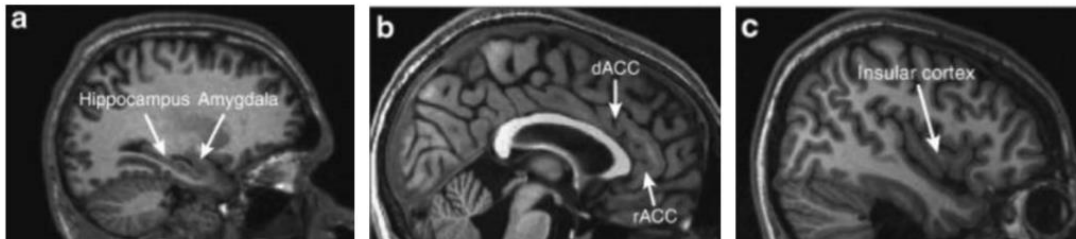


Fig. 1. Áreas de interés en los trastornos de ansiedad, señaladas en diferentes cortes sagitales de la imagen cerebral (resonancia magnética craneal). dACC: córtex cíngulado dorsal-anterior; rACC: córtex cíngulado rostral posterior. Tomada de Shin LM, et al<sup>14</sup>.

Resonancia magnética craneal. dACC: córtex cíngulado dorsal-anterior; rACC: córtex cíngulado rostral posterior. Tomada de Shin LM, et al 14.

Fuente: Stein y Hollander, (2004.p.153)

## Diagnóstico

El diagnóstico de los trastornos de ansiedad es eminentemente clínico, siguiendo los criterios diagnósticos (DSMIV/CIE-10) que se ven en la tabla

## Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de trastornos de ansiedad

Tabla 7. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de crisis de angustia

<p>Nota: No se registran las crisis de angustia en un código aislado. Codificar el diagnóstico del trastorno específico en que aparece la crisis de angustia.</p> <p>Aparición temporal y aislado de miedo o malestar intensos, acompañada de cuatro (o más) de los siguientes síntomas, que se inician bruscamente y alcanzan su máxima expresión en los primeros 10min:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Palpitaciones, sacudidas de corazón o elevación de la frecuencia cardiaca</li> <li>2) Sudación</li> <li>3) Temblores o sacudidas</li> <li>4) Sensación de ahogo o falta de aliento</li> <li>5) Sensación de ahogo o falta de aliento</li> <li>6) Sensación de atragantarse</li> <li>7) Opresión o malestar torácico</li> <li>8) Náuseas o molestias abdominales</li> <li>9) Inestabilidad, mareo o desmayo</li> <li>10) Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo)</li> <li>11) Miedo a perder el control o volverse loco</li> <li>12) Miedo a morir</li> <li>13) Parestesias (sensación de entumecimiento u hormigueo)</li> <li>14) Escalofríos o sofocaciones</li> </ol>
<p>Con permiso de la American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, texto revisado, 4 ed Washington, DC: American Psychiatric Association. Copyright 2000.</p>

Fuente: Kaplan y Sadock (2011, p.153)

Tabla 8. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico del trastorno de angustia sin agorafobia

<p>A. Se cumplen (1) y (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Crisis de angustia inesperada recidivantes</li> <li>2. Al menos una de las crisis se ha seguido durante 1 mes (o más) de uno (o más) de los siguientes síntomas:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Inquietud persistente ante la posibilidad de tener más crisis</li> <li>b) Preocupación por las implicaciones de las crisis o sus consecuencias (p. ej., perder el control, sufrir un infarto de miocardio, “volverse loco”)</li> <li>c) Cambio significativo del comportamiento relacionado con las crisis</li> </ol> </li> </ol> <p>B. Ausencia de agorafobia</p> <p>C. Las crisis de angustia no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo)</p> <p>D. Las crisis de angustia no pueden explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental, como por ejemplo fobia social (p. ej., aparecen al exponerse a situaciones sociales temidas), trastorno obsesivo-compulsivo (p. ej., en respuesta a estímulos asociados a situaciones altamente estresantes), o trastornos por ansiedad de separación (p. ej., al estar lejos de casa o de los seres queridos)</p>
<p>Con permiso de la American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, texto revisado, 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. Copyright 2000.</p>

Fuente: Kaplan y Sadock (2011, p.154)

Tabla 9. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico del trastorno de ansiedad generalizada

- |  |
|--|
| <p>A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) sobre una amplia gama de acontecimientos o actividades (como el rendimiento laboral o escolar), que se prolongan más de 6 meses.</p> <p>B. Al individuo le resulta difícil controlar este estado de constante preocupación</p> <p>C. La ansiedad y la preocupación se asocia a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (algunas de las cuales han persistido más de 6 meses). Nota: En los niños solo se requiere uno de estos síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Inquietud o impaciencia</li><li>2. Fatigabilidad fácil</li><li>3. Dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco</li><li>4. Irritabilidad</li><li>5. Tensión muscular</li><li>6. Alteraciones del sueño (dificultad para conciliar o mantener el sueño, o sensación al despertarse de sueño no reparador)</li></ol> <p>D. El centro de la ansiedad y de la preocupación no se limita a los síntomas de un trastorno del Eje 1; por ejemplo, la ansiedad o preocupación no hacen referencia a la posibilidad de presentar una crisis de angustia (como en el trastorno de angustia), pasarlo mal en público (como en la fobia social), contraer una enfermedad (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), estar lejos de casa o de los seres queridos (como en el trastorno de ansiedad por separación), engordar (como en la anorexia nerviosa). tener quejas de múltiples síntomas físicos (como en el trastorno de somatización) o padecer una enfermedad grave (como en la hipocondría), y la ansiedad y la preocupación no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno por estrés postraumático.</p> <p>E. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.</p> <p>F. Estas alteraciones no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo) y no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo.</p> |
|--|

Con permiso de la American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, texto revisado, 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. Copyright 2000.

Fuente: Kaplan y Sadock (2011, p.154)

Tabla 10. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de fobia específica

<p>A. Temor acusado y persistente que es excesivo o irracional, desencadenado por la presencia o anticipación de un objeto o situación específicos (p. ej., volar, precipicios, animales, administración de inyecciones, visión de sangre).</p> <p>B. La exposición al estímulo fóbico provoca casi invariablemente una respuesta inmediata de ansiedad, que puede tomar la forma de una crisis de angustia situacional o más o menos relacionada con una situación determinada. Nota: En los niños la ansiedad puede traducirse en lloros, berrinches, inhibición o abrazos.</p> <p>C. La persona reconoce que este miedo es excesivo o irracional. Nota: En los niños este reconocimiento puede faltar.</p> <p>D. La(s) situación (es) fóbica(s) se evitan o se soportan a costa de una intensa ansiedad o malestar.</p> <p>E. Los comportamientos de evitación; la anticipación ansiosa, o el malestar provocados por la(s) situación (es) temida(s) interfieren acusadamente con la rutina normal de la persona, con las relaciones laborales (o académicas) o sociales, o bien provocan un malestar clínicamente significativo.</p> <p>F. En los menores de 18 años la duración de estos síntomas debe haber sido de 6 meses como mínimo.</p> <p>G. La ansiedad, las crisis de angustia o los comportamientos de evitación fóbica asociados con objetos o situaciones específicos no pueden explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental, por ejemplo, un trastorno obsesivo-compulsivo (p. ej., miedo a la suciedad en un individuo con ideas obsesivas de contaminación), trastorno por estrés postraumático (p. ej., evitación de estímulos relacionados con un acontecimiento altamente estresante), trastorno de ansiedad por separación (p. ej., evitación de ir a la escuela), fobia social (p. ej., evitación de situaciones sociales por miedo a que resulten embarazosas),</p>
---

trastorno de angustia con agorafobia, o agorafobia sin historia de trastorno de angustia.

Especificar tipo:

**Tipo animal**

**Tipo ambiental** (p. ej., alturas, tormentas, agua)

**Tipo sangre-inyecciones-daño**

**Tipo situacional** (p. ej., aviones, ascensores, recintos cerrados)

**Otros tipos** (p. ej., evitación fóbica de situaciones que pueden provocar atragantamiento, vómito o adquisición de una enfermedad; en los niños, evitación de sonidos intensos o personas disfrazadas)

Con permiso de la American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, texto revisado, 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. Copyright 2000.

Fuente: Kaplan y Sadock (2011, p.155)

Tabla 11. Criterios del DSM-IV-T R para el diagnóstico de fobia social

- A. Temor acusado y persistente por una o más situaciones sociales o actuaciones en público en las que el sujeto se ve expuesto a personas que no pertenecen al ámbito familiar o a la posible evaluación por parte de los demás. El individuo teme actuar de un modo (o mostrar síntomas de ansiedad) que sea humillante o embarazoso. Nota: En los niños es necesario haber demostrado que sus capacidades para relacionarse socialmente con sus familiares son normales y han existido siempre, y que la ansiedad social aparece en las reuniones con individuos de su misma edad y no solo en cualquier interrelación con un adulto.
- B. La exposición a las situaciones sociales temidas provoca casi invariablemente una respuesta inmediata de ansiedad, que puede tomar la forma de una crisis de angustia situacional o más o menos relacionada con una situación. Nota: En los niños la ansiedad puede traducirse en lloros, berrinches, inhibición o retraimiento en situaciones sociales donde los asistentes no pertenecen al marco familiar.
- C. El individuo reconoce que este temor es excesivo o irracional. Nota: En los niños puede faltar este reconocimiento.
- D. Las situaciones sociales o actuaciones en público temidas se evitan o bien se experimentan con ansiedad o malestar intensos.

- E. Los comportamientos de evitación, la anticipación ansiosa, o el malestar que aparece en la(s) situación(es) social(es) o actuación(es) en público temida(s) interfieren acusadamente con la rutina normal del individuo, con sus relaciones laborales (o académicas) o sociales, o bien producen un malestar clínicamente significativo.
- F. En los individuos menores de 18 años la duración del cuadro sintomático debe prolongarse como mínimo 6 meses.
- G. El miedo o el acompañamiento de evitación no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica y no pueden explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno de angustia con o sin agorafobia, trastorno de ansiedad por separación, trastorno dismórfico corporal, un trastorno generalizado del desarrollo o trastorno esquizoide de la personalidad).
- H. Si hay una enfermedad médica u otro trastorno mental, el temor descrito en el Criterio A no se relaciona con estos procesos (p. ej., el miedo no es debido a la tartamudez, a los temblores de la enfermedad de Parkinson o a la exhibición de conductas alimentarias anormales en la anorexia nerviosa o en la bulimia nerviosa).

Especificar si:

**Generalizada:** si los temores hacen referencia a la mayoría de las situaciones sociales (considerar también el diagnóstico adicional de trastorno de la personalidad por evitación)

Con permiso de la American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, texto revisado, 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. Copyright 2000.

Fuente: Kaplan y Sadock ,(2011,p.156)

Tabla 12. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico del trastorno obsesivo-compulsivo

- A. Se cumple para' las obsesiones y las compulsiones:
- Las obsesiones-se definen por (1), (2), (3) y (4):
1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos e inapropiados, y causan ansiedad o malestar significativos
  2. Los pensamientos, impulsos o imágenes no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real
  3. La persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos

4. La persona reconoce que estos pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son el producto de su mente (y no vienen impuestos como en la inserción del pensamiento)

Las compulsiones se definen por (1) y (2):

1. Comportamientos (p. ej., lavado de manos, puesta en orden de objetos, comprobaciones) o actos mentales (p. ej., rezar, contar o repetir palabras en silencio) de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas reglas que debe seguir estrictamente.
  2. El objetivo de estos comportamientos u operaciones mentales es la prevención o reducción del malestar o la prevención de algún acontecimiento o situación negativos; sin embargo, estos comportamientos u operaciones mentales o bien no están conectados de forma realista con aquello que pretenden neutralizar o prevenir o bien resultan claramente excesivos.
- B. En algún momento del curso del trastorno la persona ha reconocido que estas obsesiones o compulsiones resultan excesivas o irracionales. Nota: Este punto no es aplicable en los niños.
- C. Las obsesiones o compulsiones provocan un malestar clínico significativo, representan una pérdida de tiempo (suponen más de 1 hora al día) o interfieren marcadamente con la rutina diaria del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social.
- D. Si hay otro trastorno del Eje 1, el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a él (p. ej., preocupaciones por la comida en un trastorno alimentario, arranque de cabellos en la tricotilomanía, inquietud por la propia apariencia en el trastorno dismórfico corporal, preocupación por las drogas en un trastorno por consumo de sustancias, preocupación por estar padeciendo una grave enfermedad en la hipocondría, preocupación por las necesidades o fantasías sexuales en una parafilia o sentimientos repetitivos de culpabilidad en el trastorno depresivo mayor). E. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica. Especificar si: Con poca conciencia de enfermedad: si, durante la mayor parte del tiempo del episodio actual, el individuo no reconoce que las obsesiones o compulsiones son excesivas o irracionales.

Con permiso de la American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, texto revisado, 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. Copyright 2000.

Fuente: Kaplan y Sadock (2011, p.157)

Tabla 13. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico del trastorno por estrés postraumático

- |   |
|---|
| <p>A. La persona ha estado expuesta a un acontecimiento traumático en el que han existido (1) y (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La persona ha experimentado, presenciado o le han explicado uno (o más) acontecimientos caracterizados por muertes o amenazas para su integridad física o la de los demás</li> <li>2. La persona ha respondido con un temor, una desesperanza o un horror intensos. Nota: En los niños estas respuestas pueden expresarse en comportamientos desestructurados o agitados.</li> </ol> <p>B. El acontecimiento traumático es reexperimentado persistentemente a través de una (o más) de las siguientes formas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recuerdos del acontecimiento recurrentes e intrusos que provocan malestar y en los que se incluyen imágenes, pensamientos o percepciones. Nota: En los niños pequeños esto puede expresarse en juegos repetitivos donde aparecen temas o aspectos característicos del trauma.</li> <li>2. Sueños de carácter recurrente sobre el acontecimiento, que producen malestar. Nota: En los niños puede haber sueños terroríficos de contenido irreconocible.</li> <li>3. El individuo actúa o tiene la sensación de que el acontecimiento traumático está ocurriendo (se incluye la sensación de estar reviviendo la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios disociativos de flashback, incluso los que aparecen al despertarse o al intoxicarse). Nota: Los niños pequeños pueden reescenificar el acontecimiento traumático específico.</li> <li>4. Malestar psicológico intenso al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático.</li> <li>5. Respuestas fisiológicas al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático.</li> </ol> <p>C. Evitación persistente de estímulos asociados al trauma y embotamiento de la reactividad general del individuo (ausente antes del trauma), tal y como indican tres (o más) de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esfuerzos para evitar pensamientos, sentimientos o conversaciones sobre el suceso traumático.</li> <li>2. Esfuerzos para evitar actividades, lugares o personas que motivan recuerdos del trauma.</li> <li>3. Incapacidad para recordar un aspecto importante del trauma.</li> <li>4. Reducción acusada del interés o la participación en actividades significativas.</li> <li>5. Sensación de desapego o enajenación frente a los demás.</li> </ol> |
|---|

<p>6. Restricción de la vida afectiva (p. ej., incapacidad para tener sentimientos de amor)</p> <p>7. Sensación de un futuro limitado (p. ej., no espera obtener un empleo, casarse, formar una familia o, en definitiva, tener la esperanza de una vida normal)</p> <p>D. Síntomas persistentes de aumento de la activación (arousal) (ausente antes del trauma), tal y como indican dos (o más) de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dificultades para conciliar o mantener el sueño</li> <li>2. Irritabilidad o ataques de ira</li> <li>3. Dificultades para concentrarse</li> <li>4. Hipervigilancia</li> <li>5. Respuestas exageradas de sobresalto</li> </ol> <p>E. Estas alteraciones (síntomas de los Criterios B, C y D) se prolongan más de 1 mes.</p> <p>F. Estas alteraciones provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.</p> <p>Especificar si:</p> <p><b>Agudo:</b> si los síntomas duran menos de 3 meses</p> <p><b>Crónico:</b> si los síntomas duran 3 meses o más</p> <p>Especificar sí:</p> <p><b>De inicio demorado:</b> entre el acontecimiento traumático y el inicio de los síntomas han pasado como mínimo 6 meses.</p>
<p>Con permiso de la American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, texto revisado, 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. Copyright 2000.</p>

Fuente: Kaplan y Sadock (2011, p.158)

### **Pruebas complementarias y diagnóstico diferencial**

No existe ninguna exploración física ni prueba de neuroimagen que determine el diagnóstico. Las exploraciones complementarias deben dirigirse a descartar una patología orgánica subyacente, se recomienda la realización de una analítica general (hemograma, glucosa basal e ionograma, creatinina y urea) y pruebas de función tiroidea, y en función de la clínica que presente en algunos casos puede ser necesaria la realización de un electrocardiograma y pulsioximetría, o la realización de una resonancia magnética cerebral

(rMC) en el caso de que se observen signos de focalidad neurológica o se sospeche una lesión. Se recomienda además realizar un análisis de tóxicos en orina, fundamentalmente en los casos en los que existan antecedentes y ante la sospecha clínica de consumo, aparte de valorar la ingesta de algún tóxico o fármaco que pueda producir síntomas de ansiedad.

Según (Canales E, 2011, p 5728), el diagnóstico diferencial debe realizarse además de con las enfermedades médicas descritas con los siguientes trastornos psiquiátricos: fobia social, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo (ToC), trastorno por crisis de pánico, trastorno adaptativo con ansiedad, trastorno por somatización, trastorno depresivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

### **Evolución y pronóstico**

La evolución y pronóstico del trastorno de ansiedad generalizada según Kaplan y Sadock (2011).p.162 menciona que la evolución es crónica y los síntomas pueden disminuir conforme el paciente envejece, que con el tiempo, puede aparecer una depresión secundaria, que no resulta rara si se omite el tratamiento del trastorno, Además que con el tratamiento, el pronóstico resulta favorable; más del 70% de los pacientes mejora con el tratamiento farmacológico y, aún más, si este se combina con la psicoterapia.

### **Deterioro y calidad de vida**

El TAG es un trastorno invalidante asociado con un deterioro sustancial en varios dominios. Por ejemplo, un estudio encontró que los pacientes con TAG que acuden a centros de atención primaria referían un número significativamente mayor de días de baja el último mes (4,4) que los pacientes sin un trastorno psiquiátrico (1,7). Del mismo modo, el TAG se asocia con reducciones significativas de la productividad y actividades laborales. Los pacientes con TAG también señalan mayor deterioro en el funcionamiento social que los pacientes sin este trastorno. Hay que mencionar que la investigación ha demostrado que la discapacidad y el deterioro en el TAG puro (no concomitante) son equivalentes a los encontrados en los trastornos afectivos puros. Además, el TAG concomitante con otro trastorno afectivo resulta en malestar y deterioro funcional incluso mayores que en cualquiera de los dos por sí solos. (Calkins A, et al,28 de marzo de 2018, p359)

## **Situación actual de la salud mental en Costa Rica**

La gravedad del trastorno de ansiedad puede variar desde un grado moderado, que a pesar de interferir con el bienestar del individuo le permite realizar sus actividades cotidianas, hasta casos en que la afección es altamente discapacitante. Las estadísticas mundiales varían ampliamente según los criterios aplicados para su diagnóstico, pero en general la frecuencia es elevada. En Puerto Rico se encontró que la tasa bruta de prevalencia de vida de los trastornos de ansiedad en la población era 14,4%. En Brasilia<sup>18</sup> la tasa revelada fue 17,6%. Además, la investigación ya citada de Adis Castro, realizada en un cantón urbano de Costa Rica, reveló una tasa de prevalencia de la ansiedad de 28%. Según estudios de Recursos Humanos de la CCSS, los trastornos de ansiedad ocuparon el quinto lugar como causa de incapacidad laboral entre empleados de la institución. (Macanche C, 2004.p.19)

De acuerdo con la OMS, las tasas de prevalencia de trastornos mentales y del comportamiento en niños y adolescentes de cuatro países europeos y dos asiáticos oscilan entre 15 y 17,5%. Tasas semejantes se han encontrado en estudios epidemiológicos en el último decenio realizados en varios países latinoamericanos. En Costa Rica no se cuenta con estudios actualizados a nivel nacional de la prevalencia de alteraciones de la salud mental del niño y el adolescente. Solo se dispone de la información suplida por la Sección de Información Biomédica de la CCSS. Al igual que en el caso de la población adulta, las estadísticas de las atenciones brindadas a este grupo de edad están consolidadas en los informes de las encuestas quinquenales ya mencionadas. Los datos allí presentados dan una idea muy general sobre los trastornos mentales y del comportamiento atendidos con mayor frecuencia en este segmento de la población. El hecho de que bajo un mismo rubro se agrupan varios trastornos, algunos de importancia, impiden llegar a conclusiones firmes. (Macanche C, 2004.p.19)

En el año 2002 se atendieron en la CCSS 4.585 consultas de psiquiatría infantil, 7.048 de psicología infantil y 3841 de adolescentes. Las estadísticas del Hospital Nacional Psiquiátrico correspondientes al mes de mayo de 2002, señalan el déficit de atención (49,8% de los casos) como primera causa de consulta en el servicio de psiquiatría infantil y de adolescentes, seguido por la depresión (16,5%), trastornos relacionados con el abuso sexual (9,89%) y la ansiedad (9,41%). El 71% de las consultas correspondió a escolares, 14% a

preescolares y 14,5% a adolescentes En este mismo centro, la primera causa de egreso de menores en el año 2001 fueron los trastornos afectivos (50,32%), ansiedad y estrés grave (18,62%) y trastornos psicóticos (10,7%) (Macanche C, 2004. p.20)

El principal motivo de atenciones por urgencias mentales de las adolescentes en los servicios de urgencias de la CCSS, fueron los trastornos neuróticos, ansiosos y depresivos. Los varones consultaron con más frecuencia por trastornos neuróticos, el episodio depresivo, alcoholismo y otras psicosis, como se nota en el cuadro (Macanche C, 2004. p.20)

Tabla 14.Consultas por trastornos mentales (%) de personas de 10-19 años en urgencias de la CCSS, por diagnóstico y sexo, Costa Rica, 2001

TIPO DE URGENCIA	HOMBRES	MUJERES
Trastornos mentales	0,88	1,13
Ansiedad	0,29	0,31
Episodio depresivo	0,09	0,29
Otros trastornos neuróticos	0,04	0,27
Alcoholismo	0,11	0,07
Otros trastornos mentales	0,15	0,13
Otros trastornos afectivos	0,02	-
Otras psicosis	0,02	0,02
Trastornos esquizoafectivos	0,07	0,02
Esquizofrenia	0,02	-
Demencia	0,07	0,02

Fuente: CCSS, sección de información biomédica, encuesta 2001, por Macanche C, (2004. p.20)

**Cuadro. 15. Causas de consulta Externa en psiquiatría y psicología 2017**

<b>Psiquiatría</b>	
<b>Trastorno mixto de ansiedad y depresión</b>	4.337
<b>Trastorno de ansiedad, no especificado</b>	4.210
<b>Trastorno de ansiedad, no especificado</b>	2.832
<b>Distimia</b>	2.524
<b>Perturbación de la actividad de la atención</b>	2.480
<b>Psicología</b>	
<b>Trastorno de adaptación</b>	7.863
<b>Sin especificar</b>	6.228
<b>Episodio depresivo leve</b>	4.382
<b>Trastorno mixto de ansiedad y depresión</b>	3.795
<b>Psicoterapia, no clasificada en otra parte</b>	3.259

Fuente: CCSS, Área de estadística en salud

“Sin salud mental no hay salud”, aseguró el doctor Francisco Golcher, jefe de la Secretaria Técnica de Salud Mental del Ministerio de Salud. Por esto, desde hace 2 administraciones se está trabajando en cumplir con lo establecido en la Política Nacional de Salud Mental 2012-2020. Durante el años anteriores los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), atendieron 16.383 consultas en Psiquiatría y 25.527 en Psicología. Ansiedad y depresión y el trastorno de adaptación encabezan las consultas. La creación de la política nacional se justificó en que el tema de Salud Mental no había sido abordado de manera efectiva en el país. Y hasta la fecha -según el doctor Golcher- en el país no se cuenta con un estudio epidemiológico que permita ver la incidencia y prevalencia de las enfermedades mentales a nivel global. (Ugarte J, 2018.p.2).

Además, entre algunos de los avances que el funcionario destacó está la creación del Plan de Acción de la Estrategia Nacional de Abordaje Integral del Comportamiento Suicida. Esta norma es de acatamiento obligatorio e instruye a instituciones como el Ministerio de Educación Pública (MEP), la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), el Patronato Nacional de la Infancia (PANI) y el Instituto de Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA) a establecer protocolos de atención para dicha población. Dado que en el país no se cuenta

con dicho estudio epidemiológico, Golcher comentó que están tratando de recolectar los datos a partir de la información que generan las Áreas Rectoras de Salud que tienen la indicación de dar el reporte obligatorio de algunas enfermedades. (Ugarte J, 2018.p.2).

Con el fin de recolectar más datos, el Ministerio de Salud está tratando de coordinar con el Instituto de Nacional de Estadísticas y Censo (INEC), para incluir en la encuesta Nacional de Hogares para saber cuánto invierten las personas en salud mental. Según datos de la política nacional, al año 2010 se contaba con 34 psiquiatras distribuidos en las 7 regiones a nivel nacional. Algunos de ellos tenían la atención de hasta más de 184 mil personas; y como mínimo, más de 75 mil pacientes. (Ugarte J, 2018.p.3).

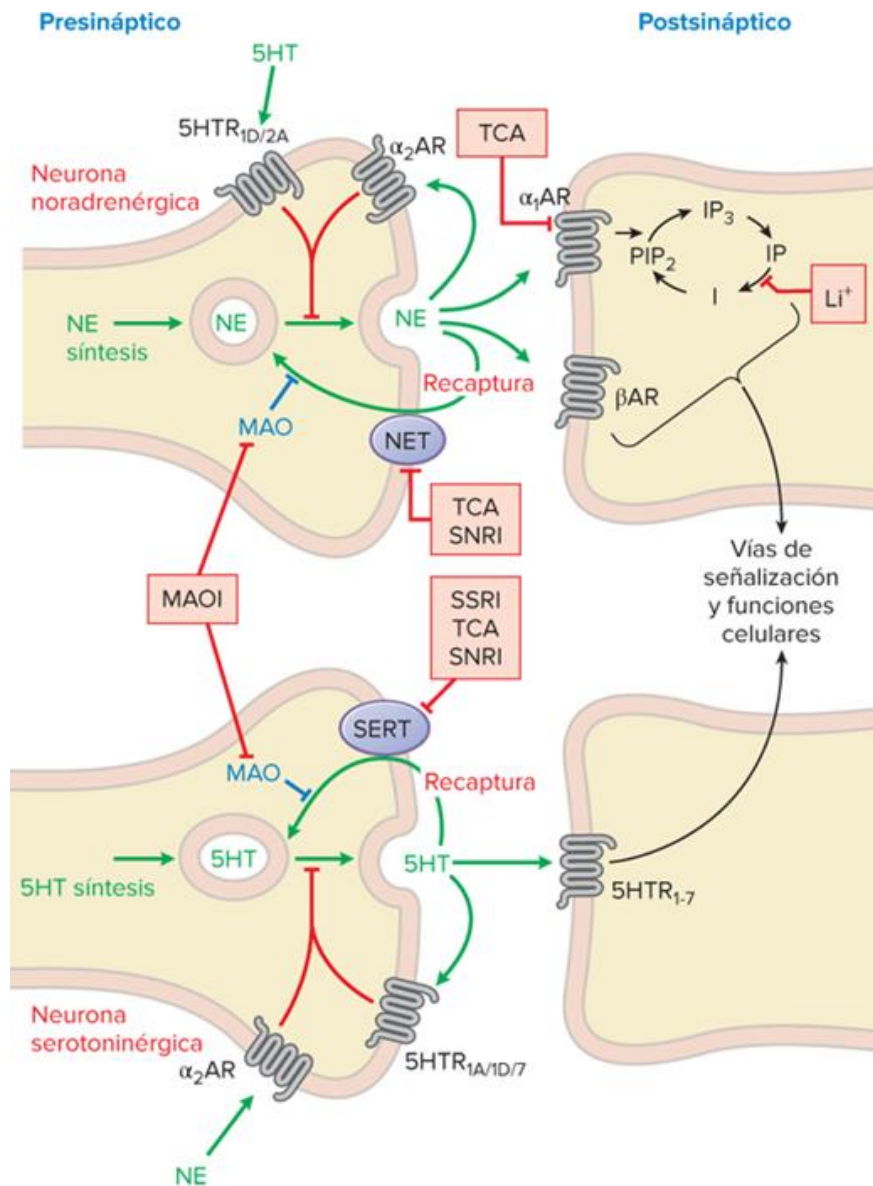
### **Tratamiento Farmacológico**

Los SSRI, los SNRI y los TCA aumentan la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica al bloquear el transportador NE o 5HT (NET o SERT) en las terminales presinápticas. Los MAOI inhiben la degradación de NE y 5HT. La trazodona y los medicamentos relacionados tienen efectos directos sobre los receptores 5HT (5HTR), que contribuyen a sus efectos clínicos. El tratamiento prolongado con varios antidepresivos desensibiliza a los autorreceptores y heterorreceptores presinápticos produciendo efectos sostenidos en la neurotransmisión monoaminérgica. Los antidepresivos, al inhibir a los diferentes transportadores NET, SERT y DAT, impiden la recaptura de los neurotransmisores; como consecuencia de esto se incrementa la interacción entre los neurotransmisores y sus receptores. (Goodman y Gilman ,2007.p.429)

Dicha interacción modifica la acción de las proteínas G, las vías de señalización celular y fosforilan a la PKA o PKC; generando la activación de los receptores inotrópicos y metabotrópicos. Estos efectos están implicados en la medicación a largo plazo de los antidepresivos. El Li<sup>+</sup> inhibe la degradación de IP<sub>3</sub>, por lo que incrementa su acumulación, favorece la movilización de Ca<sup>++</sup> y la activación de PKC. También puede alterar la liberación de neurotransmisores por una variedad de mecanismos (véase capítulo 16: Hipótesis para el mecanismo de acción del litio y su relación con los anticonvulsivantes). Tenga en cuenta que NE y 5HT también pueden afectar las neuronas cada uno activando los receptores presinápticos que se acoplan a las vías de señalización que reducen la liberación

del transmisor. I, inositol; IP, inositol monofosfato; IP<sub>3</sub>, inositol 1,4,5-trisfosfato; PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato. (Goodman y Gilman ,2007.p.429)

**Figura 2. Sitios de acción de los antidepresivos en las terminales nerviosas noradrenérgicas (arriba) y serotoninérgicas (abajo).**



Fuente: L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann: Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, Decimotercera edición: Copyright McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

La sertralina y la paroxetina están aprobadas para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (PTSD). Los SSRI también son ansiolíticos con eficacia demostrada en el tratamiento de la ansiedad generalizada, pánico, ansiedad social y en trastornos obsesivo-compulsivos (Rush *et al.*, 2006). Además, se usan para el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual y para prevenir los síntomas vasovagales en la menopausia. La recaptura de 5HT en las terminales presinápticas está regulada por SERT; la recaptura de 5HT es el primer proceso de equilibrio de la 5HT endógena localizada en la hendidura sináptica; por este efecto se considera que se termina la neurotransmisión serotoninérgica. Los SSRI bloquean la recaptura y prolongan la neurotransmisión serotoninérgica. Los SSRI empleados clínicamente son más o menos selectivos para la inhibición de SERT sobre NET.b. (Goodman y Gilman ,2007.p.441)

El tratamiento con los SSRI provoca la estimulación de los autorreceptores 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>7</sub> en los núcleos del rafe y de los autorreceptores 5HT<sub>1D</sub> en las terminales serotoninérgicas, lo cual reduce la síntesis y liberación de 5HT. Con el tratamiento continuo con los SSRI, existe una desensibilización de los autorreceptores. Además, la baja regulación de los receptores 5HT<sub>2A</sub> postsinápticos puede contribuir a la eficacia antidepressiva directamente o influir en la función de las neuronas noradrenérgicas y otras, a través de heterorreceptores serotoninérgicos. Otros receptores 5HT postsinápticos probablemente sigan siendo responsables del incremento de las concentraciones sinápticas de 5HT y contribuyan a los efectos terapéuticos de los SSRI. (Goodman y Gilman ,2007.p.441)

Los efectos del tratamiento a largo plazo con los SSRI también pueden ser importantes para mediar las respuestas terapéuticas. Estos incluyen la estimulación de los segundos mensajeros regulados por el AMPc y la fosforilación del CREB, así como un aumento en la expresión del BDNF, generando una mayor neurogénesis en el hipocampo (Licznanski y Duman, 2013; Santarelli *et al.*, 2003). El tratamiento continuo con los SSRI reduce la expresión de SERT, lo que resulta en una eliminación reducida de la liberación de la 5HT y una mayor neurotransmisión serotoninérgica (Benmansour *et al.*, 1999), citado por (Goodman y Gilman ,2007.p.441)

### **Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina**

Han sido aprobados para su uso en Estados Unidos cinco medicamentos: venlafaxina y su metabolito desmetilado, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán y levomilnaciprán, con una estructura no cíclica, que inhiben la recaptación tanto de 5HT como de NE, para tratar la depresión, los trastornos de ansiedad, el dolor u otras afecciones específicas. Los SNRI inhiben SERT y NET y mejoran la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica. De manera similar a la acción de los SSRI, la inhibición inicial de SERT induce la activación de autorreceptores 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1D</sub>, lo que resulta en una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica por un mecanismo de retroalimentación negativa hasta que estos autorreceptores serotoninérgicos sean desensibilizados. Entonces, la concentración de 5HT en la sinapsis puede interactuar con los receptores postsinápticos de 5HT. La acción noradrenérgica de estos fármacos puede contribuir a cambios en la expresión de BDNF, Trk-B y otros factores neurotróficos y sus vías de señalización (Shelton, 2000), Citado por (Goodman y Gilman ,2007.p.442)

El tratamiento continuo con los SNRI reduce la expresión de SERT o NET y produce una disminución de la liberación de neurotransmisores y un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica o noradrenérgica (Zhao *et al.*, 2009). Los SNRI se desarrollaron con el propósito de que podrían mejorar la respuesta global al tratamiento en comparación con los SSRI (Entsuah *et al.*, 2001). La tasa de remisión con venlafaxina parece ser ligeramente mejor que con los SSRI en los ensayos directos. La duloxetina no solo se utiliza en el tratamiento para la depresión y la ansiedad, sino también en el tratamiento de la fibromialgia y el dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica (Finnerup *et al.*, 2015). No se ha aprobado su uso en la incontinencia urinaria de esfuerzo (duloxetina), autismo, accesos de calor, alcoholismo, síndromes dolorosos, trastornos disfóricos premenstruales y PTSD (venlafaxina). (Goodman y Gilman ,2007.p.442)

### **Antidepresivos tricíclicos**

Si bien los TCA poseen una eficacia establecida, desde hace algún tiempo han promovido efectos secundarios graves y por lo general no se usan como medicamentos de primera línea para el tratamiento de la depresión (Hollister, 1981). Los TCA y los antipsicóticos de primera generación son sinérgicos para el tratamiento de la depresión

psicótica. Los TCA de amina terciaria (p. ej., doxepina, amitriptilina) se han administrado en dosis relativamente bajas para tratar el insomnio. Además, debido a los roles de NE y 5HT en la nocicepción, estos medicamentos se usan comúnmente para tratar una variedad de dolencias (Finnerup *et al.*, 2015). (Goodman y Gilman ,2007.p.435)

La acción farmacológica de los TCA radica en inhibir a SERT y NET (véase tabla 15-2). Además de inhibir a NET de forma selectiva (desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina) o a ambos SERT y NET (imipramina, amitriptilina), los antidepresivos tricíclicos bloquean otros receptores ( $H_1$ ,  $5HT_2$ ,  $\alpha_1$ ,  $M_1$ ). Debido a las actividades comparables de la clomipramina y los SSRI (véanse las tablas 15-2 y 15-4, y Decloedt y Stein, 2010), es tentador sugerir que alguna combinación de estas acciones farmacológicas adicionales contribuye a los efectos terapéuticos de los ATC y posiblemente de los SNRI. Amoxapina es un antagonista del receptor DA; su uso, a diferencia de otros ATC, presenta algún riesgo para el desarrollo de efectos secundarios extrapiramidales como la discinesia tardía. (Goodman y Gilman ,2007.p.435)

### **Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI)**

MAO<sub>A</sub> y MAO<sub>B</sub> son enzimas mitocondriales ampliamente distribuidas. Las actividades de MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado, principalmente MAO<sub>A</sub>, protegen el cuerpo de aminas biogénicas en la dieta. En las terminales nerviosas presinápticas, la MAO metaboliza los neurotransmisores monoamino a través de la desaminación oxidativa. MAO<sub>A</sub> preferentemente metaboliza 5HT y NE y puede metabolizar DA; MAO<sub>B</sub> es efectivo contra 5HT y DA (Nestler *et al.*, 2015). Los MAOI tienen una eficacia equivalente a la de los TCA pero rara vez se usan debido a su toxicidad e interacciones importantes con algunos medicamentos (p. ej., simpaticomiméticos y algunos opioides) y alimentos (aquellos que contienen altas cantidades de tiramina) (Hollister, 1981). (Goodman y Gilman ,2007.p.442)

Los MAOI aprobados en Estados Unidos para el tratamiento de la depresión son la tranilcipromina, la fenelzina y la isocarboxazida. Estos fármacos inhiben de forma irreversible tanto la MAO<sub>A</sub> como la MAO<sub>B</sub> y de esta forma disminuyen la capacidad del cuerpo para metabolizar, no solo las aminas biogénicas como NE y 5HT, sino también aminas

biógenas exógenas como la tiramina. La inhibición de las MAO incrementa la biodisponibilidad de la tiramina dietética; la liberación de tiramina inducida de NE puede causar aumentos marcados en la presión arterial (crisis hipertensiva). (Goodman y Gilman ,2007.p.442)

Este potencial para exacerbar los efectos de las aminas simpaticomiméticas, que actúan en forma indirecta parece relacionarse principalmente con la inhibición de la MAO<sub>A</sub>. La selegilina es un inhibidor de la MAO irreversible, pero con especificidad por MAO<sub>B</sub> en dosis bajas, lo que evita la actividad MAO<sub>A</sub> en el tracto GI y en otros lugares, por lo que es menos probable que cause esta interacción (aunque a dosis más altas, la selegilina también inhibirá la MAO<sub>A</sub>). (Goodman y Gilman ,2007.p.442)

La selegilina está disponible como un parche transdérmico para el tratamiento de la depresión; la administración transdérmica puede reducir el riesgo de reacciones hipertensivas asociadas a la dieta. Algunos MAOI son inhibidores competitivos reversibles de MAO<sub>A</sub>. Estos fármacos, como moclobemida y eprobemida, permiten que la tiramina compita con MAO<sub>A</sub> y por tanto muestran una capacidad reducida para potenciar los efectos de la tiramina dietética; además se usan en otros lugares, pero no están aprobados para su uso en Estados Unidos (Finberg, 2014). (Goodman y Gilman ,2007.p.442)

### **Bupirona**

Este fármaco posee efectos serotoninérgicos leves y resulta más útil frente al trastorno de ansiedad generalizada, Kaplan y Sadock,(2011) menciona que en los estados agudos. No se puede emplear frente a los síndromes de abstinencia. Comienza a actuar lentamente y produce mareos y cefalea a algunos enfermos. (p.164). Sin embargo, está azapirona es únicamente para el TAG, según Martínez (2016), menciona que por lo que resulta ser un fármaco muy limitado. Su efecto ansiolítico es retardado (2 semanas) y los efectos adversos son intensos al principio. Entre estos efectos adversos se encuentran cefaleas, mareos, náuseas y parestesias. Sin embargo, no tiene efectos sedantes ni interacciona con el alcohol. Uno de los inconvenientes es la falta de eficacia en aquellos pacientes que hayan llevado tratamiento previo con BZD. (p15)

## **Pregabalina**

La pregabalina es un anticonvulsivante útil para el dolor neuropático periférico (neuropatía diabética y neuralgia posherpética), la fibromialgia y el trastorno de ansiedad generalizada. Tiene una afinidad muy alta por la subunidad proteica  $\alpha 2\text{-}\delta$  de los canales del calcio dependientes de voltaje. De farmacocinética lineal, no se une a proteínas, no influye en las enzimas del citocromo P450 y tiene pocas interacciones medicamentosas.<sup>50</sup> Su efectividad es similar a la del lorazepam, el alprazolam y la venlafaxina. Con dosis diarias de 300, 450 y 600 mg mejoran síntomas como aprensión, preocupación, angustia, tensión y alteraciones del sueño desde la primera semana. El efecto secundario más frecuente es el mareo; le siguen la somnolencia, náusea, cefalea y estreñimiento. (Chávez-León E, 2018)

## **Etifoxina**

El clorhidrato de etifoxina es un compuesto ansiolítico no benzodiazepínico que pertenece a la clase química de las benzoxacinas. Estudios realizados sugieren que la etifoxina potencia la función de los receptores del GABA A por un efecto alostérico directo y por un mecanismo indirecto que involucra la activación de los receptores periféricos benzodiazepínicos. Farmacocinética: El clorhidrato de etifoxina es bien absorbido por vía oral y no se fija a los elementos figurados de la sangre. La concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanza entre las dos y tres horas luego de su administración y tiene una relación lineal a la dosis recibida. La concentración máxima promedio alcanzada para una dosis de 200mg de etifoxina es de 130 ng/ml. (Laboratorios Biocodex,2001.p.1).

Sin embargo, estudios realizados demuestran una importante viabilidad individual de los parámetros farmacocinéticos especialmente en la relación dosis-Cmax. La concentración plasmática decrece lentamente en tres fases. Solo el 10% de la etifoxina es eliminada sin cambios en las heces, siendo la vía urinaria su principal vía de eliminación (más del 90%). Diferentes metabolitos fueron encontrados para esta droga, y aproximadamente el 20% de ellos son eliminados en la forma conjugada: El aclaramiento de la etifoxina disminuye con el aumento de la dosis. El clorhidrato de etifoxina pasa a la placenta. (Laboratorios Biocodex,2001.p.1).

Tabla 16.Posología de los fármacos empleados en los trastornos de ansiedad

	<b>Comienzo (mg)</b>	<b>Mantenimiento (mg)</b>	<b>Dosis alta (mg)</b>	<b>Efectos secundarios</b>
<b>ISRS</b> Paroxetina Fluoxetina Sertralina Citalopram Escitalopram	5-10 2-5 12.5-25 10 5	20-60 20-60 50-200 20-40 10-30	>60 >80 >300 >60 >30	Náuseas, vómitos, sequedad de boca, cefalea, somnolencia, insomnio, sudoración, temblor, diarrea, disfunción sexual, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, elevación de los sustratos de la isoenzima 206 del citocromo P450 por inhibición enzimática (sobre todo, con la paroxetina); el citalopram y el escitalopram no son inhibidores importantes), efectos de abstinencia (fatiga, disforia, cambios psicomotores)
<b>Antidepresivos tricíclicos</b> Clomipramina Imipramina Desipramina	5- 12.5 10-25 10-25	50-125 150-500 150-200	>200 >300 >300	Ortostatismo, defectos de conducción, arritmias ventriculares, taquicardia refleja, efectos anticolinérgicos, aumento de peso, posible letalidad en caso de sobredosis
<b>Benzodiazepinas</b> Alprazolam Clonazepam Diazepam Lorazepam	0.25-0.5, tres veces al día 0.25-0.5, dos veces al día 2-5 dos veces al día 0,25-0.5. dos veces al día	0,5-2. tres veces al día 0.5-2. dos veces al día 5-30, dos veces al día 0,5-2. dos veces al día	>8 >4 >80 >8	Ortostatismo, defectos de conducción, arritmias ventriculares, taquicardia refleja, efectos anticolinérgicos, aumento de peso, posible letalidad en caso de sobredosis
<b>IMAO</b> Fenelzina Tranileipromina	15. dos veces al día 10, dos veces al día	15-45, dos veces al día 10-30, dos veces al día	> 15 >70	Ortostatismo, hipotensión, insomnio, aumento de peso, edema, disfunción sexual, crisis hipertensiva si se toman alimentos que contienen tiramina.
<b>IRSN</b> Venlafaxina Venlafaxina XR	6.25-25 37.5	50-150 37,5	>375 >225	Náuseas, somnolencia, marcos, sequedad de boca, nerviosismo, temblor, insomnio, estreñimiento, disfunción sexual, sudoración, anorexia, elevación de la presión arterial, ortostatismo, defectos de conducción, arritmias ventriculares, efectos de abstinencia (fatiga, disforia, cambios psicomotores); en la insuficiencia hepática o renal moderada se utiliza la mitad de la dosis habitual.
<b>Otros fármacos</b> Ácido valproico Gabapentina Buspar	125, dos veces al día 100-200 5- 10	500-750, dos veces al día 600-3.400 10	>2.000 >3.400 >60	Náuseas, vómitos, indigestión Somnolencia, ataxia, náuseas Mareos, fatiga, náuseas
IM AO, inhibidores de la monoaminoxidasa; IRSN. inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina				

## **Benzodiazepinas (BZD)**

### Historia

Las benzodiazepinas se han convertido en los fármacos de mayor prescripción en el tratamiento psicofarmacológico de la ansiedad. Existen también fármacos no benzodiazepínicos con perfil ansiolítico y/o sedativo como antihistamínicos (ej. difenhidramina), buspirona y barbitúricos. Estos últimos, desde que se dispone de benzodiazepinas, han dejado de utilizarse para el manejo de la ansiedad dado su bajo índice terapéutico y hoy su uso ha quedado limitado para anestesia intravenosa y como anticonvulsivantes. (Ingelmo, Picardi, Puppo, 2003.p.2)

Este grupo de fármacos han sido los más empleado para el tratamiento de trastornos de ansiedad. Fueron la primera línea de tratamiento hasta la aparición de los ISRS. Las BZD son fármacos seguros, bien tolerados y su efecto es rápido (30-60 15 minutos tras su administración). Pueden aparecer efectos adversos al comienzo del tratamiento (sedación, mareos, aumento del tiempo de reacción). Martinez, (2016), Existe la posibilidad de desarrollar dependencia a este tipo de fármacos, sobre todo, en aquellos pacientes predispuestos y con un tratamiento de BZD a largo plazo. Por este motivo, habrá que hacer una valoración de la relación beneficio/riesgo en este tipo de terapias. (p14)

Se han descrito casos de tolerancia a las BZD con respecto a los efectos sedantes e hipnóticos, pero no para los efectos ansiolíticos. Con el tratamiento a corto plazo, las BZD resultan ser más seguras y efectivas. Debido a ello, en la actualidad, las BZD se emplean para: ayudar a reducir los síntomas de la ansiedad en el tratamiento con antidepresivos (ISRS, IRSN) cuando los efectos ansiolíticos aún no han aparecido; para conseguir una recuperación completa una vez se ha terminado el tratamiento con antidepresivos o para pacientes que no responden bien a la primera línea de tratamiento (ISRS, IRSN) . Sin embargo, el tratamiento a largo plazo a veces puede estar justificado. (Martinez, 2016, p15)

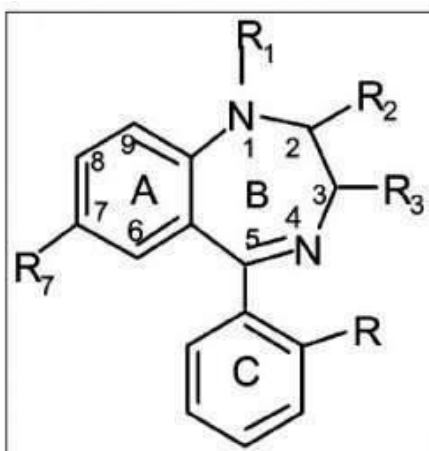
El término benzodiazepina Goodman y Gilman, (2007).se refiere a la parte de la estructura, compuesta por un anillo benceno (A) fusionado con un anillo de diazepina de siete miembros (B). Como todas las benzodiazepinas importantes contienen un sustitutivo 5-aril (anillo C) y un anillo 1,4-diazepina, el término se refiere ahora a las 5-aril-1,4-

benzodiazepinas. Diversas modificaciones en la estructura de los sistemas de anillos han producido compuestos con actividades similares. (p.402)

La naturaleza química de los sustitutos en las posiciones 1 a 3 puede variar con amplitud e incluir anillos triazol o imidazol fusionados en las posiciones 1 y 2. La sustitución del anillo C con una función ceto en la posición 5 y un sustitutivo metilo en la 4 son aspectos estructurales importantes del antagonista de la benzodiazepina llamado flumazenilo (Romazicon). (Goodman y Gilman, 2007.p.402)

Las benzodiazepinas están compuestas por un anillo bencénico (A) unido a un anillo diazepínico (B), como se puede observar en la figura 1, la estructura química.

Figura 3. Estructura química de los benzodiazepinas



Fuente: Parks et al, (2005).

No se ha establecido una correlación definitiva entre la estructura química y la acción farmacológica de estos derivados. Se sabe que los diversos sustituyentes inducen cambios relativos en el espectro y potencia farmacológica y en las propiedades farmacocinéticas que condicionan la distribución del fármaco y la duración de su efecto. En la (tabla 1) se puede mostrar diferentes benzodiazepinas con su nombre y estructura.

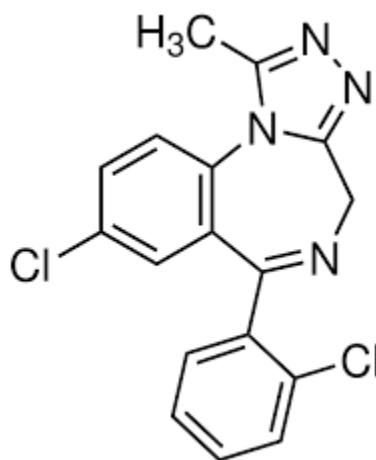
Tabla 1. Benzodiazepinas nombre y estructura.

BENZODIAZEPINA	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>2</sub> '
Alprazolam	[Anillo triazol fusionado] <sup>b</sup>		—H	—Cl	—H
Brotizolam†	[Anillo triazol fusionado] <sup>b</sup>		—H	[Anillo tieno A] <sup>c</sup>	—Cl
Clobazam <sup>a</sup> , †	—CH <sub>3</sub>	≡O	—H	—Cl	—H
Clonazepam	—H	≡O	—H	—NO <sub>2</sub>	—Cl
Clorazepato	—H	≡O	—COO <sup>-</sup>	—Cl	—H
Clordiazepóxido <sup>a</sup>	(—)	—NHCH <sub>3</sub>	—H	—Cl	—H
Demoxepam <sup>a</sup> , †, ‡	—H	≡O	—H	—Cl	—H
Diazepam	—CH <sub>3</sub>	≡O	—H	—Cl	—H
Estazolam	[Anillo triazol fusionado] <sup>d</sup>		—H	—Cl	—H
Flumazenilo <sup>a</sup>	[Anillo imidazol fusionado] <sup>e</sup>		—H	—F	[=O en C <sub>5</sub> ] <sup>g</sup>
Flurazepam	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	≡O	—H	—Cl	—F
Lorazepam	—H	≡O	—OH	—Cl	—Cl
Midazolam	[Anillo imidazol fusionado] <sup>f</sup>		—H	—Cl	—F
Nitrazepam†	—H	≡O	—H	—NO <sub>2</sub>	—H
Nordazepam†, §	—H	≡O	—H	—Cl	—H
Oxazepam	—H	≡O	—OH	—Cl	—H
Prazepam†	—CH <sub>2</sub> —CH—   CH <sub>2</sub>	≡O	—H	—Cl	—H
Quazepam	—CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	≡O	—H	—Cl	—F
Temazepam	—CH <sub>3</sub>	≡O	—OH	—Cl	—H
Triazolam	[Anillo triazol fusionado] <sup>b</sup>		—H	—Cl	—Cl

fuelle: Goodman y Gilman, (2007 p.403)

## Alprazolam

figura 4. Estructura del Alprazolam



Fuente: Parks et al, (2005).

## Mecanismo de acción

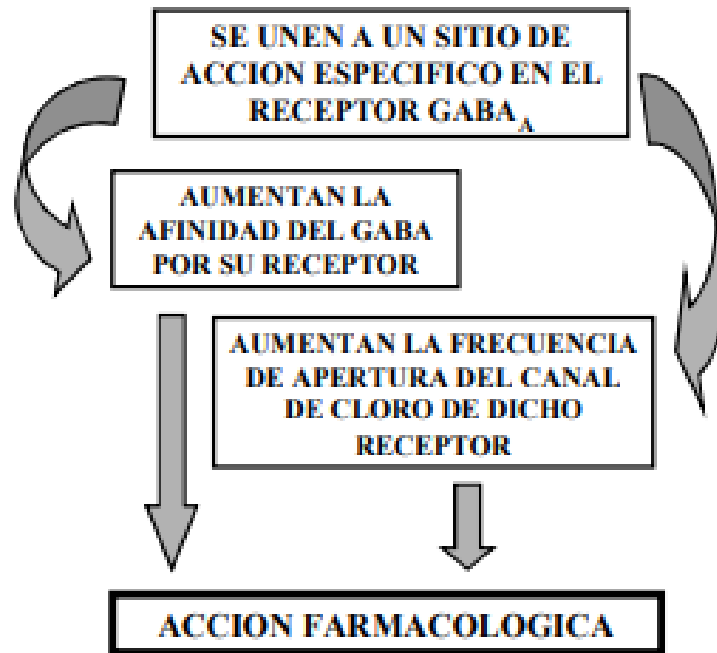
El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (SNC). Actúa sobre receptores específicos denominados GABA A, B y C. El GABAA, situado a nivel postsináptico, es un receptor ionotrópico dado que contiene un canal de cloro conformado por 5 subunidades. Si bien existen múltiples combinaciones posibles de estas subunidades, la más frecuente es 2  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 $\gamma$ . Al unirse el GABA a su sitio de acción específico se produce la apertura de dicho canal, con la consiguiente entrada de cloro a la célula e hiperpolarización de la misma, dando como resultado un efecto inhibitorio. (Ingelmo et al,2003. p.3)

El receptor GABAA es un complejo macromolecular conformado por sitios de unión específicos para varios ligandos: su agonista GABA, y moduladores alostéricos tales como benzodiazepinas, barbitúricos y esteroides. Las benzodiazepinas actúan solamente sobre los receptores GABAA que tienen presente la subunidad  $\gamma$ . Ejercen su acción aumentando la afinidad del GABA por su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro, sin modificar la conductancia del mismo ni el tiempo de apertura del canal. (Ingelmo et al,2003. p.3)

Se han reconocido 3 subtipos de receptores para benzodiazepinas que se diferencian en su estructura, ubicación y afinidad de ligandos:

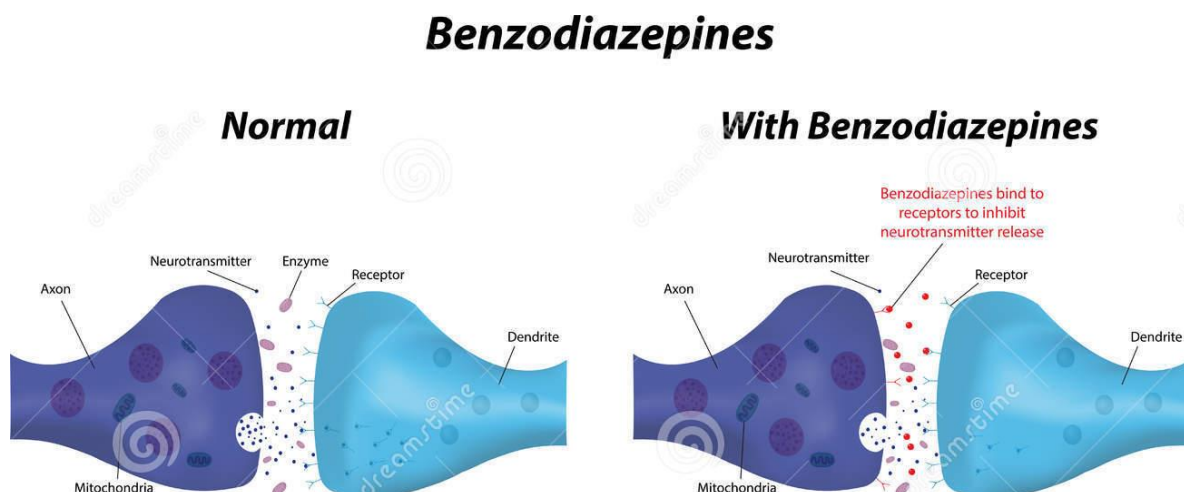
- BZ1: tiene alta afinidad por el zolpidem y se encuentra en mayor densidad en cerebelo, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.
- BZ2: tiene alta afinidad por benzodiazepinas y se localiza principalmente en médula espinal, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.
- BZ3: tiene alta afinidad por benzodiazepinas y no se encuentra asociado al receptor GABAA. Se localiza en hígado, riñón, testículo y suprarrenal. A nivel del SNC se encuentra en las membranas mitocondriales y se cree que estaría involucrado en el efecto hipnótico y sedante de esteroides neuroactivos.

Figura 5. Mecanismo de acción de las benzodiazepinas.



Fuente: Ingelmo et al (2003.p.3)

Figura 6. Acción de las benzodiazepinas.



Fuente:

### **Propiedades farmacológicas**

Los efectos en el sistema nervioso central (SNC) que se producen por fármacos son casi todos por los benzodiazepinas. Los efectos más distinguidos son sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y actividad anticonvulsiva. Solo dos efectos de estos fármacos parecen resultar de acciones en los tejidos periféricos: vasodilatación coronaria, que se observa después de la administración intravenosa de dosis terapéuticas de ciertas benzodiazepinas, y bloqueo neuromuscular, que ocurre solo con las dosis muy altas. (Goodman y Gilman, 2007)

Está indicado en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad: ansiedad con síntomas de depresión y crisis de angustia (ataque de pánico), estados de ansiedad asociada a otros padecimientos como: fase crónica de abstinencia alcohólica, padecimientos orgánicos o funcionales (somatización). (QUIMEFA, 2009.p.132)

### **Propiedades farmacocinéticas**

Los benzodiazepinas comparten el mecanismo de acción y sus efectos adversos son muy similares, entre ellos sin embargo, su variabilidad difiere en las características farmacocinéticas, las cuales les confieren la capacidad de ser particulares entre ellos donde esto define la elección de un fármaco sobre otro. De esta manera conocer la farmacocinética de las benzodiazepinas tiene una indiscutible importancia clínica. (Ingelmo et al,2003. p.4)

### **Absorción**

La mayoría de las benzodiazepinas (excepto el clorazepato) se absorben adecuadamente luego de su administración oral, especialmente cuando el estómago se encuentra vacío. Con el estómago lleno la absorción oral se retrasa, aunque la tasa de absorción total no disminuye. Los antiácidos pueden alterar la absorción de las benzodiazepinas por lo que se recomienda que sean ingeridas lejos de la administración de los mismos. El pico plasmático luego de la administración oral se logra entre la media y la

sexta hora post-ingesta, existiendo diferencias entre las drogas del grupo (Ingelmo et al,2003. p.4)

Existen presentaciones de benzodiazepinas para administración sublingual (clonazepam, alprazolam, lorazepam). Su velocidad de absorción es apenas ligeramente superior a la oral, por lo que su utilidad queda reducida a aquellos pacientes que tienen dificultad para tragar (ej: postquirúrgicos) o para aquellos que tienen el estómago ocupado por haber ingerido una comida recientemente, y requieren una rápida absorción del fármaco, dado que, como se explicó previamente, el estómago lleno retrasa la absorción de las benzodiazepinas (Ingelmo et al,2003p.4)

Después de una administración oral, el alprazolam es rápidamente absorbido alcanzando los picos séricos entre 1 y 2 h después de la administración. (QUIMEFA, 2009.p.132)

Tabla 17.Farmacocinética de los benzodiazepinas.

<b>Droga</b>	<b>Dosis oral equivalente (mg)</b>	<b>Comienzo de acción luego de una dosis oral</b>	<b>Vida media de distribución (vida media alfa)</b>
Clonazepam	0.25	Intermedio	Intermedia
Alprazolam	0.5	Intermedio	Intermedia
Lorazepam	1	Intermedio	Intermedia
Bromazepam	3	Intermedio	Intermedia
Diazepam	5	Rápido	Intermedia
Midazolam	7.5	Intermedio	Corta
Oxazepam	15	Intermedio-lento	Intermedia
Triazolam	0.25	Intermedio	Corta

Fuente: López, Aroche, Bestard, y Ocaña. (2010).

## **Distribución**

Para poder comprender la forma en que las benzodiazepinas comienzan a actuar en el SNC debemos repasar algunos conceptos de farmacocinética. Las benzodiazepinas responden a una cinética bicompartimental. Una vez que la droga ingresó al organismo se distribuye por el plasma y otros tejidos bien perfundidos como el sistema nervioso central (SNC) donde alcanza concentraciones similares a las del plasma, buscando un equilibrio de concentración. (Ingelmo et al,2003p.5)

En esta primera fase, denominada fase a, el mayor porcentaje de la disminución de la droga en plasma corresponde a su distribución constituyendo la metabolización un porcentaje mínimo. Transcurrido un determinado tiempo, la concentración en plasma disminuye al punto que equipara a la de los tejidos periféricos. Es entonces cuando la eliminación del compartimento central (plasma) depende fundamentalmente de los procesos de metabolización y excreción de la droga. A este segundo momento se lo denomina fase b. Es importante recalcar que cuando una benzodiazepina se administra en dosis única, la velocidad con la que esta ingrese a biofase (latencia de acción) y se elimine de este compartimento (duración de acción) depende fundamentalmente de la fase a. Por lo tanto, aquellas drogas que sean más liposolubles tendrán una latencia menor y a la vez una duración de acción también menor por pasar con más facilidad las barreras biológicas. Además, en esta circunstancia la vida media de la droga tiene poca importancia para predecir la duración de acción del fármaco porque esta variable no depende del metabolismo de la droga. Ahora bien, lo antedicho es solamente válido para modelos bicompartimentales, es decir, suponemos que la droga es administrada por vía endovenosa. (Ingelmo et al,2003.p5)

Sin embargo, administrada en forma oral tiene una latencia de acción mayor; aún mayor que la de otras benzodiazepinas altamente liposolubles como el diazepam. Esto sucede porque el midazolam tiene una extracción de primer paso hepático mayor a la del diazepam. (Ingelmo et al,2003.p.5)

Un caso diferente se presenta cuando la droga se administra en dosis repetidas. En este caso, los sitios periféricos de unión de la droga se encontrarán ocupados y la depuración

de la droga del plasma dependerá fundamentalmente de la vida media  $t_{1/2}$ , lo que es lo mismo, de su metabolismo y excreción. Por esto, cuando las benzodiazepinas se administran en forma repetida, la duración de acción depende de la vida media de la droga (tabla 2). Otra situación de importancia clínica se presenta cuando los pacientes son tratados en forma crónica con benzodiazepinas de alta potencia y vida media corta o intermedia como el alprazolam, midazolam o el triazolam. (Ingelmo et al,2003p.5)

Los pacientes pueden manifestar síntomas de rebote si los períodos interdosis son prolongados porque en este caso, la duración de acción depende de la vida media  $t_{1/2}$  del fármaco y la de sus metabolitos activos.

**Unión a proteínas:** Las benzodiazepinas se unen en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, aunque no se describen interacciones de importancia con otras drogas en relación a esta característica farmacocinética. Las diferencias existentes en el porcentaje de unión a proteínas entre cada una de las benzodiazepinas dependen fundamentalmente de la liposolubilidad de cada compuesto.

**Liposolubilidad:** si bien existen diferencia entre ellas, todas las benzodiazepinas son altamente liposolubles. Atraviesan la placenta y pasan a leche materna.

El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 70-80 %. Como las otras benzodiazepinas, el alprazolam atraviesa la barrera placentaria y se excreta por la leche materna (QUIMEFA, 2009.p.132)

Tabla 18.Farmacocinética de los benzodiazepinas

<b>Droga</b>	<b>Vida media</b>	<b>Metabolito activo</b>	<b>Vida media del metabolito</b>
Triazolam	Ultracorta (< 6 horas)	No	> de 20 horas
Midazolam		No	
Clorazepato		Nordiazepam	
Oxazepam	Corta (6 a 12 horas)	No	
Temazepam		No	
Alprazolam	Intermedia (12 a 24 horas)	Sin importancia clínica	
Lorazepam		No	
Bromazepam		No	
Diazepam	Prolongada (> de 24 horas)	Nordiazepam	> de 20 horas
Clonazepam		No	

Fuente: Ingelmo et al (2003.p.6)

### **Metabolismo**

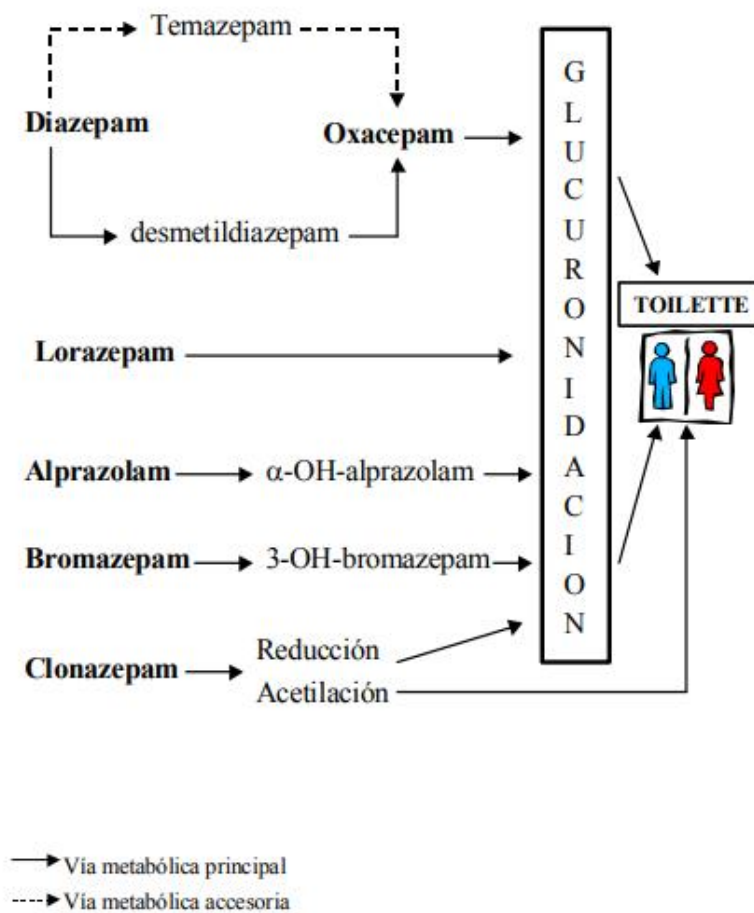
Las benzodiazepinas se metabolizan a través del sistema microsomal hepático donde sufren procesos de desmetilación e hidroxilación (reacciones de fase I) para formar productos farmacológicamente activos. Estos a su vez son posteriormente conjugados con ácido glucurónico (reacción de fase II) para formar metabolitos más hidrosolubles, que son inactivos desde el punto de vista farmacodinámico y son excretados rápidamente por la orina.

Por otro lado, los metabolitos del midazolam, triazolam y alprazolam tienen poca relevancia clínica dado que tienen una acción breve (menor de 6 horas), siempre y cuando la función hepática esté conservada. Por lo tanto, en el paciente con cirrosis la acumulación de los metabolitos de estas drogas debe ser tomada en cuenta. En la (figura 5) se puede observar

un esquema con la vía de metabolización de las principales benzodiazepinas. (Ingelmo et al,2003. p.7)

Además, es metabolizado en el hígado, dando lugar a alfa-hidroxi alprazolam, 4-hidroxi alprazolam (con poca actividad farmacológica) y benzofenona (inactivo). Los niveles plasmáticos de estos metabolitos son extremadamente bajos. Sus vidas medias parecen ser del mismo orden de magnitud que la del alprazolam. (QUIMEFA, 2009.p.132)

Figura 7. Farmacocinética de los benzodiazepinas



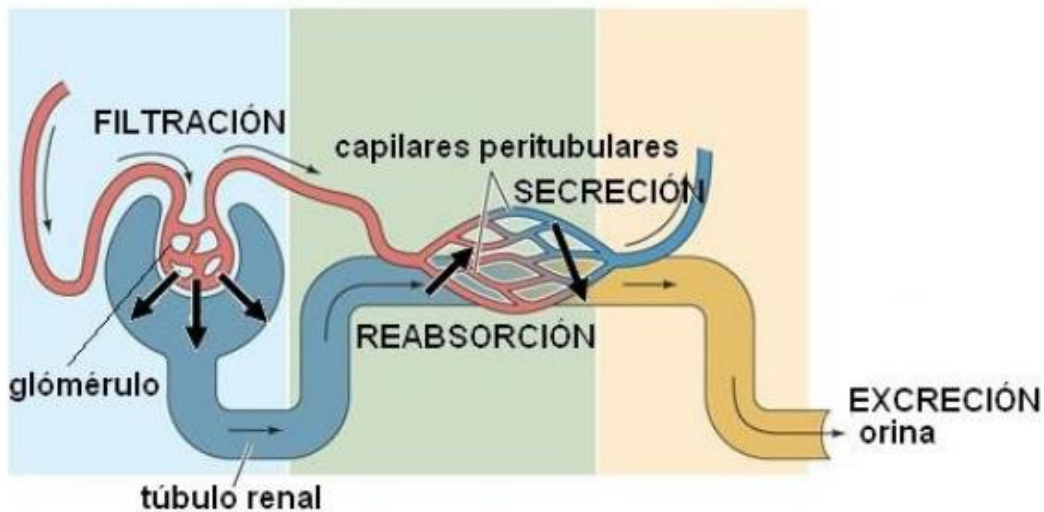
Fuente: Ingelmo et al (2003.p.7)

## Eliminación

La orina es la principal vía de excreción del alprazolam. Además se excreta por la leche materna, la vida media de eliminación del alprazolam es de aproximadamente 11,2 h (rango: 6,3-26,9 h) en adultos sanos. (QUIMEFA, 2009.p.13

Además, los compuestos benzodiazepínicos glucuronizados se eliminan fácilmente por filtración glomerular.

Figura. 8.Filtración glomerular



Fuente: Fernández, Fisiología Humana, 4e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)

Efectos terapéuticos

**Efecto ansiolítico:** es consecuencia de la acción sobre áreas corticales y posiblemente límbicas.

**Efecto hipnótico:** dado por la acción a nivel de la formación reticular.

**Efecto anticonvulsivante:** es ejercido sobre la corteza cerebral y el tronco encefálico.

**Efecto miorrelajante:** por acción en dos niveles; uno directo sobre la médula espinal y el otro dado en forma indirecta por su efecto ansiolítico.

Efecto amnésico: por la acción sobre el hipocampo.

Todas las benzodiazepinas comparten la mayoría de los efectos terapéuticos enunciados. La diferencia en la aprobación para las distintas indicaciones se debe tanto a características farmacocinéticas y a la potencia de las benzodiazepinas como a la investigación selectiva realizada con algunas de ellas. (Ingelmo et al,2003). La mejor elección se hará teniendo en cuenta las diferencias farmacocinéticas y la potencia. Por ejemplo: en las crisis de angustia (ataques de pánico) se utilizan benzodiazepinas de alta potencia como el alprazolam o el clonazepam. Debemos tener en cuenta entonces que existen benzodiazepinas de: (p7)

Alta potencia y corta duración de acción (alprazolam, midazolam, lorazepam).

Alta potencia y larga duración de acción (clonazepam).

Baja potencia y corta duración de acción (oxazepam).

Baja potencia y larga duración de acción (diazepam, clordiazepóxido).

Tabla 19.Potencia ansiolítica de los benzodiazepinas

<b>Potencia ansiolítica de los benzodiazepinas</b>	
<b>Alprazolam</b>	++++
<b>Lorazepam</b>	++++
<b>Bromacepan</b>	+++
<b>Diazepam</b>	+++
<b>Flunitrazepam</b>	++
<b>Cloracepan</b>	++
<b>Clorazepato</b>	++
<b>Ketazolam</b>	++

Fuente: Ingelmo et al,(2003p.5)

## **Indicaciones**

En general, los usos terapéuticos de una benzodiazepina determinada dependen de su semivida y quizá no coincidan con las indicaciones del instructivo contenido en los envases aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Las benzodiazepinas que resultan útiles como anticonvulsivos tienen una semivida prolongada, y se requiere que entren con rapidez en el cerebro para que sean eficaces en el tratamiento del estado epiléptico.

Es conveniente una semivida breve en el caso de los hipnóticos, aunque entraña la desventaja de incremento de la tendencia al consumo excesivo y la gravedad de la abstinencia después de interrumpir la administración. En cambio, los agentes que combaten (Goodman y Gilman, 2007

Tabla 20. Nombres comerciales, vías de administración y aplicaciones de los benzodiazepinas

COMPUESTO (NOMBRE COMERCIAL)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN*	EJEMPLOS DE APLICACIONES TERAPÉUTICAS†	COMENTARIOS	t <sub>1/2</sub> HORAS‡	DOSIFICACIÓN SEDANTE E HIPNÓTICA ORDINARIA, mg¶
Alprazolam (XANAX)	Oral	Trastornos de ansiedad, agorafobia	Los síntomas de abstinencia pueden ser particularmente graves	12 ± 2	—
Clonazepam (KLONOPIN)	Oral	Trastornos convulsivos, tratamiento auxiliar en caso de manía aguda y en ciertas anomalías de los movimientos	Se crea tolerancia a los efectos anticonvulsivos	23 ± 5	—
Clorazepato (TRANXENE, otros)	Oral	Trastornos de ansiedad, trastornos convulsivos	Profármaco; la actividad se debe a la formación de nordazepam durante la absorción	2.0 ± 0.9	3.75-20, bid-qid <sup>§</sup>
Clordiazepóxido (LIBRIUM, otros)	Oral, IM, IV	Trastornos de ansiedad, tratamiento de la abstinencia de alcohol, premedicación anestésica	De acción prolongada y de autoajuste decreciente a causa de los metabolitos activos	10 ± 3.4	50-100, qd-qid <sup>§</sup>
Diazepam (VALIUM, otros)	Oral, IM, IV, rectal	Trastornos de ansiedad, estado epiléptico, relajación del músculo estriado, premedicación anestésica	Benzodiazepina prototípica	43 ± 13	5-10, tid-qid <sup>§</sup>
Estazolam (PROSOM)	Oral	Insomnio	Contiene un anillo triazol; los efectos adversos pueden ser semejantes a los del triazolam	10-24	1-2

Fuente: Goodman y Gilman, (2007, p.410)

Los benzodiazepinas están indicadas para una variedad de trastornos entre ellos se pueden mencionar: trastorno de angustia, fobia social, ansiedad situacional o debida a enfermedad médica, trastorno de ansiedad generalizada, fobia simple, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, cuadros de depresión con ansiedad, insomnio, cuadros de abstinencia alcohólica, cuadros de catatonía, acatisia inducida por neurolépticos. (Ingelmo et al,2003.p8)

#### Reacciones adversas

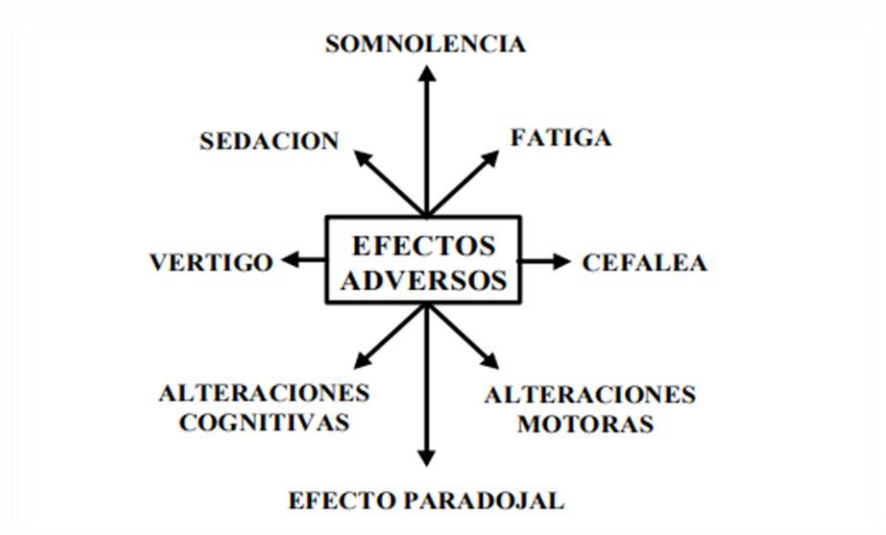
Los efectos adversos del alprazolam son similares a muchos benzodiazepinas entre ellas están las que menciona (QUIMEFA, 2009), donde menciona las principales reacciones adversas y las divide en frecuentes, ocasionales y raras.

**Frecuentes:** Somnolencia, confusión y ataxia (especialmente en ancianos y debilitados), mareos, sedación, depresión, desorientación, disfasia o disartria, reducción de la concentración, temblor, cambios en la líbido, incontinencia urinaria, retención urinaria, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, hipersalivación, dolor epigástrico.

**Ocasionales:** Aturdimiento, visión borrosa, incoordinación, manifestaciones autonómicas, cefaleas, depresión, insomnio, temor, variaciones de peso corporal y alteraciones en la memoria/amnesia hepatitis, ictericia, dermatitis, urticaria, prurito, leucopenia, agranulocitosis, anemia, trombocitopenia, eosinofilia, diplopia, nistagmo, alteraciones de la audición.

**Raras:** Reacciones paradójicas como estimulación, agitación, dificultad en la concentración, confusión, alucinaciones u otros efectos en el comportamiento, depresión respiratoria, hipotensión, hipertensión, bradicardia, taquicardia, palpitaciones. (p.133)

Ilustración 9. Efectos adversos de las benzodiazepinas.



Fuente: Ingelmo et al (2003p.8)

Además, al alprazolam se le atribuye el efecto paradójal o reacción de desinhibición, su aparición es rara y parece relacionarse con la dosis. Puede manifestarse como ansiedad, irritabilidad, euforia, inquietud, insomnio, alucinaciones, ideación paranoide, conducta hipomaníaca, ideación depresiva e ideación suicida. Su incidencia podría ser mayor en pacientes con trastornos psiquiátricos previos. Menos frecuentemente, esta reacción de desinhibición se puede acompañar de taquicardia y sudoración. Si bien el efecto paradójal puede darse con el uso de cualquier benzodiazepina, se ha observado más frecuentemente con clordiazepóxido, diazepam, alprazolam y clonazepam. (Ingelmo et al 2003p.8)

#### Interacciones

El alprazolam está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a las benzodiazepinas, glaucoma de ángulo cerrado y miastenia gravis. (QUIMEFA, 2009) menciona que las benzodiazepinas, incluyendo alprazolam, producen efectos depresivos adicionales en el SNC cuando se coadministran con sustancias como barbitúricos, alcohol, psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos y otros fármacos, los cuales por sí mismos producen depresión del SNC. (p.133)

Se ha reportado según (QUIMEFA, 2009), que las concentraciones plasmáticas de imipramina y desipramina aumentan en un promedio de 31 y 20 %, respectivamente, cuando se administran concomitantemente con dosis superiores a 4 mg/día de alprazolam. La depuración del alprazolam puede ser retardada por la coadministración de cimetidina, nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, sertralina, diltiazem o antibióticos macrólidos como la eritromicina y la troleandomicina. (p.133)

Las interacciones que involucran inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir) y alprazolam son complejas y dependen del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir resultaron en un gran deterioro de la depuración de alprazolam, prolongaron su vida media de eliminación y aumento de los efectos clínicos. Además, con una exposición prolongada a ritonavir, la inducción de algunas enzimas hepáticas (CYP3A) compensa esta inhibición. Esta interacción requerirá un ajuste de dosis o discontinuar el alprazolam.

Tabla 21. Principales interacciones de los benzodiacepinas

FARMACOCINÉTICAS	Aumentan la concentración de BZD	Digoxina ISRS Isoniazida Ketoconazol Omeprazol Betabloqueantes Anticonceptivos
	Disminuyen la concentración de BZD	Antiácidos Carbamazepina Levodopa Cafeína Tabaco
FARMACODINÁMICAS	Aumentan efectos depresores	Antidepresivos Neurolépticos Anticonvulsivantes Antihistamínicos Opiáceos Alcohol

Fuente: Principales interacciones farmacológicas de las BZD, Danza A, Cristiani F, Tamoslunas G,(2009), Riesgos asociados al uso de benzodiacepinas. Arch Med Interna 31;4: 103-7

## Dependencia y tolerancia

Luego de la administración crónica de benzodiazepinas puede desarrollarse tolerancia para sus efectos sedativo, hipnótico y anticonvulsivante. (Ingelmo et al,2003) Si bien no todos los pacientes desarrollan tolerancia, en aquellos que sí lo hacen se requerirán dosis mayores para lograr dichos efectos. En casos de suspender bruscamente el tratamiento se pueden originar signos y síntomas por “discontinuidad” que podemos dividir en las siguientes:

**Recurrencia:** cuando lo que reaparece es un cuadro de ansiedad similar a aquel que motivó el inicio del tratamiento con benzodiazepinas.

**Rebote:** cuando la recaída consiste en signos y síntomas de ansiedad, pero de mayor intensidad a la previa al tratamiento.

**Abstinencia:** a la reaparición de los síntomas originales se agregan otros síntomas como trastornos gastrointestinales, hipertensión arterial, parestesias o convulsiones.

Esto significa que el uso de benzodiazepinas implica riesgo para que se produzca dependencia a la que definimos como el riesgo de que aparezcan signos y síntomas por discontinuación. Dicho riesgo se incrementa con el uso prolongado de benzodiazepinas (mayor a 6 meses) y a dosis altas, especialmente cuando los compuestos no tienen vida media prolongada y son de alta potencia, como el alprazolam. (p.10)

## Precauciones

El alprazolam produce depresión del SNC por lo que deprime los reflejos osteotendinosos y debe tenerse precaución al manejar vehículos o maquinaria de precisión. La dosis de alprazolam debe ser reducida o retirada gradualmente ya que en algunos pacientes que reciben dosis recomendadas o dosis altas de alprazolam por periodos relativamente breves (de 1 semana a 4 meses), se han reportado convulsiones cuando se disminuye rápidamente la dosis o si hay supresión del tratamiento abruptamente. Se sugiere que la dosis diaria se disminuya a razón de 0,5 mg cada 3 días. (QUIMEFA, 2009.p.134)

Debe usarse con precaución en pacientes severamente deprimidos o potencialmente suicidas, disfunción renal o hepática, diagnóstico primario de esquizofrenia, inclinación al abuso de drogas y alcohol.

### **Embarazo**

El uso de este producto en el embarazo aumenta el riesgo de malformaciones congénitas. Se han descritos casos de paladar hendido (recordar que el cierre del paladar se produce en la décima semana) que, si bien no han podido ser confirmados, merecen ser tomados en cuenta a la hora de administrar benzodiazepinas, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. Si bien no hay evidencia concreta de teratogenicidad, se recomienda no usar benzodiazepinas durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario dado que no existen estudios prospectivos que demuestren que su utilización es segura durante este período. Las benzodiazepinas pasan a leche materna. (Ingelmo et al,2003p.10)

**Lactancia:** Se excreta en la leche materna. No recomendable la lactancia cuando se está consumiendo este producto.

**Niños:** No se ha establecido aún la seguridad y la eficacia.

**Adulto mayor:** Es recomendable que la dosis a utilizar sea la más baja y eficaz, a fin de evitar el desarrollo de ataxia o sobre sedación.

### Posología

La dosis óptima de alprazolam debe ser individualizada en base a la severidad de los síntomas y la respuesta individual del paciente. Según (QUIMEFA, 2009), la dosis promedio cubre las necesidades de la mayoría de los pacientes; en el caso de pacientes que requieren dosis más altas, estas deben establecerse cuidadosamente (con objeto de evitar efectos secundarios) y administrarse aumentando primero la dosis de la tarde o noche que la de las horas más activas. (p.134)

En general, los pacientes que no han recibido previamente tratamiento con psicotrópicos requerirán dosis más bajas que aquellos que han tomado tranquilizantes menores, antidepresivos, hipnóticos o aquéllos con antecedentes de alcoholismo crónico. Se

recomienda, como principio general, el empleo de la dosis más baja al iniciar en pacientes ancianos o debilitados, para evitar el riesgo de desarrollo de sobredosis o ataxia. (QUIMEFA, 2009.p.134)

### **Uso pediátrico**

No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años de edad.

**Estados de ansiedad:** Dosis usual de inicio: 0,25 a 0,50 mg administrada 3 veces al día. Dosis usual en tratamiento: 0,50 a 4,0 mg diarios: administrar en dosis divididas.

**Trastorno de pánico:** Dosis usual de inicio: 0,5 a 1,0 mg administrados a la hora de dormir o 0,5 mg 3 veces al día. Dosis usual en tratamiento: La dosis se debe ajustar a la respuesta del paciente, con aumentos no mayores a 1 mg/día cada 3 a 4 días. Se pueden agregar dosis adicionales hasta que se logre un programa de 3 o 4 veces al día. Pacientes geriátricos o debilitados: Dosis usual de inicio: 0,25 mg.

**Dosis usual en tratamiento:** 0,50 a 0,75 mg diarios en dosis divididas, las cuales se pueden incrementar si es necesario y se toleran. Si ocurren efectos secundarios, la dosis debe reducirse.

**Alteraciones relacionadas con crisis de angustia:** Iniciar con 0,50 a 1,0 mg proporcionado al momento de acostarse.

La dosis deberá ser ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente. Los ajustes de la dosis deberán ser en incrementos no mayores de 1 mg cada 3 o 4 días.

Dosis adicionales pueden ser proporcionadas hasta que se alcance un esquema de dosificación de tres o cuatro veces al día.

### **Sobredosis**

Las benzodiazepinas se ven frecuentemente involucradas en intentos de suicidio por sobreingesta medicamentosa debido a su uso masivo. Sin embargo, al poseer alto índice de seguridad no son letales, a menos que se combinen con otros depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, etc.). Si la sobreingesta se realiza solamente con benzodiazepinas, estas actúan

como inductoras del sueño y el paciente puede permanecer dormido por más de 24 horas. El tratamiento es sintomático y en caso de ser necesaria la administración de un antagonista, se indica flumazenil. (Ingelmo et al,2003. p.11)

Las manifestaciones de sobredosificación de alprazolam incluyen extensiones de su actividad farmacológica, principalmente ataxia, somnolencia, confusión, alteraciones en la coordinación, disminución de reflejos y coma. Las secuelas graves son raras a menos que otros fármacos y/o etanol se ingieran simultáneamente. El tratamiento de la sobredosis es principalmente de apoyo a la función respiratoria y cardiovascular. (QUIMEFA, 2009.p.134)

En caso de presentarse, es recomendable inducir el vómito y/o lavado gástrico como en todos los casos de sobredosificación por medicamentos. Se debe monitorear la respiración, el pulso y la presión sanguínea; además, debe soportarse con medidas generales cuando sea necesario. Se administrarán líquidos por vía intravenosa y se mantendrá una adecuada ventilación de las vías aéreas. El valor de la diálisis no ha sido determinado. Flumazenil puede usarse como tratamiento adjunto para el manejo de la función respiratoria y cardiovascular asociada con la sobredosis.

En un estudio nacional sobre por qué los pacientes usan la medicina alternativa, se encontró que la ansiedad era uno de los factores predictivos más fuertes (proporción de probabilidades 3: 1; 95 % de intervalo de confianza, 1,6–6,0)

En un período de 12 meses, el 43% de las personas que sufren de ansiedad informan que confían en enfoques alternativos para el tratamiento. Los tratamientos no convencionales a menudo se usan sin el consejo de un médico o practicante alternativo con licencia. Dado el uso generalizado de remedios herbales para la ansiedad, la necesidad de investigación empírica para verificar la eficacia de estos tratamientos es de enorme interés público y médico. Bystritsky, et al. (2008).

El trastorno de ansiedad generalizada (GAD) es una afección incapacitante y relativamente común, con una prevalencia de por vida entre el 5% y el 7%. Existe una variedad de opciones de tratamiento tradicionales para el GAD que incluyen benzodiacepinas, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y terapia cognitivo-conductual. Sin embargo, más del 40% de los pacientes muestran una

respuesta limitada o nula al tratamiento convencional. Además, las personas que responden al tratamiento establecido a menudo experimentan efectos secundarios molestos que pueden interferir con su adherencia. Bystritsky, et al. (2008).

Estos factores requieren la exploración de estrategias de tratamiento adicionales y alternativas para GAD que sean efectivas, seguras y tolerables. Los remedios herbales pueden por lo tanto llenar esta necesidad. Además, dado que algunas preparaciones a base de hierbas contrarrestan a los agentes farmacológicos, lo que resulta en eventos desagradables o que ponen en peligro la vida, y debido a las restricciones limitadas impuestas por la Administración Federal de Medicamentos para la comercialización de estos productos, es imperativo investigar su seguridad empíricamente. *R. rosea* parece tener un excelente perfil de seguridad. Bystritsky, et al. (2008).

## **Rhodiola Rosea**

### **Historia**

*Rhodiola rosea* (también conocida como raíz de oro, raíz de rosa, raíz Ártica) pertenece a la familia de las plantas Crassulaceae y al género *Rhodiola* (Khanum et al. 2005). Se encuentra a grandes alturas en el Ártico y regiones montañosas en toda Europa y Asia, y ha sido utilizado médicamente en Rusia, Escandinavia y muchos otros países para una gama de condiciones tales como la depresión inducida por el estrés y ansiedad, fatiga, anemia, impotencia, infecciones (incluidos los resfriados e influenza), cáncer, trastornos del sistema nervioso y dolor de cabeza (Morgan y Bone 2005; Tuttle 2006), citado por (Kang, P. 2011). Según algunas fuentes, *Rhodiola rosea* estaba en uso desde los vikingos como un medicamento y por su acción de fortalecimiento en el trabajo duro (Magnusson, 1992; Dragland y Galambosi, 1996) citados por (Panossiana et al, 2010).pero esto es algo especulativo.

La planta alcanza una altura de 12 a 30 pulgadas (70 cm) y produce flores amarillas. Es una planta perenne con un rizoma grueso, fragante cuando se corta. El griego médico,

Dioscorides, registró por primera vez las aplicaciones medicinales de Rodia Riza en C.E. en Materia Medica. Linneo lo renombró como *Rhodiola rosea*, refiriéndose a la forma de rosa (fragancia) del portainjerto fresco cortado. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.1)

También es considerado como un tónico y estimulante usado para aumentar la resistencia física, el estrés, la capacidad de atención, memoria y productividad laboral, además la resistencia al mal de altura. (Saratikov y Krasnov, 1974). (Kang, P. 2011).p.19.

Individuos en Rusia, Escandinavia e Islandia han usado *Rhodiola rosea* durante siglos como un suplemento para mejorar la salud, además, las preparaciones de *R. rosea* se han usado ampliamente desde el año 300 dC en la medicina tradicional tibetana para tratamiento de la enfermedad pulmonar. El género *Rhodiola* (Hong Jing Tian; Crassulaceae) consiste en más de 200 especies, de las cuales aproximadamente 20, incluyendo *Rhodiola rosea*, *Rhodiola alternata*, *Rhodiola brevipetiolata*, *Rhodiola Crenulata*, *Rhodiola kirilowi*, *Rhodiola quadrifida*, *Rhodiola sachalinensis*, y *Rhodiola sacra*, se utilizan como medicinas tradicionales en Asia. Estas plantas crecen principalmente en el cinturón del Himalaya, el Tíbet, China y Mongolia, pero también se cultivan en Europa y América del Norte. (Panossian et al,2010.p.482)

Además, la *R. rosea* se conoce como hongjingtian en chino, (vista de hong red, jingtian del cielo o visión celestial, probablemente refiriéndose a su crecimiento en las caras de piedra de gran altitud) y se usa ampliamente como un herbal tradicional chino. Los efectos supuestos de esta hierba reconocida internacionalmente, que tradicionalmente se consume como té, incluyen un mejor estado de ánimo, mayor potencia sexual, mayor energía, estado de alerta, pérdida de peso y longevidad. Bystritsky, et al. (2008).

Pequeñas dosis de *R. rosea* aumentan la actividad bioeléctrica del Cerebro (Khanum et al. 2005). Prolonga las acciones de los neurotransmisores, como adrenalina, dopamina, serotonina y acetilcolina, en el sistema nervioso central y en el cerebro inhibiendo la actividad de enzimas responsables de su degradación (Stancheva y Mosharrof 1987; citado en Kelly 2001).

En consecuencia, las funciones cognitivas de la corteza cerebral, y la atención, memoria, se mejoran además de las funciones de aprendizaje de la corteza prefrontal y

frontal. (Walker y Robergs 2006). Asimismo, la R. Rosea previene el aumento de mediadores de la respuesta al estrés - proteína fosforilada activada por estrés quinasa, óxido nítrico y cortisol - después de estrés de inmovilización (Panossian et al. 2007). La R. rosea previene el ATP inducido por el ejercicio el cual conlleva a la disminución de la mitocondria después de la natación exhaustiva (Hung, S, Perry R, y Ernst E. 2011.p.235)

**Figura 1. Planta de la Rhodiola rosea**



Fuente: Kang, P. (2011.p.20)

El Ministerio de Salud soviético, en 1969, aprobó y registró R. rosea como medicamento y estimulante; y en 1975, aprobó una preparación de extracto de rodiola y permitió su producción a gran escala. (Brown et al. 2002). En Suecia, R. rosea fue reconocida como producto medicinal herbal en 1985 y ha sido descrito como agente antifatiga en el libro de texto de fitomedicina para farmacéuticos. En el libro de texto de farmacología para la formación de dispensadores en Suecia, R. Rosea se menciona como el psicoestimulante más utilizado en el grupo de productos herbarios oficialmente registrados, en preparaciones

basadas en los extractos SHR-5, se utilizan ampliamente en Suecia y otros países escandinavos, con el objetivo de aumentar la capacidad mental durante el estrés, como un psicoestimulante, y o como un tónico general. (Hung, S. K., Perry, R., y Ernst, E. 2011.p.235)

Kang, P. (2011), menciona que antes del 2004, la mayoría de las medicinas herbarias en el Reino Unido, incluida *R. rosea*, fueron categorizados como remedios herbales sin licencia. Estaban exentos de los requisitos normales para un medicamento con licencia o autorización de comercialización a través de una exención establecida en la Sección 12 de la Ley de Medicamentos de 1968, sin embargo, desde el 30 de abril las hierbas medicinales fabricadas sin licencia del 2004 ya no podían ser colocadas en el mercado del Reino Unido bajo la Sección 12 de la Ley de Medicamentos.(p.15)

En abril de 2009, el primer producto de *R. rosea* registrado como un medicamento herbal tradicional. producto, Vitango (basado en los extractos de *R. rosea* WS 1375) fue introducido en el Reino Unido (Medicamentos y productos para el cuidado de la salud Agencia 2008). Citado por (Kang, P. 2011p.15).

Los informes en los Estados Unidos describen la *R. rosea* como una alternativa natural para aliviar el estrés y la incomodidad. Varias publicaciones en Internet informan las "historias de éxito" de *R. rosea* para reducir la ansiedad y la depresión.

### **Distribución geográfica y taxonomía de *Rhodiola rosea***

La planta crece en grietas de rocas de montaña y en acantilados marinos de las regiones árticas de Europa, Asia (principalmente en Siberia) y América del Norte, incluida Gran Bretaña, más al sur en las montañas. La principal fuente de raíces y rizomas disponibles comercialmente son las montañas Altai y en la región sur de las colinas de Altai, principalmente en las regiones de Ust-Kanski, Ust-Koksinski, Charishki. (Saratikov y Krasnov, 2004), citado por (Panossiana A, W. G. 2010.p.482)

Mientras que *Rhodiola* como género puede haberse originado en las regiones montañosas del suroeste China y el Himalaya, botánicos han establecido que varias especies del género *Rhodiola* naturalmente exhibe una distribución circumpolar en regiones

montañosas en altas latitudes y elevaciones del hemisferio norte. En Asia Central y Norte, el género se distribuye desde las montañas de Altai a través de Mongolia en muchas partes de Siberia. Según Hegi, su distribución en Europa se extiende desde Islandia y las islas británicas a través de Escandinavia hasta el sur de los Pirineos, los Alpes, las montañas de los Cárpatos y otras regiones volcánicas montañosas. También se han identificado varias variedades de especies de *Rhodiola*. a través de Alaska, Canadá y las montañas del norte de los Estados Unidos continentales. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.2)

Con base en esto, la base de datos mundial de literatura botánica muestra muchas citas que identifican una amplia gama de especies del género *Rhodiola*, en algunos casos incluyendo *R. rosea*, en muchos lugares diversos en latitudes del norte (ver tabla 22). El estado taxonómico actual del género *Rhodiola* se ha vuelto bastante complejo, antes y durante la Segunda Guerra Mundial, algunos taxónomos separaron diferentes especies de *Rhodiola* en un grupo independiente del género, perteneciente a la subfamilia *Sedoidae*. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.2)

Luego la *Rhodiola* fue reclasificada como un subgénero del género más grande *Sedum*, que contenía unas 10 especies. En 1963 Hegi identificó más de las 50 especies de *Rhodiola* y las restableció como un género separado. Debido a las similitudes morfológicas forman un grupo de *Rhodiola* distinto. Todavía hay diferentes opiniones entre especialistas sobre qué nuevas especies deberían o no deberían incluirse en el Género *Rhodiola*. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.2)

La popularización de una planta fitomedicinal como *R. rosea* puede crear confusión cuando al público se le ofrece una variedad de productos "*Rhodiola*" usando el nombre general de la familia de la planta en lugar del Nombre botánico completo de la especie particular. Por ejemplo, productos llamados "*Rhodiola* spp., *Rhodiola* tibetana o *Rhodiola* india "puede implicar incorrectamente la equivalencia con *R. rosea* extraer. Debido a la variación significativa dependiente de la especie en la fitoquímica y farmacología, el uso de "*Rhodiola*" como un término general es inexacto y engañoso. La identificación correcta de todas las especies de *Rhodiola* según precisos y generalmente aceptados. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.2)

Las propiedades farmacológicas y medicinales de *Rhodiola* dependen de la especie, del fenómeno de todas las especies de *Rhodiola*, además la *R.rosea* ha sido el sujeto predominante de estudios fitoquímicos, en animales y humanos. En la Tabla 2 se compara el registro de investigación de *R. Rosea* con todas las demás especies del género *Rhodiola*. Aproximadamente el 51 por ciento de todos los animales estudios y el 94 por ciento de todos los estudios en humanos realizados en plantas del género *Rhodiola* están en la especie *r. rosea*. Solo *R. rosea* ha superado extensos estudios toxicológicos y ha sido seguro certificado para animales y humanos. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.2)

Tabla 22. Distribución de plantas en el género *Rhodiola*.

**Asia:** China (Gansu, Hebei, Jilin, Shanxi, Sichuan, Xinjiang); Kazajstán y Uzbekistán; Mongolia; Federación Rusa (Altai, Siberia Oriental, Kamchatka, Khabarovsk, Magadan)

**Europa:** Austria; Bulgaria; Checoslovaquia Finlandia; Francia; Tierra Verde; Islandia; Irlanda; Italia; Noruega; Polonia; Rumania; Federación de Rusia (parte europea); España; Suecia; Unido Reino; Yugoslavia

**América del Norte:** Canadá (Columbia Británica, Territorio del Noroeste, Territorio Yukon); Estados Unidos (Alaska, California, Colorado, Idaho; Minnesota, Montana, Nevada, Nuevo México, Nueva York, Oregon, Tennessee, Utah, Virginia, Washington, Wyoming)

(Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.2)

### **Fitoquímica de *Rhodiola rosea***

Las plantas de *Rhodiola* contienen polifenoles como flavonoides, proantocianidinas, tirosol y alcohol cinámico, así como glucósidos, ácidos orgánicos, aceites esenciales, azúcares, grasas, alcoholes, y proteínas. Además, se puede mencionar que el contenido de polifenoles de *Rhodiola rosea* es aproximadamente  $41.4 \pm 3.41\%$ . Rosavin (como Rosavin, rosarina, rodionina, rodiosina y colofonia), alcohol cinámico, sin embargo, el salidroside y

su aglicona, tirosol son los componentes principales de la planta de *Rhodiola* (Chiang H, 2015)

Una investigación de la fitoquímica de la raíz de *R. rosea* ha revelado la presencia de seis distintos grupos de compuestos químicos: (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.)

- Fenilpropanoides: rosavina, colofonia, rosarina (específica para *R. rosea*)
- Derivados del feniletanol: salidroside (rodiosido), tirosol;
- Flavonoides: rodionina, rodiosina, acetilrodalgin, tricina
- Monoterpenes: rosiridol, rosaridina;
- Triterpenos: daucosterol, beta-sitosterol;
- Ácidos fenólicos: clorogénicos e hidroxicinámicos, ácidos gálicos.

### **Conjunto de compuestos específicos *Rhodiola rosea* aparte de otras especies de *Rhodiola***

Después de más de una década de investigación, Kurkin y sus colegas presentaron evidencia en 1986 de que la composición química de la raíz de *R. rosea* es, de hecho, diferente de las otras especies del género *Rhodiola*. Usando métodos de análisis recientemente desarrollados, Dubichev y sus colegas demostró que la raíz de *R. rosea* contiene tres cinnamyl alcohol-vicianosides - rosavin, colofonia, y rosarin - que son específicos de esta especie. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p4.)

El término rosavins se puede utilizar para incluir rosavin, colofonia y rosarin. Se hizo evidente que el salidroside está presente en todas las plantas analizadas químicamente en el género *Rhodiola* y en una amplia variedad de especies fuera del género. Además, que el término salidroside es derivado de *Salix*, el nombre del género para los sauces. Salidroside fue aislado por primera vez en 1926 de *Salix triandra* L. (Salicaceae), desde entonces se detectó en *Vaccinium vitis-idaea* L. (Ericaceae) y en *Rhododendron* (plantas que no pertenecen al género *Rhodiola*). (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p4.)

Por lo tanto, el salidroside solo no es un compuesto marcador útil para diferenciar la *R. rosea* verdadera de otras especies de *Rhodiola*; ni debe ser utilizado como el único compuesto marcador para la estandarización de extractos de raíz de *R. rosea*.

Según la farmacopea soviética revisada de 1989, los extractos de *R. rosea*, principalmente en la forma de agua / alcohol tinturas o extracto de raíz seca - ahora están estandarizados para ambos Rosavinas y Salidroside. Aunque las rosavinas son ahora el marcador aceptado para genéticamente puro. *R. rosea* (y sus extractos), no son necesariamente los únicos farmacológicamente activos. Ingredientes responsables de la eficacia observada en estudios clínicos. De hecho, precisa identificación de los compuestos responsables de los numerosos beneficios para la salud de *R. Rosea*. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p4.)

Queda por confirmar los extractos de *R. rosea* utilizados en la mayoría de los estudios clínicos en humanos se estandarizaron a un mínimo de 3 por ciento. rosavins y 0.8-1 por ciento de salidroside debido a la proporción natural de estos los compuestos en la raíz de *R. rosea* son aproximadamente 3: 1.

En total, hay aproximadamente 24 especies diferentes del género *Rhodiola*, incluidas ocho especies que contienen compuestos fenólicos y que crecen en la región de Altay que pueden identificarse erróneamente con *Rhodiola rosea* L (Kurkin et al., 1985a, 1985b; Kurkin and Zapesochnaya, 1986a) citado por Panossiana A, W. G. (2010).

Tabla 23. Comparación de estudios humanos y animales de plantas en el género *Rhodiola*

Nombre de la especie	Estudios en animales	Estudios en humanos
<i>R.rosea</i>	32	17
<i>R. alterna</i>	0	0
<i>R.brevipetiolata</i>	0	0
<i>R.coccinea</i>	1	0
<i>R.crenulata</i>	4	1
<i>R.ellipticum</i>	0	0
<i>R.fastigia</i>	2	0
<i>R.gelida</i>	0	0
<i>R.henryi</i>	0	0
<i>R.heterodonta</i>	1	0
<i>R.kirilowii</i>	6	0
<i>R.pinnatifida</i>	1	0
<i>R.quadrifida</i>	1	0
<i>R.sachalinensis</i>	6	0
<i>R.sacra</i>	5	0
<i>R.wolongensis</i>	1	0
<i>R.yunnanensis</i>	0	0

**Nota:** Los números en esta tabla indican el número de estudios en animales y humanos en cada especie de planta del género *Rhodiola*, de acuerdo con una búsqueda en la base de datos en línea de Copernic, 2001. Este artículo revisa muchos estudios adicionales que no figuran en las bases de datos en línea.

Fuente: Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, (2003.p5.)

### **Rhodiola rosea en Medicina Tradicional**

La medicina popular tradicional utiliza *R. rosea* para aumentar la resistencia física, la productividad laboral, longevidad, resistencia al mal de altura, y para tratar la fatiga, la depresión, la anemia, impotencia, enfermedades gastrointestinales, infecciones y trastornos del sistema nervioso.

En la montaña aldeas de Siberia, todavía se da un ramo de raíces a las parejas antes del matrimonio para mejorar fertilidad y asegurar el nacimiento de niños sanos. En Asia Central, el té de *R. rosea* fue el tratamiento más efectivo para el resfriado y la gripe durante

los severos inviernos asiáticos. Médicos mongoles prescrito para la tuberculosis y el cáncer. Durante siglos, solo los miembros de la familia sabían dónde cosechar las "raíces de oro" silvestres y los métodos de extracción. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.2)

Siberianos transportados en secreto la hierba por senderos antiguos a las montañas del Cáucaso, donde fue comercializado por georgiano vinos, frutas, ajos y miel. Emperadores chinos enviaron expediciones a Siberia para traer de vuelta. La "raíz de oro" para las preparaciones medicinales. Linneo escribió sobre *R. rosea* como astringente y para el tratamiento de la hernia, leucorrea. (flujo vaginal), histeria y cefalea. En la 1755 se incluyó *R. rosea* en la primera Farmacopea sueca. Los vikingos utilizaron la hierba para aumentar su fuerza física y resistencia. Investigadores alemanes describieron los beneficios de *R. rosea* para el dolor, dolor de cabeza, escorbuto, hemorroides, como estimulante, y como antiinflamatorio(Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.2)

En 1961, G.V. Krylov, un botánico y taxónomo ruso en el Departamento de Botánica en el Rama Novosibirsk de la Academia de Ciencias de Rusia, dirigió una expedición al taiga de cedro en las montañas de Altai, en el sur de Siberia, donde localizó e identificó la "raíz dorada" como *Rhodiola rosea*. Se encontró que los extractos de la raíz de *R. rosea* contienen adaptógenos potentes. La investigación reveló que protegía a los animales y los humanos del estrés mental y físico, toxinas y el frío. La búsqueda de nuevos medicamentos para tratar enfermedades como el cáncer y la radiación. enfermedad, y para mejorar el rendimiento físico y mental, llevó al descubrimiento de un grupo de Fenilpropanoides que son específicos de *R. rosea*. (Vea la sección de Fitoquímica a continuación.) (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.2)

En un viejo libro de plantas útiles de Islandia se escribe la siguiente declaración sobre *Rhodiola*: "La infusión de un cultivo de piedra se seca y hace astringencias, cura el dolor en la boca, cura los riñones de la arena que forma piedras, detiene la diarrea y cura el dolor de cabeza y también fortalece la cabeza y también se lava con el crecimiento del vello en la cabeza. La raíz también puede ser adecuada para condiciones graves de la piel. (Panossiana et al, 2010).

Además, se dice que molido, prensado y mezclado con mantequilla, se considera que alivia las inflamaciones y disminuye el dolor de espalda y los dolores en las articulaciones y

otras afecciones dolorosas, especialmente si se aplica calor. La raíz seca se ha utilizado para curar las inflamaciones, elimina las pecas y se fortalece la cabeza esto mencionado por (Halldorsson, 1783) citado por (Panossiana et al, 2010).

También se considera que "mejora el intelecto", "tónico contra la inminencia" y "restaura los nervios débiles" Panossiana et al,( 2010), mencionó el uso de Rhodiola en medicina popular contra el escorbuto, y también se usó médicamente como estimulante y astringente en Francia (como lo narra Virey en un libro de texto de medicina en 1811).

El uso de la medicina herbaria en la medicina tradicional en Suecia se reporta en el norte de América, durante las entrevistas con Lapps se mencionó que masticaron fragmentos de raíces durante los viajes largos (Magnusson, 1992; Dragland, 2001). También se dice que se usó contra los dolores de cabeza y al lavar el cabello.

En el libro de texto de farmacología para entrenamiento de dispensadores en Suecia, Rhodiola rosea se menciona como una planta con un efecto estimulante. Además, se le atribuyen los efectos vasoconstrictores y hemostáticos en las hemorroides (Sandberg y Bohlin, 1993). También en el Libro Farmacéutico (Läkemedelsboken) Rhodiola rosea se menciona como una de las hierbas medicinales más comunes y el efecto se especifica como un "fortalecedor general" y un "psicoestimulante" (Strandberg y Aly, 1997). Los preparativos de la droga ahora forman parte de la medicina oficial de varios países. (Panossiana et al, 2010).

Rhodiola rosea es uno de los adaptógenos para plantas más populares utilizados en Rusia hoy en día, y se ha publicado ampliamente Fue recomendado por primera vez en 1969 por el Comité Farmacológico del Ministerio de Salud de la URSS para su uso como un estimulante contra la fatiga en pacientes con estados asténicos y personas sanas que presentaban astenia durante períodos de gran esfuerzo mental o después de un intenso trabajo físico. (Panossiana et al, 2010).

Los efectos farmacológicos de Rhodiola rosea, incluyendo su papel en aumentando la longevidad, estimulando el sistema nervioso central, y elevar el rendimiento en el trabajo, así como su cardio, neuro, y efectos hepatoprotectores e inmunotrópicos, antivirales, las actividades antiinflamatorias y antibacterianas han sido estudiado ampliamente. Además, la

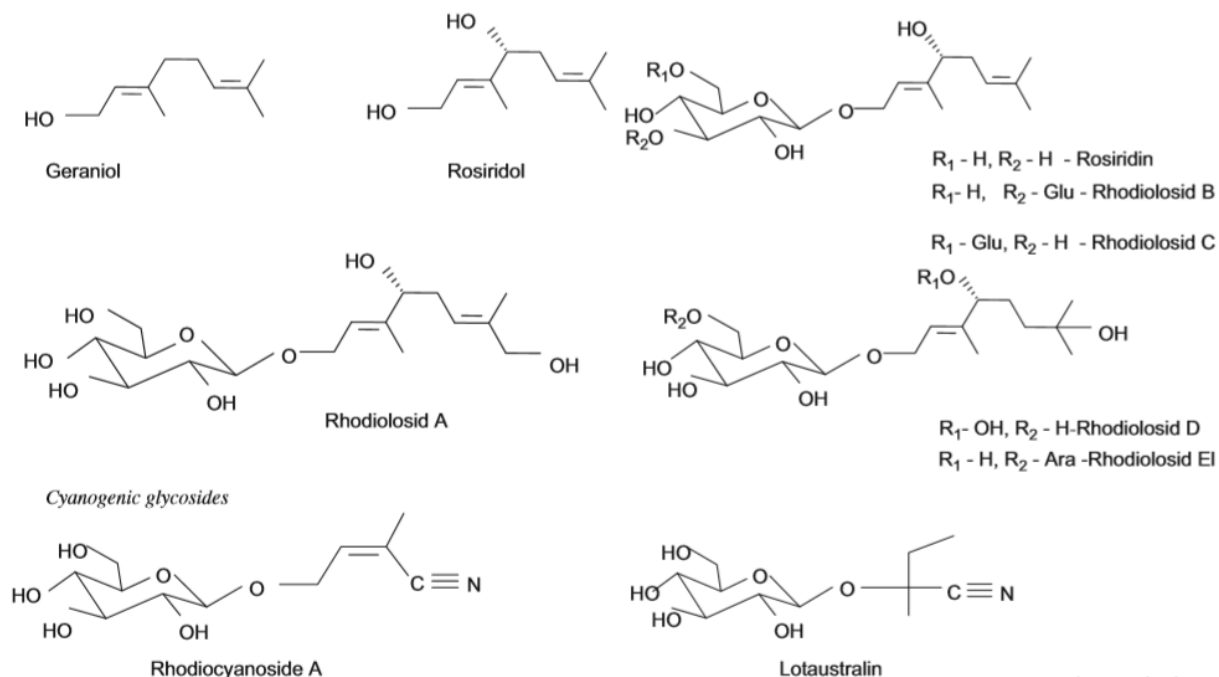
Rhodiola rosea se ha utilizado durante mucho tiempo en Europa del Este y Asia para mejorar física y del rendimiento mental. (Panossiana A, W. G. 2010).

También se utiliza como medicina tradicional para estimular el sistema nervioso, aliviar la depresión y la fatiga, mejorar el rendimiento en el trabajo, la hipoxia de montaña y anoxia. Además, la Rhodiola. Rosea ha demostrado tener efectos de protección cardiovascular, en los últimos años, los extractos de raíz de Rhodiola rosea, han sido utilizados como bebidas, aditivos alimentarios, y en comercial preparados farmacéuticos ofrecidos en todo el mundo. (Panossiana A, W. G. 2010).

El fármaco también puede aplicarse en casos de enfermedades nervio-mentales límite, neurosis, trastornos neuróticos y psicopatías. En la práctica psiquiátrica, los extractos de Rhodiola rosea están indicados para la corrección de los efectos secundarios neurológicos asociados con la terapia psicofarmacológica y para la intensificación y estabilización de las remisiones de los pacientes con esquizofrenia de tipo astático y abatista (Saratikov et al., 1965; Krasik et al. al., 1970a, b; Saratikov, 1973; Komar et al., 1981; Mikhailova, 1983; Brichenko et al., 1986; Saratikov and Krasnow, 1987) citado por (Panossiana A, W. G, 2010).

En Suecia, las tabletas de Rhodiola que contienen extracto de Rhodiola rosea SHR-5 han estado en el mercado desde 1985. Actualmente están registrados como productos medicinales tradicionales a base de hierbas (THMP) indicados como adaptógenos en situaciones de disminución del rendimiento, como fatiga y sensación de debilidad. Los rizomas de Rhodiola contienen aceites esenciales, grasas, ceras, esteroides, glucósidos, ácidos orgánicos (oxálico, cítrico, málico, gálico, succínico), fenólicos que incluyen taninos y proteínas (Zapesochnaya y Kurkin, 1983; Zapesochnaya y Kurkin, 1982; Kurkin et al. , 1985a; Kurkin y Zapesochnaya, 1986a, b; Rohloff, 2002; Tolonen et al., 2003; Saratikov y Krasnov, 2004; Akgul et al., 2004; Ma et al., 2006; Yousef et al., 2006; Ali et al., 2008), citado por (Panossiana et al, 2010).

**Figura 10. Componentes de Rhodiola Rosea**



Nota: recuperado de Panossiana A, W. G. (2010), algunos componentes de la rhodiola rosea.

Los rizomas secos contenían un 0,05% de aceite esencial con las principales clases químicas: hidrocarburos monoterpénicos (25,40%), alcoholes monoterpénicos (23,61%) y alcoholes alifáticos de cadena lineal (37,54%). El n-decanol (30.38%), el geraniol (12.49%) y el 1,4-pmenthadien-7-ol (5.10%) fueron los volátiles más abundantes detectados en el aceite esencial, y se identificaron un total de 86 compuestos (Rohloff, 2002).

El geraniol se identificó como el compuesto de olor a rosa más importante además del formiato de geranilo, acetato de geranilo, alcohol bencílico y alcohol feniletílico. Su metabolito oxigenado, el rosiridol, es un aglicón de la rosiridina (Kurkin et al., 1985a; Kurkin y Zapesochayaya, 1986b), uno de los constituyentes más activos de *Rhodiola* en el fraccionamiento guiado por bioensayos del extracto de *Rhodiola* (van Diermen et al., 2009).

Se encontró que la rosiridina inhibe las monoaminooxidasas A y B in vitro, lo que implica suposibles efectos beneficiosos en la depresión y la demencia senil (van Diermen, 2009). Se aislaron más de 50 compuestos polares de los extractos alcohólicos en agua, son alcoholes monoterpénicos, sus glucósidos y glucósidos cianogénicos. (Panossiana et al, 2010).

### **Actividad farmacológica**

Los resultados de más de unos cientos de estudios farmacológicos de *Rhodiola rosea* se revisan en varios artículos y libros de revisión (Saratikov et al., 1968; Saratikov, 1976; Saratikov and Krasnov, 2004; Panossian and Wagner, 2005; Brown et al., 2002; Kelly, 2001; Panossian, 2003; Panossian y Wikman, 2005, 2009a; Panossian y Wagner, 2005). Los efectos farmacológicos de los extractos de *Rhodiola rosea* descritos en estos estudios muestra Hudson T, (2010) a continuación: (p.4)

#### **Efectos sobre el sistema nervioso central:**

- Estimula la noradrenalina, la dopamina, la serotonina.
- Aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los precursores de la dopamina y serotonina.
- Mejora del aprendizaje y la memoria en modelos animales.
- Mayor atención, pensamiento, análisis, evaluación, cálculo y planificación.
- Puede ayudar a proteger el sistema nervioso del daño oxidativo de los radicales libres.
- Mejora la fatiga, la capacidad de trabajo, el sueño, el apetito, la irritabilidad y los dolores de cabeza.
- Mejora la cantidad y calidad del trabajo.
- Reducción de la fatiga en situaciones estresantes.
- Mejoras en el bienestar general, la condición física, la fatiga mental, el examen final.
- calificaciones y coordinación
- Disminución de la fatiga psíquica y ansiedad situacional.

#### **Efectos sobre la capacidad de trabajo físico.**

- Mayor capacidad de trabajo.

- Acortó los tiempos de recuperación entre episodios de ejercicio de alta intensidad.
- Mejora de la fuerza física, resistencia y coordinación.
- Aumento de metabolitos de energía esencial, trifosfato de adenosina (ATP) y creatina.
- Fosfato en las mitocondrias musculares y cerebrales.
- Aumenta el metabolismo de las grasas.
- Mejora el metabolismo de la energía muscular.

### **Efectos adaptogénicos y neuroendocrinos.**

- Mayor duración del tiempo posible para tolerar el estrés.
- Daños reducidos por estresores - musculares, ambientales, emocionales.
- Mejoras en los mecanismos neurológicos del tratamiento del estrés.
- Mejora la función tiroidea sin causar hipertiroidismo.
- Ciclo menstrual normal restaurado.
- Mejora la función sexual en los machos.

### **Efectos cardioprotectores**

- Prevención del daño cardíaco inducido por el estrés.
- Reducción de la liberación de catecolaminas suprarrenales.
- Prevención de arritmias.
- Aumento de la capacidad de trabajo físico - aumento de la fuerza de la contractilidad del músculo cardíaco
- Incremento de las reservas cardiovasculares.
- Funciones mejoradas de los sistemas simpático y parasimpático.

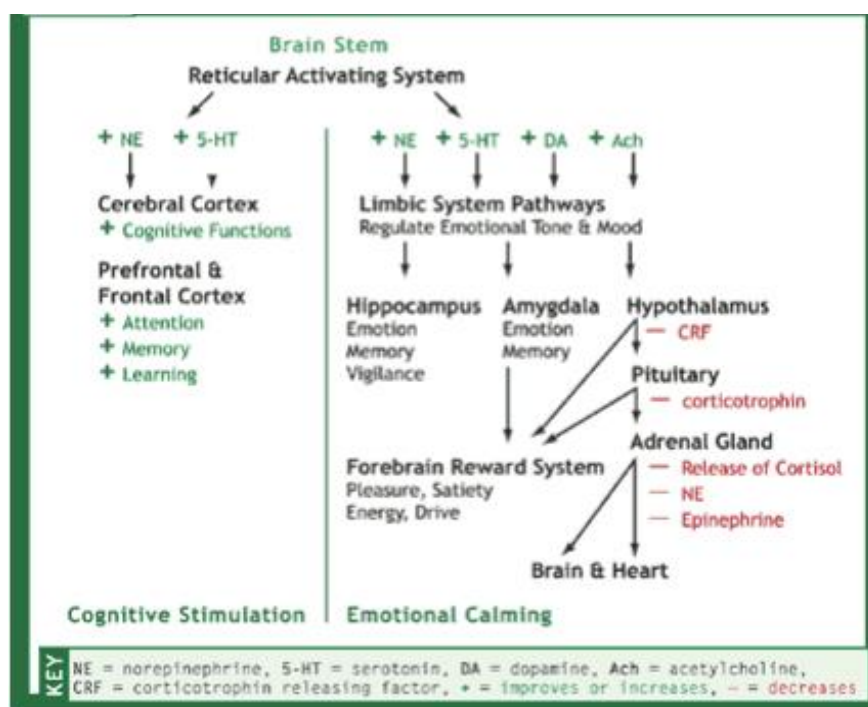
### **Efectos antioxidantes y anticancerígenos.**

- Disminución de la toxicidad por ciclofosfamida, rubomicina y adriamicina.
- Efectos anticancerígenos mejorados de esos mismos medicamentos quimioterapéuticos.
- Inhibido el crecimiento tumoral.
- Disminución de la metástasis.

## Efectos sobre el sistema nervioso central

En general, en pequeñas y medianas dosis, la norepinefrina (NE) estimulada de *R. rosea*, dopamina (DA), serotonina (5-HT) y nicotínico genera efectos colinérgicos en el sistema nervioso central (SNC). También mejoró los efectos de estos neurotransmisores en el cerebro al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para precursores de DA y 5-HT. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.6)

**Figura 11. Posibles acciones de la *Rhodiola rosea***



Nota: Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, (2003.p.7)

Los efectos psicoestimulantes de *R. rosea* se estudiaron en 53 sujetos sanos y 412 pacientes, con neurosis y síndromes asténicos (tanto de origen funcional como orgánico). Síntomas de astenia (fatiga, disminución de la capacidad de trabajo, problemas para conciliar el sueño, falta de apetito, irritabilidad, y dolores de cabeza) respondieron favorablemente a *R. rosea* 50 mg tres veces al día. Duraciones de tratamiento osciló entre 10 días y 4 meses. Los estados asténicos incluyeron tanto psiquiátricos como físicos. Causas, por ejemplo, después de la influenza u otra enfermedad. En un estudio abierto de 128 pacientes.

De 17 a 55 años, R. rosea alivió la fatiga, la irritabilidad, la distracción, el dolor de cabeza y la debilidad. y otros síntomas vegetativos en el 64 por ciento de los casos. La mejora fue evaluada por Pruebas psicológicas y productividad laboral. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.7)

En 1869, Beard acuñó el término "neurastenia" para incluir varias formas de astenia nerviosa. la controversia sobre este término se ha centrado en la superposición de la sintomatología y la comorbilidad con otras afecciones (por ejemplo, depresión, neurosis, trastornos somatomorfos y fatiga crónica síndrome). Aunque este diagnóstico ha caído en desgracia en los Estados Unidos y ya no aparece en el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría. (DSM-IV), todavía se usa ampliamente en todo el mundo. La neurastenia se define por la Organización Mundial de la Salud en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) como: (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.8)

Ya sea sentimientos de agotamiento persistentes y angustiantes después de un esfuerzo mental menor, o sentimientos persistentes y angustiantes de fatiga después de un esfuerzo físico menor; acompañado por uno o más de los siguientes síntomas: dolores musculares o dolores; mareo; dolores de cabeza tensionales; alteración del sueño; incapacidad para relajarse; e irritabilidad; incapacidad para recuperarse a través del descanso, la relajación o el disfrute; no se produce en presencia de trastornos mentales orgánicos, trastornos afectivos o pánico, o trastorno de ansiedad generalizada.

En un estudio doble ciego controlado por placebo de 60 estudiantes extranjeros en una escuela secundaria rusa, la administración de un extracto de R. rosea (660 mg / día de una preparación llamada Rodaxon) dio como resultado un aumento en la capacidad de trabajo físico (velergométrico), coordinación, sensibilidad cinestésica, y bienestar general junto con una disminución de la fatiga psíquica y la ansiedad situacional. Desafortunadamente, este estudio no proporciona información sobre la cantidad de R. rosea en el Rodaxon preparación. R. rosea fue beneficiosa en lesiones postraumáticas y vasculares del cerebro. Fue especialmente eficaz en combinación con piracetam para pacientes con disfunción cognitiva marcada. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.9)

Sin embargo, no redujo los síntomas maníacos y pudo empeorar los estados paranoicos. En un estudio de pacientes más claramente deprimidos, R. rosea en combinación con antidepresivos tricíclicos (ATC) produjo una mejora significativa en la mayoría de los casos y disminuyó los efectos secundarios de los TCAs. En última instancia, algunos de estos pacientes pudieron responder solo a R. rosea. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.9)

Se reportó que la R. rosea era beneficiosa, esta puede afectar el tono emocional al influir en los niveles de monoamina del neurotransmisor (NE, DA, 5-HT) en las vías nerviosas involucradas en la regulación del estado de ánimo, la ansiedad y la emoción en el amígdala, hipocampo, hipotálamo y mesencéfalo. La estimulación del nicotínico. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.9)

La actividad colinérgica en los circuitos emocionales del sistema límbico (en el lóbulo temporal) puede también contribuir a estos efectos. Alteraciones en los niveles de monoaminas subyacen a este complejo espectro de actividad psicotrópica: estimulante, tranquilizante, antiestrés y antidepresivo. Los autores han encontrado que R. rosea puede ayudar a los pacientes con síndromes depresivos, mentales y fatiga física (secundaria a condiciones psiquiátricas y médicas), pérdida de memoria y disfunción cognitiva por una variedad de causas, disfunción sexual y problemas relacionados con la menopausia trastornos El Dr. Brown y el Dr. Gerbarg han tratado con éxito a más de 150 personas con extracto de R. rosea y han supervisado el tratamiento de más de 100 casos adicionales (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.9)

### **Mecanismo de acción**

El mecanismo fisiológico por el cual R. rosea ejerce su efecto sigue siendo esquivo. Los investigadores rusos inicialmente clasificaron a R. rosea como un adaptógeno, es decir, una sustancia química que ejerce efectos inespecíficos en el cuerpo para permitir la normalización de las respuestas fisiológicas a una variedad de factores de estrés. Además de R. rosea, ginseng y ginseng siberiano son otros adaptógenos conocidos de fuentes vegetales. Bystritsky, et al. (2008).

Las propiedades de *Rhodiola rosea* para influir en el sistema cardiopulmonar, el sistema nervioso central y la mejora de la capacidad de adaptación a los factores de estrés se ha atribuido principalmente a su influencia en los niveles y actividad de la serotonina, la dopamina y la norepinefrina en diferentes estructuras del cerebro. Puede ser que la planta inhibe la descomposición de estos productos químicos y facilita el transporte de neurotransmisores dentro del cerebro. (Hudson T,2010.p.2)

Además de estos efectos en el sistema nervioso central, se ha informado que *Rhodiola* aumenta los químicos que proveen energía al músculo del corazón y para prevenir el agotamiento de la suprarrenal. Catecolaminas inducidas por estrés agudo. Además, se ha observado a *Rhodiola* para prevenir el aumento de cortisol inducido por el estrés, 4 que puede explicar su efecto antiestrés, pero también puede ser asociado con una mayor atención, el efecto antifatiga y el efecto antidepresivo (Hudson T,2010.p.2)

### **Estudios farmacológicos y clínicos.**

#### **Toxicidad**

*R. rosea* tiene un nivel de toxicidad muy bajo, en estudios de toxicidad en ratas, el LD50 (dosis letal a la cual 50 por ciento de los animales mueren) se calculó en 28.6 ml / kg, aproximadamente 3,360 mg / kg.<sup>25</sup> La dosis equivalente en un hombre de 70 kg sería aproximadamente 235 g o 235,000 mg. desde lo usual las dosis clínicas son de 200 a 600mg/día, hay un gran margen de seguridad. En general, *R. rosea* tiene muy pocos efectos secundarios se ha reportado que la a mayoría de los usuarios encuentran que mejora su estado de ánimo, nivel de energía, y claridad mental. Se recomienda que la *R. rosea* debe tomarse temprano en el día porque puede interfiere con el sueño o causa sueños vívidos (no pesadillas) durante las primeras semanas. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.16)

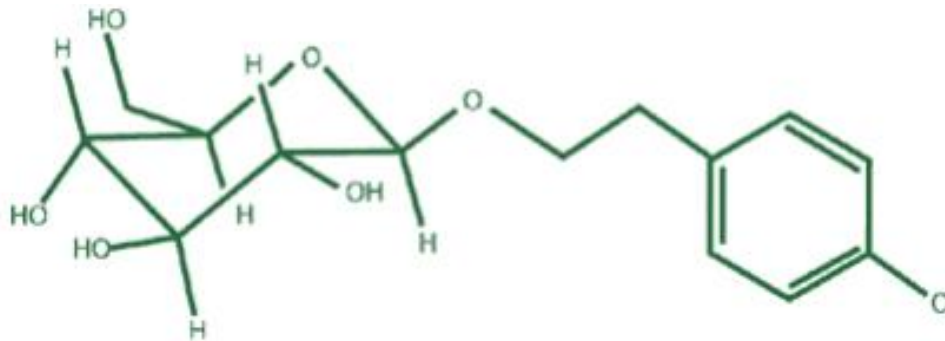
#### **Contraindicaciones**

Es contraindicado en estados excitados. Debido a que Brown R,et al,(2003) habla que la *R. rosea* tiene un efecto antidepresivo activador, no debe usarse en individuos con trastorno bipolar que son vulnerables a volverse maníacos. Cuando se administra antidepresivos o

estimulantes. Hasta que esto haya sido más estudiado, los autores aconsejan precaución en pacientes con trastornos del espectro bipolar. La hierba no parece interactuar con otros medicamentos, aunque puede tener efectos aditivos con otros estimulantes.

Se absorbe mejor cuando se toma con el estómago vacío 30 minutos antes del desayuno y el almuerzo. Como con cualquier preparación herbal, los pacientes deben informar a su médico de atención primaria cuando tomando R. rosea. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.16)

Figura. 12. Estructura química del Salidroside



Fuente: Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, (2003.p.9)

### Efectos Secundarios

Los efectos secundarios son relativamente poco frecuentes, pero podrían incluir alergia, irritabilidad, insomnio, fatiga y sensaciones desagradables, especialmente en dosis altas. Con el uso de R. rosea expandiéndose y la cultura popular reconociendo cada vez más su eficacia y tolerabilidad, investigación científica de la eficacia de R se justifica la rosea para el tratamiento de trastornos crónicos de ansiedad. (Bystritsky, et al. 2008).

## **Rhodiola en el futuro**

Se necesita más investigación científica para confirmar los beneficios preventivos y curativos de *R. rosea*. Se requieren estudios controlados para explorar su uso en el aumento de antidepresivos, trastornos de memoria y cognición, trastorno por déficit de atención, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.16)

Enfermedades, protección contra arritmias, rendimiento deportivo, aviación y medicina espacial. (mejora el rendimiento físico y mental al tiempo que reduce las reacciones de estrés), endocrino trastornos (infertilidad, trastorno premenstrual, menopausia), disfunción sexual, trastornos del Sistema de respuesta al estrés (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y estrés postraumático trastorno), y el aumento de la quimioterapia / radiación con la mejora de la toxicidad. En el curso de la evolución, *R. rosea* se ha adaptado a las duras condiciones de gran altitud. (frío extremo, poco oxígeno, poca lluvia e irradiación intensa del sol) produciendo un grupo de compuestos protectores potentes que tienen diversos efectos beneficiosos en animales y los humanos. Uno está impresionado por la versatilidad de *R. rosea*, desde su descripción en la medicina griega. Hace 2000 años su uso por cosmonautas del siglo XX. (Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z, 2003.p.16)

## **Vitango**

Se recuperó la ficha técnica del medicamento vitango AEMPS, (Abril 2018), donde muestra las principales características del mismo en los siguientes puntos:

El Vitango® tiene presentación en comprimidos recubiertos con película.

## **Composición cualitativa y cuantitativa**

Un comprimido recubierto con película contiene: 200 mg de extracto seco de raíz y rizoma de *Rhodiola rosea* (1.5-5:1). El agente de extracción es etanol 60% (m/m).

**Forma farmacéutica**

Comprimidos recubiertos con película los comprimidos son redondos de color rojo. Su forma de administración es por vía oral.

**Indicaciones terapéuticas**

Medicamento tradicional a base de plantas usado para el alivio temporal de los síntomas asociados al estrés, tales como fatiga y sensación de debilidad. Basado exclusivamente en su uso tradicional.

**Posología y forma de administración**

**Adultos mayores de 18 años:** 2 comprimidos diarios, uno antes del desayuno y otro antes de la comida.

**Población pediátrica:** No está recomendado el uso de Vitango® en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no hay datos disponibles para este grupo de edad

**Método de administración:** Este medicamento debe tomarse con un vaso de agua.

**Duración de uso:** Si los síntomas persisten después de dos semanas de tratamiento se debe consultar al médico. Tras 2 meses de tratamiento el paciente consultará con el médico sobre la conveniencia de continuar con el mismo.

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la sustancia activa (extracto de Rhodiola rosea) o a alguno de los excipientes.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No está recomendado el uso de Vitango® en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se dispone de información clínica en este grupo de edad. Si los síntomas empeoran durante el tratamiento se deberá consultar al médico.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se conocen interacciones hasta la fecha.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

La seguridad en embarazo y lactancia no se ha establecido. En ausencia de información suficiente, el uso durante embarazo y lactancia no está recomendado.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre cómo afecta este medicamento a la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

**Reacciones adversas**

Solo se ha informado de un caso de hipersensibilidad y uno de hipoglucemia. La relación causal con la ingesta del extracto de Rhodiola rosea no ha sido probada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

**Sobredosis**

No ha sido descrito ningún caso de sobredosificación

**Propiedades farmacológicas****Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Tónicos. Código ATC: A13A Esta información no se requiere según Artículo 16c(1)(a)(iii) de la Directiva 2001/83/EC (enmendada).

El extracto de Rhodiola rosea es un adaptógeno que aumenta la resistencia no específica frente a diferentes tipos de situaciones de estrés. Se considera que el extracto de Rhodiola rosea ejerce su efecto adaptógeno por normalización de la recuperación de la monoamina, cortisol y  $\beta$ -endorfina y por modulación del sistema primario de respuesta al estrés del organismo, el sistema HPA (hipotálamo-pituitaria-adrenal).

**Propiedades farmacocinéticas**

Esta información no se requiere según Artículo 16c(1)(a)(iii) de la Directiva 2001/83/EC (enmendada).

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no-clínicos realizados con el extracto de Rhodiola rosea WS® 1375, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad, no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

No se han realizado estudios para determinar el potencial carcinogénico o de toxicidad para la reproducción.

### **Datos farmacéuticos**

#### **Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio precipitado, estearato de magnesio, hipromelosa, ácido esteárico, óxido de hierro (III) rojo, dióxido de titanio, emulsión anti-espumante (simeticona, metilcelulosa, ácido sórbico).

#### **Incompatibilidades**

No se han descrito.

#### **Periodo de validez**

El periodo de validez de Vitango® es de 4 años.

#### **Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de PVC/PVDC-aluminio. Vitango® está disponible en envases de 15, 20, 30, 40, 60 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **Precauciones especiales de eliminación**

Sin necesidades especiales. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el presente capítulo se presentará la metodología correspondiente necesaria para la elaboración del trabajo de investigación, el cual incluirá el método que se desarrollará, las fuentes de información, los criterios de inclusión y exclusión, así como las categorías de análisis conformadas por los artículos de interés para su elaboración.

#### Método

Para el presente estudio se seleccionaron un total de 15 artículos, todos en español e inglés, no se consideraron artículos en otros idiomas. Los temas por tratar en los artículos son sobre el uso de alprazolam, beneficios de la rhodiola rosea todos estos tratamientos relacionados con el trastorno de ansiedad, se excluyeron todos los demás que no abarque el tema de la investigación. Todos los artículos seleccionados son de América, Europa y Asia. Se utilizaron artículos con diez años de antigüedad y se excluyeron los de años anteriores.

#### Fuentes de Información

En este apartado se tomaron en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica

**Tabla 24. Fuentes de información**

Artículo	Resumen
Stein, D. J. (2015) Sudáfrica en la ciudad del Cabo, Johannesburgo Etifoxina versus alprazolam para el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad: un ensayo controlado aleatorio, que realizo	Ensayo comparativo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en dos grupos paralelos de pacientes ambulatorios. Un grupo fue tratado etifoxina y el otro con alprazolam durante 28 días. Proporciona apoyo para la eficacia y seguridad de etifoxina en el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad, en particular cuando también se evalúan los datos de interrupción del tratamiento. La farmacoterapia fue igual de eficaz en pacientes con síntomas de ansiedad más graves al inicio del estudio.

<p>Rickels, Pollack, Feltner, Lydiard, Zimbhoff, Bielski y Pande (2010)</p> <p>EE UU,</p> <p>Pregabalina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada: Un ensayo de 4 semanas, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de pregabalina y alprazolam</p>	<p>Evalúa la eficacia ansiolítica de pregabalina en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Mediante un diseño doble ciego, controlado con placebo, mediante un ensayo de comparación activa. La pregabalina y el alprazolam produjeron una reducción significativamente mayor en la media <math>\pm</math> SE HAM-A en la puntuación final en el punto final de última observación en comparación con el placebo. La pregabalina fue significativamente más eficaz que el placebo para el tratamiento de los síntomas psíquicos y somáticos del trastorno de ansiedad generalizada y fue bien tolerada por la mayoría de los pacientes del estudio.</p>
<p>Bystritsky et al, (2008).</p> <p>Un estudio piloto de <i>Rhodiola rosea</i> (Rhodax®) para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).</p>	<p>El objetivo de este estudio fue evaluar si <i>R. rosea</i> es eficaz para reducir los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).</p> <p>Las evaluaciones incluyeron la Escala de Ansiedad de Hamilton (HARS), la Escala de Depresión y Ansiedad de Cuatro Dimensiones y la Escala de Impresiones Clínicas Globales de Gravedad / Mejora. Estos hallazgos preliminares justifican una exploración adicional del tratamiento con <i>R. rosea</i> en muestras clínicas</p>
<p>Cropley., Banks, y Boyle, J. (2015).</p> <p>Los efectos del extracto de <i>Rhodiola rosea</i> L. sobre la ansiedad, el estrés, la cognición y otros síntomas del estado de ánimo.</p>	<p>Este ensayo evaluó el impacto de un extracto de <i>Rhodiola rosea</i> L. en la ansiedad, el estrés, la cognición y otros síntomas del estado de ánimo auto reportados. Ochenta participantes levemente ansiosos fueron aleatorizados en dos grupos diferentes de <i>Rhodiola rosea</i> L</p>
<p>Vega R y Mendiola E. (2010).</p> <p>Eficacia y seguridad de paroxetina-alprazolam en</p>	<p>En un estudio clínico abierto, prospectivo, longitudinal, se evaluó la eficacia y seguridad de paroxetina-alprazolam en casos de trastorno de ansiedad</p>

<p>casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión</p>	<p>generalizada y depresión, realizado por Vega R y Mendiola E. (2010). Se evaluó en cuatro etapas en un lapso de 12 semanas posteriores. Los pacientes recibieron el tratamiento de paroxetina y alprazolam en combinación de dosis fija una vez al día.</p> <p>El ensayo tuvo como resultado favorable donde indico que la combinación es una buena opción para el manejo de los síntomas de ansiosos.</p>
<p>Panosian, et al (2009). Estudio farmacocinético y farmacodinámico de la interacción del extracto de <i>Rhodiola rosea</i> SHR-5 con Warfarina y teofilina en ratas</p>	<p>El objetivo de este estudio fue determinar si la <i>Rhodiola rosea</i>. El extracto de SHR-5 interactúa con la warfarina y la teofilina cuando se administra de forma concomitante. Por lo tanto, el tratamiento concomitante de ratas con teofilina y SHR-5 no dio lugar a efectos significativos sobre la farmacocinética de la teofilina, además de la administración simultánea de SHR-5 y warfarina no alteró significativamente la farmacocinética o la actividad anticoagulante de la Warfarina, el SHR-5 podría ser valioso en el tratamiento de estos pacientes.</p>
<p>Spanakis, M., Vizirianakis, IS, Batzias, G., y Niopas, I. (2013). Interacción farmacocinética entre losartán y <i>Rhodiola rosea</i> en conejos.</p>	<p>El estudio investiga la posible interacción del medicamento a base de hierbas de <i>Rhodiola rosea</i> en la farmacocinética de losartán y su metabolito activo EXP3174 después de la administración oral simultánea a conejos. Los resultados de este estudio sugieren que <i>R. rosea</i> altera significativamente las propiedades farmacocinéticas de losartán después de la administración oral simultánea a conejos.</p>
<p>Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. (2008).</p>	<p>La Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria, tiene el objetivo de proporcionar a los profesionales recomendaciones prácticas basadas en la</p>

Madrid	evidencia científica, para abordar la detección y el tratamiento efectivo de estos trastornos, ofreciendo las alternativas terapéuticas idóneas en cada proceso.
Garrido Picazo (2008). Guía clínica para el manejo de la ansiedad. Madrid. España	Esta guía clínica es utilizada para el manejo de la ansiedad, para tratar estos trastornos se cuenta con una serie de recursos, aumentarán su efectividad y lograrán una mayor implicación del paciente en su proceso y por tanto en su tratamiento, con ello disminuir los efectos secundarios adversos y colaborar para que el paciente adopte una actitud más activa y responsable frente a su enfermedad.
Heinze M y Camacho S (2010) Guía clínica para el manejo de la ansiedad México	Guía clínica para el manejo de la ansiedad, tiene como objetivo, proporcionar al personal de salud información de primer nivel de atención los conocimientos necesarios para poder diagnosticar un trastorno de ansiedad, así como la elección de un tratamiento adecuado dependiendo la severidad, además de criterios básicos de referencia a segundo y tercer nivel.
Diagnóstico y tratamiento del trastorno de ansiedad Generalizada en el Adulto Mayor. (2011). México.	La finalidad de este catalogo es establecer una referencia nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas, en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia, pone a disposición del personal del primer nivel de atención, para el mejorar el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en el adulto mayor.
Nueva guía sobre trastorno de ansiedad generalizada (TAG) (2015).	El SAS ha editado una Guía de práctica clínica sobre el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) para mejorar la detección, tratamiento, seguimiento y derivación, en atención primaria y salud mental. La nueva Guía de Práctica Clínica del TAG tiene como objetivo mejorar la detección para establecer el tratamiento dentro del nivel

	adecuado, así como el seguimiento y la derivación, si fuese necesario.
García H, Hurtado L, Noguerras M, Bordallo A, Morales A. (2015) Guía de práctica Clínica para el tratamiento del trastorno de Ansiedad Generalizada basada en el modelo de atención por pasos en atención primaria y en salud mental	Esta Guía está basada en el modelo de la atención por pasos, que es una forma de organización de las rutas de atención sanitaria diseñada con el fin de ofrecer a los usuarios las intervenciones menos complejas y más eficientes para lograr el objetivo terapéutico deseado, pasando posteriormente a las más intrusivas y de mayor complejidad solo en el caso de que no se consiguiera dicho objetivo, contando siempre con la decisión informada por parte del usuario y adaptando los recursos y niveles de atención a la complejidad de cada paso del modelo. Esta guía incluye estudios cualitativos.

### Categorías de Análisis

En el presente apartado se expondrán las categorías de análisis:

#### **Categoría 1. Eficacia del alprazolam como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad.**

La eficiencia terapéutica, que deriva de la elección y el uso apropiado de medicamentos de inocuidad y efectividad probadas, es la clave para lograr los objetivos de la política farmacéutica. El alprazolam es un medicamento que está indicado para el control de los desórdenes de ansiedad o para el alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad. (Ingelmo, Picardi, Puppo, 2003.p.3)

#### **Categoría 2. Eficacia de la rhodiola rosea como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad.**

Los efectos farmacológicos de los extractos de Rhodiola rosea descritos en estudios se pueden mencionar: efectos adaptógenos y protectores contra el estrés (neuro-cardio y

hepatoprotectores), efectos cardioprotectores, efecto antioxidante, efecto estimulante sobre el sistema nervioso central, incluidos los efectos sobre funciones cognitivas como la atención, la memoria y el aprendizaje, efecto antifatiga, efectos antidepresivos y ansiolíticos, actividad endocrina normalizadora, efecto de aumento de la vida útil (Panossiana A, 2010.p482)

### **Categoría 3: Reacciones adversas asociadas al uso del alprazolam y la Rhodiola rosea en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.**

La reacción adversa a medicamentos, cuyo acrónimo es RAM, es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas». Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RAM es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.

### **Categoría 4: Reacciones adversas asociadas al uso de la Rhodiola rosea en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. AEMPS, (Abril 2018).

### **Categoría 4: Interacciones medicamentosas del alprazolam y la rhodiola rosea en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada**

Una interacción farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o por la acción de otro. En todas las interacciones hay por lo menos un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la de otro, el fármaco precipitante y en algunas ocasiones ambos fármacos pueden ser precipitantes y objetos a la vez. (Aldaz, 2014)

**Categoría 5: Interacciones medicamentosas de la rhodiola rosea en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.**

Los extractos de plantas que se utilizan en conjunto con otras drogas, aumentan el riesgo de interacción adversas, particularmente de origen farmacocinético. Es importante tener en cuenta que las preparaciones de plantas pueden contener sustancias activas parcialmente separadas, siendo esencialmente fármacos separados, lo que aumenta significativamente el riesgo de complicaciones. (Woroń J y Siwek M. 2018.p.984)

**Categoría 6: Perfil farmacoterapéutico de la rhodiola y el alprazolam para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada**

El Seguimiento Farmacoterapéutico es la parte de la práctica profesional farmacéutica que pretende evaluar y monitorizar la farmacoterapia, en función de las necesidades particulares del paciente, con el objetivo de mejorar o alcanzar resultados en su salud. (Silva Castro, i Valls, L, y Faus, M. 2010.p.107).

## CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente capítulo se desarrollará a continuación las categorías de análisis definidas en el capítulo anterior.

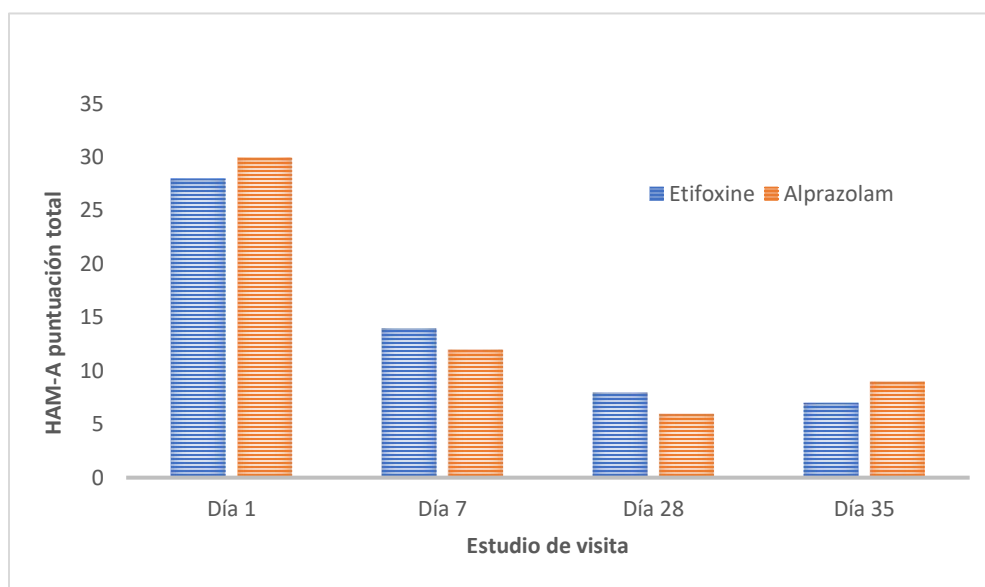
### **Categoría 1. Eficacia del alprazolam como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad.**

En un estudio llamado, Etifoxina versus alprazolam para el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad: un ensayo controlado aleatorio, que realizó, Stein, D. J. (2015) que se realizó en Sudáfrica en la ciudad del Cabo, Johannesburgo, se analizó la eficacia del alprazolam versus el etifoxina, como un ensayo comparativo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en dos grupos paralelos de pacientes ambulatorios se tomaron en cuenta pacientes femeninos y masculinos entre los 18 y 65 años de edad los cuales tenían de cumplir los criterios de ADWA, según lo define DSM-IV, además, el puntaje inicial en la Escala de Clasificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) fue  $\geq 20$ , con un puntaje inicial en al menos una de las tres subescalas (trabajo, familia y vida social).

Los participantes no tenían trastornos psiquiátricos o sustancias de uso concomitantes, además no tenían pensamientos suicidas, antecedentes de epilepsia actuales o pasados, ni ningún trastorno médico fisiológicamente responsable de la ansiedad, y por otra parte no estaban embarazadas ni amamantando. No se permitió el tratamiento con benzodiazepinas actual o pasado u otros agentes psicotrópicos. El tratamiento actual con fármacos que probablemente interfieran con el metabolismo de los tratamientos del estudio también fue un criterio de exclusión

El estudio comprendió de 190 pacientes. La mejoría de los síntomas de ansiedad en el día 28 se demostró en ambos grupos, como se refleja en una disminución media en la puntuación total de HAM-A de  $72.5\% \pm 23.8\%$  y  $79.7\% \pm 17.0\%$  en los grupos de etifoxina y alprazolam, respectivamente La diferencia de medias ajustada en la puntuación HAM-A fue a favor del alprazolam, no se mostró la no inferioridad de etifoxina en comparación con el alprazolam.

### **Figura 13. Progresión de la puntuación total de HAM-A durante el estudio**



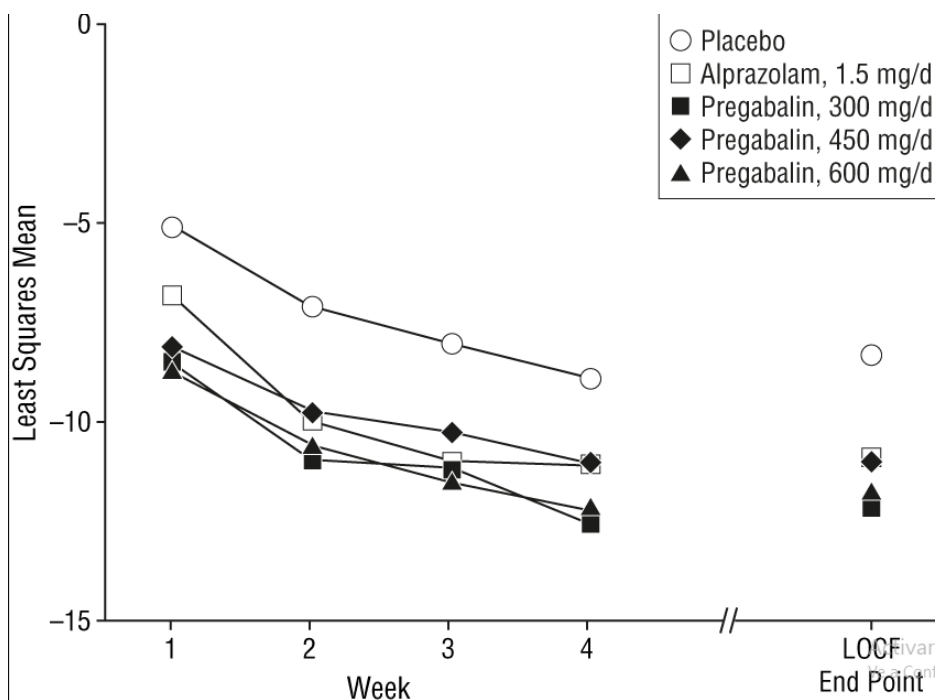
Fuente: propia

En un segundo estudio, que se realizó en EE UU, el cual lleva como nombre Pregabalina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada: Un ensayo de 4 semanas, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de pregabalina y alprazolam que fue elaborado por los autores Rickels et al (2010), Este estudio fue una comparación doble ciego controlado por placebo de la eficacia y la tolerabilidad de 3 dosis fijas de pregabalina (300, 450 y 600 mg / d) frente a alprazolam (1,5 mg / d) en el tratamiento de GAD, los pacientes que cumplieron con los criterios de inscripción en el estudio completaron un período de selección sin medicamentos durante 1 semana, durante el cual no se administró placebo y se eliminaron los medicamentos prohibidos, se asignaron al azar, en bloques de 10 a 4 semanas de tratamiento de estudio doble ciego.

Al finalizar el período de tratamiento doble ciego de 4 semanas, la medicación se suspendió durante un período de disminución gradual de 1 semana, seguido de un período de 1 semana sin medicación, durante el cual se examinó a los pacientes para detectar la aparición de síntomas de interrupción. Los pacientes ambulatorios masculinos o femeninos que tenían 18 años o más, cumplieron con los criterios del DSM-IV para GAD y lograron una calificación de 20 y más en la Escala de (HAM) A)

Como resultados de eficacia se observaron los siguientes de la gráfica a continuación.

**Figura. 14. Análisis de medidas repetidas del cambio en la puntuación total de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)**



Nota: Rickels et al (2010)

Para el punto final primario, el cambio en la puntuación HAM-A, el análisis del punto final LOCF mostró que las 3 dosis de pregabalina y alprazolam tuvieron una eficacia significativamente mayor que la del placebo. Los 3 grupos de tratamiento con pregabalina y el grupo de alprazolam también demostraron una eficacia significativa en comparación con el grupo de placebo basado en un análisis de punto final de LOCF de todas las medidas de resultado secundarias, incluyendo el CGI-I, el HAM-A psíquico y somático factores, HAM-A elementos 1 (ansiedad / preocupación) y 2 (tensión).

La única excepción fue que pregabalina, 450 mg y alprazolam no alcanzaron significación en el factor de ansiedad somática HAM-A. El análisis de modelos mixtos de la puntuación de cambio de HAM-A demostró resultados consistentes con el análisis primario

Significativamente más pacientes tratados con las dosis de 300 y 600 mg de pregabalina respondieron al tratamiento en comparación con los pacientes tratados con placebo en el punto final del ensayo, con base en los criterios de respuesta a HAM-A. Los pacientes tratados con alprazolam también mostraron tasas de respuesta de punto final significativamente más altas que los pacientes tratados con placebo. Los pacientes que tomaron 450 mg de pregabalina variaron de los que tomaron placebo, en un nivel de tendencia estadística ( $p < 0,10$ ) en ambas medidas de resultado.

Los 3 grupos de tratamiento asignados de pregabalina y el grupo de alprazolam demostraron una eficacia significativamente mayor que el grupo de placebo en la primera semana en la puntuación total de HAM-A, el factor psíquico, los ítems 1 de HAM-A (ansiedad / preocupación) y 2 (tensión), Así mismo en la puntuación total de HAM-A, las dosis de 300 y 600 mg de pregabalina demostraron una mejoría significativamente mayor ( $P < .05$  para ambas dosis) en la semana 1 en comparación con el alprazolam.

En el artículo Davidson, J. R. (2009), llamado Enfoques de farmacoterapia de primera línea para el trastorno de ansiedad generalizada, habla en su contexto sobre un estudio donde menciona que la eficacia de la buspirona y el alprazolam que se comparó con el placebo en un ensayo aleatorio doble ciego de 6 semanas con 94 pacientes ambulatorios. Según lo medido por las disminuciones en la puntuación total media de HAM-A, ambos fármacos fueron significativamente más eficaces ( $p < 0,05$ ) que el placebo. La mejoría clínica fue evidente en la primera semana en pacientes que tomaron alprazolam, y el progreso con buspirona fue más gradual.

### **Discusión**

En los estudios antes mencionados se estudió la eficacia del alprazolam como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, comparada frente a otros fármacos como la etifoxina, pregabalina y la buspirona que son utilizados para el tratamiento de los pacientes que sufren esta patología.

La etifoxina es un compuesto derivado de la familia de las benzoxacinas. Pero cabe destacar q no es una benzodicepina, además posee eficacia menciona Palacio A, lo cual otorga ventaja en el tratamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad. Tampoco tiene importantes efectos sobre la actividad motora ni producen inducción del sueño. No induce dependencia ni síndrome de privación tras la discontinuar el tratamiento.

La pregabalina inhibe la liberación de neurotransmisores excitadores en exceso, presumiblemente al unirse a la proteína de la subunidad  $\alpha 2$  de canales de calcio dependientes de voltaje ampliamente distribuidos en el cerebro y la médula espinal. Rickels et al (2010),

La buspirona (azaspirodecanediona) es un ansiolítico no benzodiazepínico sin relación estructural con otros psicotrópicos. La buspirona alivia la ansiedad sin ocasionar sedación intensa ni efectos eufóricos. A diferencia de las benzodiazepinas, no tiene propiedades hipnóticas, anticonvulsivas o relajantes musculares. (Rodríguez, 2013)

Estos fármacos relacionados con el alprazolam dieron una eficacia similar o igual a dosis normales a excepción de la pregabalina a dosis superiores. El alprazolam fue más eficaz que el placebo en las revisiones anteriores. En relación con la etifoxina si se mostró ligeramente más eficaz que ella, pero levemente, por lo que se puede decir que ambas dan un buen resultado en el tratamiento del trastorno de ansiedad con ambas. Sin embargo, en el reporte del estudio con la pregabalina a diferentes dosis se mostró que era más eficaz a dosis de 300 y 600 mg los cuales demostraron una mejoría relevante desde la primera semana en comparación con el alprazolam.

Los benzodicepinas son utilizados en el tratamiento del trastorno de ansiedad como primera línea en estos pacientes, esto no quiere decir que es la mejor opción, en Costa Rica se prescribe con regularidad por el cuerpo médico en todo momento en una emergencia u otro evento. El alprazolam muestra como resultado una eficacia similar a los otros fármacos en los que se realizaron las comparaciones, sin embargo, existen mejores.

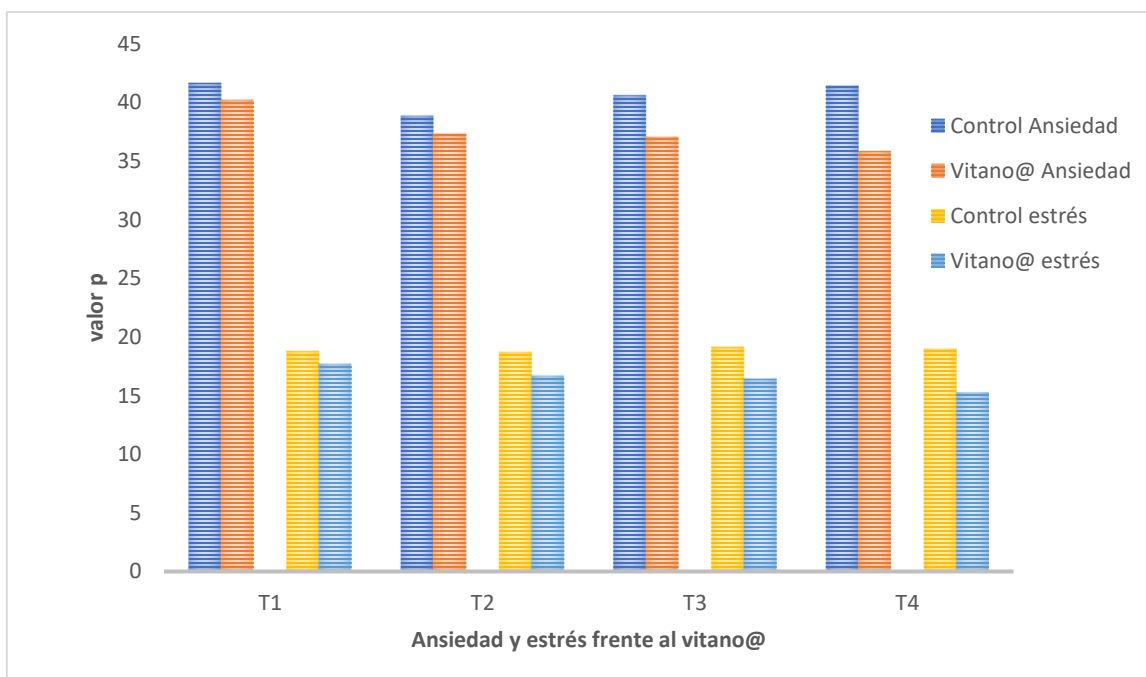
**Categoría 2. Eficacia de la rhodiola rosea como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad.**

En una investigación realizada por Bystritsky et al. (2007) evaluó el efecto de *Rhodiola rosea* contra el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). El estudio consistió en diez sujetos, nueve mujeres y un hombre, los cuales se sometieron a una fase de tratamiento abierto de 10 semanas con *Rhodiola rosea*. La condición de los sujetos se midió antes y después del tratamiento mediante cuatro pruebas diferentes (ansiedad, depresión, etc.). Los autores encontraron mejoras estadísticamente significativas para tres de estos. Sin embargo, este estudio tiene varios defectos importantes. Por ejemplo, no hay control de placebo y el tamaño de la muestra es muy pequeño. Los autores mencionan estos problemas en discusión, pero aun así llegan a la conclusión de que *Rhodiola rosea* parece reducir los síntomas de ansiedad en individuos que padecen GAD.

En otro ensayo, Cropley, Banks, y Boyle. (2015), evaluó los efectos del extracto de *Rhodiola rosea* L. sobre la ansiedad, el estrés, la cognición y otros síntomas del estado de ánimo, el mismo consistió en ochenta participantes ansiosos fueron asignados al azar en dos grupos diferentes de cada uno *Rhodiola rosea* L o una condición de control. Las medidas de autoinforme y las pruebas cognitivas se completaron en cuatro pruebas o sesiones durante un periodo de 14 días. En relación con los controles, el grupo experimental demostró una significativa reducción de la ansiedad, estrés, enojo, confusión y depresión a los 14 días y una significativa mejora en el estado de ánimo total.

En los resultados del estudio se encontraron diferencias relevantes en el rendimiento cognitivo entre los grupos, observado que la *Rhodiola rosea* L (Vitano®) presentó un perfil de tolerabilidad de seguridad favorable. Aunque esto fue un ensayo no controlado con placebo, es poco probable que los hallazgos fueran el resultado de los efectos del placebo a medida que aparecían los cambios graduales y fueron específicos a ciertas medidas psicológicas. Sin embargo, no podemos determinar una causa relación; Se recomiendan investigaciones adicionales para apoyar los efectos del extracto de *Rhodiola rosea* L. sobre el estrés, síntomas relacionados.

**Figura 15. Resultados de medias (SD) y valor p para la ansiedad y estrés por los grupos de control y vitano@**



## Discusión

La eficacia de la rhodiola rosea como terapia alternativa en pacientes con trastorno de ansiedad, basándose en los estudios antes mencionados ambos lanzan resultados favorables para el tratamiento de la ansiedad y el estrés, se reportaron mejoras estadísticas en el estudio que realizó Bystritsky et al. (2007), a pesar que se realizó con muy pocos pacientes en el tratamiento de trastorno de ansiedad, además Cropley, Banks, y Boyle. (2015), muestra disminución de estrés y ansiedad con el consumo del extracto de la rhodiola, por lo que se puede decir que es eficaz para el trastorno de ansiedad ya que disminuye los niveles de ansiedad.

La literatura muestra que la rhodiola rosea tiene propiedades farmacológicas que se ha estudiado por varios autores como Panossiana A, W. G. (2010), el cual habla que el fármaco también puede aplicarse en casos de enfermedades de límite nervio-mentales, neurosis, trastornos neuróticos y psicopatías. En la práctica psiquiátrica, los extractos de Rhodiola rosea están indicados para la corrección de los efectos secundarios neurológicos asociados con la terapia psicofarmacológica y para la intensificación y estabilización de las remisiones de los pacientes con esquizofrenia de tipo astático y abatista (Saratikov et al., 1965; Krasik

et al. al., 1970a, b; Saratikov, 1973; Komar et al., 1981; Mikhailova, 1983; Brichenko et al., 1986; Saratikov and Krasnow, 1987)

Según los estudios la *R. rosea* posee efectos ansiolíticos ya que muestra disminuciones en los niveles de puntuaciones de HARS. En estudios anteriores se ha reportado que la *rhodiola rosea* tiene propiedades que benefician en varias situaciones como dolor, insomnio, estrés, ansiedad y depresión, este estudio realizado por Bystritsky et al. (2007), fue el primer reporte de efectos ansiolíticos en una muestra clínica. Los efectos del tratamiento en los resultados de este estudio se pueden decir que la *R. rosea* parece reducir los síntomas de ansiedad y estrés en individuos que padecen GAD. Debido a esto, un perfil favorable de efectos secundarios. Sin embargo, la *R. Rosea* merece un estudio más a fondo. en GAD y otras condiciones relacionadas con el estrés.

### **Categoría 3: Reacciones adversas asociadas al uso del alprazolam en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.**

Stein, D. J. (2015), en el ensayo de la etifoxina versus alprazolam para el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad: un estudio controlado aleatorio, los eventos adversos se analizaron en el conjunto de seguridad (n = 201 pacientes). Durante el estudio, 35 pacientes (35,0%) en el grupo de etifoxina experimentaron al menos un evento adverso en comparación con 48 (47,5%) en el grupo de alprazolam. Durante el período de tratamiento (día 1 día 28), 35 pacientes (35,0%) experimentaron 70 eventos adversos en el grupo de etifoxina en comparación con 44 pacientes (43,6%) que tuvieron 61 eventos adversos en el grupo de alprazolam (p = 0,214). Sin embargo, los eventos adversos fueron marcados con mayor frecuencia como "relacionados con el tratamiento" por los investigadores en el grupo de alprazolam (62.3%; 13 "posiblemente" y 25 "probablemente" relacionados) que en el grupo de etifoxina (34.3%; 13 "posiblemente" y 11 "probablemente" relacionados)

**Tabla 25. Resultados de seguridad del estudio de Etifoxina versus Alprazolam**

	<b>Etifoxina (n=100 )</b>		<b>Alprazolam (n=101 )</b>	
	Número de eventos	Número de (%) pacientes	Número de eventos	Número de (%) pacientes
<b>Eventos adversos</b>	74	35	77	48
<b>Eventos adversos graves</b>	2	2	2	2
<b>Eventos adversos emergentes del tratamiento</b>	70	35	61	44
<b>Eventos adversos posteriores al tratamiento</b>	4	4	16	11

**HAM-A Escala de Clasificación de Ansiedad de Hamilton**

**Eventos que comenzaron durante el período de tratamiento, entre el día 1 y el día 28**

**Los eventos que comenzaron después del tratamiento cesan, entre el día 28 y el día 35**

Además, Rickels, et al (2010), en el estudio de la pregabalina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada: Un ensayo de 4 semanas, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de pregabalina y alprazolam, analizó los eventos adversos de este ensayo en la siguiente tabla se observan los resultados de dicho estudio.

**Tabla 26. Tasas de los eventos adversos más comunes durante el tratamiento con pregabalina, alprazolam y placebo**

Eventos adversos	Pregabalina			Alprazolam 1,5 mg/d n=93	Placebo
	300 (n=91)	450 (n=90)	600 (n=93)		
Somnolencia	35	36	37	42	15
Mareo	37	34	35	15	9
Boca seca	18	16	21	4	8
Incoordinación	4	11	15	3	0
Infección	10	14	15	8	9
Nauseas	10	13	10	9	10
Visión borrosa	8	10	8	4	3
Astenia	7	10	7	13	2
Constipación	2	12	3	3	5

**Los datos se dan como porcentaje de cada grupo. estos son eventos de causalidad total, con una incidencia del 10% o más; no se incluyó un evento adverso a menos que fuera mayor que el placebo en al menos un grupo de tratamiento activo**

## Discusión

El alprazolam se caracteriza por tener como eventos adversos más frecuentes la somnolencia, seguido del mareo y la astenia, esto según los datos que reportan los estudios que se mencionan anteriormente, además con menor frecuencia se dan eventos de boca seca, incoordinación, infección, nauseas, visión borrosa y constipación.

Las BZD comenzaron a usarse ampliamente por presentar un mejor perfil de seguridad, y fueron los primeros medicamentos en establecer una brecha cualitativa entre su efecto ansiolítico e hipnosedante, base para posteriores avances terapéuticos (Danza A, Cristiani F y Tamosiunas G 2009). Además de estos síntomas debe tenerse en cuenta que los benzodiazepinas son sustancias con potencial adictivo, corriéndose el riesgo de adquirir dependencia a ellas. En el caso del alprazolam este riesgo existe, aunque es menor que el de benzodiazepinas de acción corta. También es fundamental tener en cuenta que el consumo de psicofármacos no debe cesarse de golpe, ya que existe la posibilidad de que aparezca síndrome de abstinencia o incluso ansiedad de rebote.

De igual manera la literatura habla que las BZD pueden provocar tolerancia y dependencia. La tolerancia suele aparecer en las primeras 2 a 4 semanas de la administración del medicamento para el efecto sedante - hipnótico. La tolerancia y la dependencia física no son constantes y se manifiestan a través de síndromes de discontinuación tras la supresión del tratamiento; en cambio, la dependencia psíquica es más probable en pacientes con abuso de sustancias, lo que constituye una población de riesgo para su administración. (Danza A, Cristiani F y Tamosiunas G 2009)

#### **Categoría 4: Reacciones adversas asociadas al uso de la rhodiola rosea en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.**

Mao et al, (2015). Analizó los eventos adversos de la sertralina, la rhodiola rosea y el placebo en su estudio. En el cual se obtuvieron los resultados que se muestran en el siguiente cuadro. Los eventos adversos de la rhodiola rosea reportados en este estudio fueron nerviosismo y mareo, en los cuales se experimentaron 12 eventos adversos.

**Tabla 27. Eventos adversos de la sertralina, Rhodiola rosea y el placebo**

	<b>Placebo (n=18)</b>	<b>Sertralina (n=19)</b>	<b>R. rosea (n=20)</b>
<b>Número total de Eventos Adversos experimentados</b>	14	52	12
<b>Nauseas</b>	0	10	0
<b>Disfunción sexual</b>	0	7	0
<b>Cambio de apetito</b>	0	4	0
<b>Insomnio</b>	0	4	0
<b>Palpitaciones</b>	0	3	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	0	3	0
<b>Bostezando</b>	0	3	0
<b>Boca seca</b>	0	2	0
<b>Fatiga</b>	0	2	0
<b>Dolor de cabeza</b>	0	2	0
<b>Nerviosismo</b>	2	2	2
<b>Mareo</b>	0	0	2
<b>Solo los eventos adversos experimentados por más de 1 sujeto se enumeraron en la tabla.</b>			

Fuete: Mao et al, (2015).

Bystritsky et al. (2007) evaluó el efecto de *Rhodiola rosea* contra el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). en el estudio los eventos adversos fueron leves a moderados, siendo los más comunes mareos (n= 2; 20%) y sequedad de boca (n=4; 40%). Ningún participante suspendió el estudio prematuramente debido a eventos adversos, y no se produjeron eventos adversos graves. No hubo anomalías significativas en los datos de laboratorio después del tratamiento. El seguimiento de seguridad posterior al estudio de 30 días no reveló efectos adversos posteriores.

**Tabla 28.Eventos adversos *Rhodiola rosea***

<b>Eventos adversos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Mareos</b>	20%
<b>Sequedad de boca</b>	40%
<b>Eventos adversos graves</b>	0
<b>Suspensión del tratamiento debido a eventos adversos</b>	0
<b>Efectos posteriores al tratamiento</b>	0

Fuente: propia

## **Discusión**

Las reacciones adversas asociadas al uso de la *rhodiola rosea* en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada que se reportan es los ensayos antes mencionados son principalmente sequedad de boca, mareos y nerviosismo, los cuales mencionan los autores que no fueron causa de suspensión del tratamiento. Se consideraron eventos leves a moderadas por lo que da seguridad al tratamiento.

Así también, después de terminado el estudio se suspendió el tratamiento no se presentaron eventos por lo que se podría decir que no tiene efectos de abstinencia o efectos posteriores al mismo que exijan la necesidad de dependencia. Por esta razón genera un buen panorama para los pacientes, generando en un futuro apego al tratamiento y menos abandono por los eventos graves que otros fármacos pueden provocar en determinado grupo de pacientes que se mediquen para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

### **Categoría 5: Interacciones medicamentosas del alprazolam en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada**

Pineda, Olivares, Anzola y Ibáñez. (2017), en un estudio donde estudio la terapia farmacológica combinada de alprazolam-fluoxetina para el tratamiento de los problemas relacionados con ansiedad en perros, el cual consistió en el análisis del tratamiento para los desórdenes de ansiedad en 35 perros de diferentes razas, edades, y sexos. Los animales fueron agrupados en dos categorías clínicas, perros ansiosos agresivos y perros ansiosos no agresivos, de acuerdo al motivo de consulta que relató el propietario y a la evaluación clínica. El objetivo fue determinar la eficacia de la terapia combinada de alprazolam-fluoxetina unidos a un programa de modificación de conducta para lograr la modificación de la conducta y modificar el comportamiento.

El comportamiento de los perros fue evaluado los días 14 (período 1), 42 (período 2), y 70 (período 3). En este estudio, un 77,14% de los perros mostró disminución del estado de ansiedad, y se encontraron diferencias ( $P < 0,02$ ) entre los periodos 3 y 1 (D3). El tratamiento mostró mayor eficacia en los perros ansiosos no agresivos. Finalmente existió una correlación positiva entre la satisfacción de los propietarios con el tratamiento propuesto, y la evaluación de los signos por parte del clínico.

Como resultado del ensayo se mostró que dicha terapia combinada podría ayudar a disminuir los desórdenes relacionados con ansiedad en perros, mejorando su bienestar. Con base en los resultados se llegó a concluir en el estudio que el uso de una terapia combinada utilizando como benzodicepina como el alprazolam unido a la fluoxetina, podría beneficiar la implementación del programa de modificación de conducta, lo que finalmente ayudaría a disminuir los signos de ansiedad y ayudaría en la terapia de los trastornos del comportamiento relacionados. Este tratamiento ofrece mejores resultados en perros ansiosos no agresivos, corroborando así la acción ansiolítica del alprazolam.

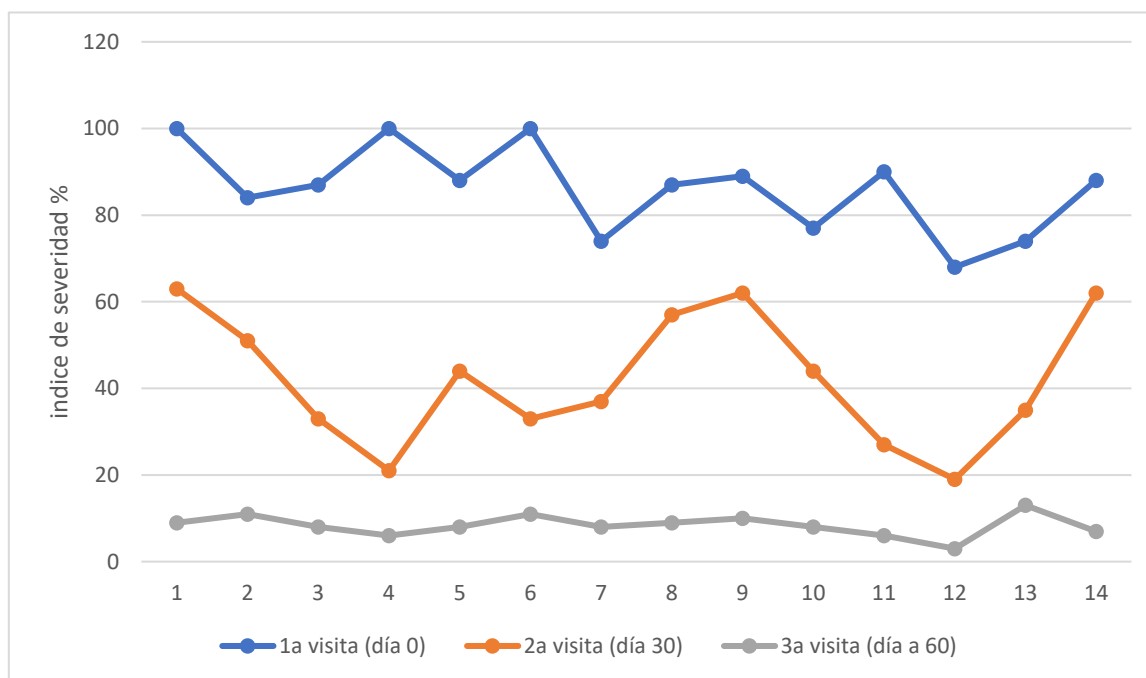
En un estudio clínico abierto, prospectivo, longitudinal, se evaluó la eficacia y seguridad de paroxetina-alprazolam en casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión, realizado por Vega R y Mendiola E. (2010). Se evaluó en cuatro etapas en un

lapso de 12 semanas posteriores. Los pacientes recibieron el tratamiento de paroxetina y alprazolam en combinación de dosis fija una vez al día. En el estudio se tomaron en cuenta 56 pacientes, con diagnóstico de ansiedad generalizada y depresión según el DSM-IV.

El ensayo tuvo como resultado favorable donde indicó que la combinación fija de alprazolam paroxetina es una buena opción para el manejo de los síntomas de ansiosos, ya que se observó una reducción significativa en la severidad en los diferentes ítems de las escalas utilizadas durante las cuatro visitas.

En la siguiente gráfica se observa el avance favorable de la de la terapia en el estudio, debido a su efecto sinérgico.

**Figura 16. Porcentaje del índice de severidad para cada ítem de la escala de ansiedad de Hamilton (HARS) en 56 pacientes tratados con paroxetina-alprazolam**



1. Humor ansioso	8. Síntomas generales
2. Tensión	9. Síntomas respiratorios
3. Miedos	10. Síntomas gastrointestinales
4. Insomnio	11. Síntomas gastrointestinales
5. Funciones intelectuales	12. Síntomas genitourinarios
6. Humor depresivo	13. Sínt. sist Nerv Autónomo
7. Síntomas musculares	14. Conducta durante el test

## Discusión

En los estudios anteriores muestran algunas interacciones del alprazolam en primer lugar se mencionó el estudio de paroxetina-alprazolam en casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión, realizado por Vega R y Mendiola E. (2010). Donde dio como resultado que la combinación de estos fármacos es una excelente opción para el tratamiento ansioso, en su estudio se observó mediante la gráfica que en la tercera visita se disminuyeron notablemente los síntomas ansiosos como los síntomas de insomnio, genitourinarios entre otros. De manera que su interacción es sinérgica, y con el beneficio de la disminución de la dosis de los fármacos y por consecuencia de los eventos adversos, se previene notablemente la tolerancia a los medicamentos, con el beneficio de la combinar la rapidez de un benzodiazepina en este caso el alprazolam con la eficacia de un ISRS paroxetina.

Por otra parte, los pacientes que reciben teofilina junto con alprazolam tienen niveles de esta sustancia significativamente más bajos que los que toman solo alprazolam, probablemente debido a la inducción enzimática del CYP450A4 (Medizine, 2014), de igual manera en Folletos para educación del paciente, menciona que el alprazolam interacciona con la teofilina. Cabe resaltar que la teofilina se utiliza en pacientes asmáticos que sufren EPOC, por lo que se puede decir en base a lo anterior que los pacientes que consumen Alprazolam para tratar el trastorno de ansiedad y sean asmáticos no deben de consumir estos dos medicamentos juntos, ya que disminuye la actividad farmacológica de la teofilina, y no beneficia al tratamiento del paciente, por esta razón se debe tener en cuenta esta interacción.

Además, Medizine, (2014), reporta que la administración de la Warfarina y el alprazolam a dosis hasta 1.5 mg/día no alteró el INR ni los niveles plasmáticos del anticoagulante en voluntarios sanos, por esta razón se puede decir que se puede dar la administración concomitante de ambos fármacos, con toda seguridad, ya que los anticoagulantes se deben de administrar con mucha prevención debido a que interaccionan con muchos medicamentos, plantas y alimentos. Con base en esto se puede administrar el alprazolam en pacientes anticoagulados que sufran trastorno de ansiedad generalizada.

### **Categoría 6: Interacciones medicamentosas de la rhodiola rosea en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada**

Panossian, A., Hovhannisyan, A., Abrahamyan, H., Gabrielyan, E., y Wikman, G. (2009). Realizo un estudio farmacocinético y farmacodinámico de la interacción del extracto de Rhodiola rosea SHR-5 con Warfarina y teofilina en ratas. En dicho ensayo el tratamiento concomitante de ratas con SHR5 y teofilina no dio lugar a alteraciones significativas en la farmacocinética de la teofilina. De igual manera la administración simultánea de SHR-5 y warfarina no afectó significativamente la farmacocinética o el efecto anticoagulante del fármaco. Todos estos datos obtenidos indican que la rhodiola rosea podría ser de valor como agente antidepresivo, para el tratamiento de pacientes con depresión leve o moderada ya que su aplicación no será necesario tener precauciones estrictas para evitar posibles interacciones con otros medicamentos. Esta sumisión se refuerza por los resultados de un reciente ensayo clínico piloto de SHR-5 Demostrando la potencia antidepresiva de la droga.

Por otra parte, se realizó un estudio de la interacción farmacocinética entre losartán y Rhodiola rosea en conejos, fue realizado por Spanakis, M., Vizirianakis, IS, Batzias, G., y Niopas, I. (2013). Mediante un estudio farmacocinético cruzado aleatoria de dosis única, se administraron dos tratamientos, en dos períodos, después de la administración oral simultánea de losartán y el medicamento a base de hierbas de R. rosea. La administración del medicamento a base de hierbas de R. rosea resultó en un aumento estadísticamente significativo de los siguientes parámetros farmacocinéticos para losartán: la concentración plasmática máxima (C max), el área bajo la curva (AUC) y el aclaramiento corporal total aparente (CL / F). Un aumento de casi 2 veces en el AUC de losartán se observó después de la administración concurrente del medicamento a base de hierbas de R. rosea.

Sin embargo, no se observó alteración estadísticamente significativa en la farmacología los parámetros farmacocinéticos del metabolito activo de losartán. EXP3174. este estudio mostro como resultado datos que proponen que la R. Rosea altera significativamente las propiedades farmacocinéticas de Losartán tras la administración oral en conejos. Se recomienda un estudio en humanos debe llevarse a cabo para evaluar la clínica importancia de una posible interacción hierba-droga entre la Medicamentos a base de hierbas

de *R. rosea* y medicamentos tales como Losartán, que son sustratos tanto de CYP como de P-gp.

Por otro lado, Worón J y Siwek M. (2018). Realizó un estudio llamado efectos no deseados de las interacciones de medicamentos psicotrópicos con medicamentos y suplementos dietéticos que contienen extractos de plantas, se observaron 5 interacciones en benzodiazepinas 3 con diazepam, 1 con alprazolam, 1 con el clonazepam al utilizar la *rhodiola rosea* en conjunto, cada caso dio efectos diversos como en el caso de la diazepam presento debido a la interacción efectos de sedación excesiva, alucinaciones y mareos, por otra parte el alprazolam presento el efecto de salivación e hipotensión, así mismo el clonazepam mostro hiperhidrosis que se refiere a una sudoración excesiva. En la siguiente tabla se muestran los resultados de dicho estudio.

**Tabla 29. Interacciones de los medicamentos benzodiazepina con medicamentos y suplementos dietéticos que contiene extractos de plantas.**

<b>Benzodiazepina</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Ingrediente activo de la planta de una droga</b>	<b>Cuadro clínico de Interacción</b>
<b>Diazepam</b>	3	<i>rhodiola rosea</i>	sedación excesiva, alucinaciones, mareos
<b>Alprazolam</b>	1	<i>rhodiola rosea</i>	salivación, hipotensión
<b>Clonazepam</b>	1	<i>rhodiola rosea</i>	Hiperhidrosis

Fuente: Worón J y Siwek M. (2018.p,990).

## **Discusión**

En el reporte de Worón J y Siwek M. (2018), se mostraron pocos efectos con los benzodiazepinas, la interacción más relevante se asoció con el uso de diazepam que se asoció con alucinaciones y sedación excesiva, por lo que indica que se debe tener cuidado al utilizar

en conjunto suplementos o extractos de plantas en este caso de la rhodiola rosea ya que mostro que no es conveniente ya que son eventos fuertes para los pacientes.

En cuanto a las interacciones medicamentosas de la rhodiola rosea se observan en los estudios anteriores que se reportan estudios de interacciones con el extracto de la planta. Uno de los estudios se realizó el análisis con la Warfarina que es el anticoagulante oral mayoritariamente prescrito para la prevención y el tratamiento de desórdenes tromboembólicos arteriales y venosos, pese a estar entre los medicamentos asociados con alta incidencia de efectos indeseables; su reacción adversa más común y peligrosa es el sangrado, que puede llegar a ser fatal. El margen terapéutico del fármaco se agrega la gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, así como sus numerosas interacciones farmacológicas, factores que se conjugan para hacer de la warfarina un medicamento difícil de manejar, con un importante número de pacientes que oscilan entre el riesgo de sangrado y la insuficiente anticoagulación. Castelhanos R, Ferrer I, Segura L, Ojeda M, Alfonso M. (2014).

El estudio de administración simultánea de SHR-5 y warfarina no afecto significativamente la farmacocinética o el efecto anticoagulante de la Warfarina, por lo que resulta ser beneficioso ya que este medicamento se caracteriza por interaccionar con muchos medicamentos, plantas y alimentos. Con esto se puede decir que el extracto de la rhodiola rosea se puede usar con seguridad en pacientes que sufren trastorno de ansiedad y que utilicen anticuagulantes como la Warfarina.

Por otra parte, con la teofilina oral que se ha utilizado durante muchos años como un broncodilatador en pacientes con EPOC. A pesar de la introducción de fármacos nuevos y del índice terapéutico estrecho de la teofilina, esta última todavía se recomienda para el tratamiento de la EPOC. Ram FSF, Jones PW, Castro AA, de Brito Jardim JR, Atallah AN, Lacasse Y, Mazzini R, Goldstein R, Cendon S. (2005). El estudio que se realizó en ratas con SHR5 y teofilina no dio lugar a alteraciones significativas en la farmacocinética de la teofilina. Por lo que resulta ser seguro para los pacientes asmáticos, ya que muestra que no va a disminuir o aumentar el efecto del fármaco al realizar el uso concomitante con el extracto de la rhodiola rosea.

Por otra parte, el losartán que es un medicamento que se usa para tratar la presión arterial alta, el cual bloquea la acción de las sustancias químicas y hacen contraer los vasos sanguíneos. Es un tipo de antagonista del receptor de la angiotensina II, está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no está controlada. La administración del medicamento a base de hierbas de *R. rosea* resultó en un aumento estadísticamente significativo de los parámetros farmacocinéticos para losartán llevando a casi al doble el área bajo la curva del medicamento usado en conejos. Con base en estos resultados el extracto de la *rhodiola rosea* no se recomienda en pacientes hipertensos debido a esta interacción que muestra en ese estudio.

#### **Categoría 6: Perfil farmacoterapéutico de la *rhodiola* y el alprazolam para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.**

Garrido Picazo (2008). Autor del Manejo de la ansiedad en Atención Primaria. Realizado en el centro de Salud Silvano en Madrid, menciona en su contenido que los antidepresivos deben ser considerados más en el tratamiento de pacientes con trastorno de ansiedad que los benzodiacepinas. De igual manera habla que los benzodiacepinas son el grupo psicofarmacológico empleado con mayor frecuencia como ansiolítico y sedante, estando especialmente indicadas en los trastornos de ansiedad, esto, sin embargo, en situaciones de urgencia conviene usar benzodiacepinas de alta potencia, como el alprazolam y el clonazepam, que proporcionan un rápido alivio de la sintomatología. El autor describe que dentro de los antidepresivos que presentan nivel de evidencia son la paroxetina y venlafaxina. La Venlafaxina como un ansiolítico sólidamente documentado como agente de primera elección en el tratamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, recibiendo la aprobación en esta indicación en distintos países, incluido España. Los antidepresivos tricíclicos no han constituido una opción terapéutica común en la ansiedad generalizada debido al perfil de efectos secundarios.

Por otra parte, la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. (2008). Expresa que las benzodiazepinas se encuentran dentro del grupo de fármacos que han demostrado su efectividad en el tratamiento de la ansiedad generalizada. Además, la guía canadiense los incluye como tratamiento

farmacológico de segunda línea, debido a que las BZD producen un alivio rápido inicial de los síntomas de ansiedad. Así mismo, las BZD primariamente reducen más los síntomas somáticos que los psíquicos (preocupación), que son los que definen el TAG. Por su eficacia y los efectos adversos existentes de dicho grupo se recomienda la utilización a corto plazo, no más allá de 2 a 4 semanas, sobre todo cuando es crucial el control rápido de los síntomas y mientras se espera la respuesta a las ventajas del tratamiento con antidepresivos o TCC. De acuerdo a eso se dice que el uso a largo plazo se debe supervisar de cerca, los benzodiazepinas que se recomiendan utilizar son el alprazolam, bromazepam, lorazepam y diazepam.

Heinze M y Camacho S. (2010), en la Guía clínica para el manejo de la ansiedad, señala que las benzodiazepinas como el alprazolam (tafil y Alzam), no son fármacos de uso rutinario o de primera línea, debido a que son eficaces para síntomas muy intensos, por esta razón se recomiendan el uso de estos fármacos, pero por breves periodos, debido a que el uso crónico puede generar alteraciones en la concentración y memoria. Además, cuenta con un potencial adictivo. En el tratamiento agudo del TAG, no se recomienda el uso de las benzodiazepinas no se considera de primera línea por el riesgo de dependencia, además de que no existe evidencia que avale la efectividad de uso de benzodiazepinas a largo plazo.

Sin embargo, la guía de Diagnóstico y tratamiento del trastorno de ansiedad Generalizada en el Adulto Mayor. (2011), expresa que existe evidencia sólida que respalda la eficacia a corto plazo de las benzodiazepinas para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada según Davidson JR, (2010). Además, menciona que la respuesta farmacológica de las benzodiazepinas generalmente es más rápida que los antidepresivos, por esta razón condiciona una respuesta sobre la prescripción de este grupo farmacológico en los adultos mayores. Por lo tanto, se observa que las benzodiazepinas son comúnmente utilizadas para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en esta población, sin embargo, no es el recomendado. (Uchida H,2009; Benítez C,2008).

Por otra parte, la llamada Nueva guía sobre trastorno de ansiedad generalizada (TAG), (2015). recomienda como primera elección ofrecer un ISRS, considerando sertralina en primer lugar; y, como alternativa, cuando sertralina no es eficaz, ofrecer otro ISRS o un IRSN. Si no se toleran los ISRS o IRSN, considerar pregabalina. No recomiendan ofrecer las benzodiazepinas, a excepción de un caso de crisis que sea a medida de corto plazo. Además,

mencionan que no es la mejor medida ofrecer antipsicóticos para el tratamiento del TAG en atención primaria.

Según, la Guía de práctica clínica tratamiento de ansiedad generalizada, basada en el modelo de atención por pasos en atención primaria y salud mental, por los autores García H, Hurtado L, Nogueras M, Bordallo A, Morales A. (2015). Las benzodiazepinas ansiolíticas más consumidas en España en el año 2012, fueron el Lorazepam seguido del alprazolam esto según el (AEMPS 2013). Por otra parte, Bystritsky (2014) considera que a pesar de que las benzodiazepinas deben de utilizarse con precaución, su uso no necesariamente debe ser totalmente evitado, ya que pueden ser apropiados para el tratamiento agudo, de mantenimiento o a largo plazo del TAG, ya sea como monoterapia o más frecuentemente asociado al tratamiento antidepresivo. Habitualmente se prescriben más en TAG para el tratamiento agudo de la ansiedad y la preocupación durante el periodo previo a que los antidepresivos ISRS o IRSN hagan efecto y/o para aliviarla inquietud inicial que producen estos fármacos, una vez que responden a ellos, la BZD puede disminuirse gradualmente (Davidson et al., 2010; Bystritsky,2014). En algunas situaciones, dado el carácter fluctuante de la sintomatología del TAG, las benzodiazepinas pueden ser útiles de forma intermitente como complemento de otros tratamientos a más largo plazo (Davidson et al., 2010)

García H, Hurtado L, Nogueras M, Bordallo A, Morales A. (2015). Por otra parte, expresan en la Guía de práctica clínica tratamiento de ansiedad generalizada, basada en el modelo de atención por pasos en atención primaria y salud mental, la Rhodiola rosea en el apartado de las intervenciones a base de hierbas no evaluadas por la guía NICE (2011), debido a que no existe estudios de los que se derive evidencia con respecto a su eficacia con el TAG, pero el GDG de esta guía considero importante incluir una revisión de ellas al ser frecuentemente utilizadas por la población con trastorno de ansiedad generalizada. Debido a las referencias que se encuentran de la misma por ejemplo un estudio de Sarris, McIntyre y Camfield,(2013), que realizo un estudio para evaluar el efecto a una exposicion oral de una dosis aguda del extracto hidroalcolico de la raíz de la Rhodiola rosea, observando un efecto ansiolítico. Por otra parte, en España tiene la aprobación como medicamento por la AEMPS con la indicación terapéutica e información adicional de medicamento tradicional a base de

plantas usado para el alivio de los síntomas asociados al estrés y trabajo excesivo, tales como fatiga, agotamiento e irritabilidad basados en su uso tradicional.

Las guías son instrumentos de ayuda para el personal médico para generar un mejor diagnóstico y tratamiento, como se observó en los resultados anteriores todas coinciden en que las benzodiazepinas no son parte del tratamiento de primera línea para el trastorno de ansiedad generalizada. A pesar que se caracteriza por ser de rápida acción, solo se recomienda su uso durante pocas semanas y en momentos de crisis o urgencia, debido a que se caracterizan por generar dependencia. Por esta razón no es recomendado su uso a largo plazo. Por lo que hay mejores fármacos para ello.

Sin embargo, se utiliza mucho por ejemplo en el tratamiento de adultos mayores con esta patología, por lo que debe ser supervisado para evitar eventos adversos. El alprazolam es uno de los más utilizados por su vida media intermedia.

Por otra parte, la plata rhodiola rosea a pesar de no ser incluida en la guía, se menciona en el documento por su uso por parte de la población, en España tiene la aprobación como medicamento por la AEMPS, se menciona en la guía que no es incluida esta planta por parte de mayor evidencia ansiolítica, sin embargo no se ignora que la planta tiene propiedades ansiolíticas, solo que merece más estudios con mayor población.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El alprazolam tiene una eficacia igual a otros fármacos como se mostró en el estudio de la etifoxina o menor en comparación con otros fármacos como la pregabalina a dosis de 300mg y 600mg, los cuales están indicados para el tratamiento del trastorno de ansiedad y ansiedad generalizada.

Se mostró eficacia en la administración de la Rhodiola rosea en pacientes con trastorno de ansiedad, ya que disminuyó los niveles de ansiedad en los pacientes que se sometieron al estudio.

La principal reacción adversa del alprazolam que se reportó en la investigación fue la somnolencia la cual se presentó en 42 paciente de 93 que recibieron el alprazolam en dicho estudio, sustentando lo que menciona la literatura.

Se concluyó que la principal reacción adversa de la rhodiola rosea en menor intensidad fue el mareo en el 40% de los casos del estudio del uso de la rhodiola además de sequedad de boca en un 20% de pacientes este estudio se basó en 10 pacientes, en pocos casos se da nerviosismo con base en el estudio se reportaron 2 casos de 20 pacientes.

Mediante la bibliografía se concluyó que la rhodiola rosea y el alprazolam no alteran la actividad farmacológica de la Warfarina, por lo que se puede utilizar ambos fármacos con pacientes anticoagulados.

Como resultado se obtuvo que la teofilina no se ve alterada mediante el uso concomitante de la rhodiola rosea, por lo que es segura su combinación para pacientes asmáticos, por otra parte, se reportó que el uso en conjunto del alprazolam y la teofilina si se ve afectada la actividad farmacológica por lo que disminuye su actividad de la teofilina, por lo que no es recomendable su uso.

Se reportó que la Rhodiola rosea altera la actividad del losartan, por lo que se notó un aumento de casi el doble en el área bajo la curva, sin embargo, no se reportó ninguna interacción o estudio del alprazolam con este fármaco por lo que sugiere que este es más seguro en pacientes hipertensos que la R.rosea.

La *Rhodiola rosea* en administración con los benzodiazepinas dio efectos de sedación excesiva en la administración concomitante con el diazepam, además de hiperhidrosis con el clonazepam, así mismo con el alprazolam se reportó un caso de hipotensión y salivación.

Con base en los resultados de las anteriores guías y estudios se evidenció que los benzodiazepinas tienen gran utilidad en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, sin embargo, se observó que no son parte del tratamiento de primera línea por sus características propias de dependencia, sin embargo, son las primeras que se utilizan frente alguna urgencia para aliviar los síntomas ansiosos, por su rápida acción, pero no son las adecuadas para el tratamiento a largo plazo.

Por otra parte, se observó que la *rhodiola rosea* a pesar de no aparecer en las guías de tratamiento, si es mencionada en un apartado por su uso tradicional por los pacientes, debido efecto ansiolítico, sin embargo, aún tiene deficiencia de evidencia, pero no lo descarta del todo ya que no se desconoce su actividad ansiolítica.

En conclusión, general, la *Rhodiola rosea* si posee efectos ansiolíticos, pero sin embargo merece más estudios para evidenciar su eficacia. Por sus efectos e interacciones en los estudios existentes, si se recomienda precaución para evitar eventos en pacientes especiales que utilicen otros medicamentos que puedan interaccionar, este extracto se puede recomendar en pacientes que no sean polimedicados y que no se encuentren en un grado de ansiedad generalizada alta.

## **RECOMENDACIONES**

La *Rhodiola rosea* merece un estudio más a fondo en el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada.

Se recomienda a futuras investigaciones indagar más a fondo nuevos tratamientos para el trastorno de ansiedad generalizada ya que día a día se incrementan los números de casos.

Se recomienda a las casas farmacéuticas investigar aún más las plantas y sus beneficios para el tratamiento de diversas patologías que hoy en día existen y cada vez incrementan los casos.

Se le recomienda a la CCSS ampliar su listado de medicamentos e incorporar nuevos y mejores fármacos para el mejor tratamiento de los pacientes.

## APÉNDICE

En este apartado se muestra la escala de ansiedad de Hamiton.

Escala de Ansiedad de Hamilton		
<b>Nombre del paciente:</b> _____		
<b>Fecha de evaluación</b> _____ <b>Ficha clínica:</b> _____		
<b>1</b>	<b>Se refiere a la condición de incertidumbre ante el futuro que varía y se expresa desde con preocupación, inseguridad, irritabilidad, aprensión hasta con terror sobrecogedor.</b>	Puntaje
<b>Ansiedad</b>	<b>0</b> El paciente no está ni más ni menos inseguro o irritable que lo usual	
<b>1</b>	Es dudoso si el paciente se encuentre más inseguro o irritable que lo usual	
<b>2</b>	El paciente expresa claramente un estado de ansiedad, aprensión o irritabilidad, que puede ser difícil de controlar. Sin embargo, no interfiere en la vida del paciente, porque sus preocupaciones se refieren a asuntos menores.	
<b>3</b>	La ansiedad o inseguridad son a veces más difíciles de controlar, porque la preocupación se refiere a lesiones o daños mayores que pueden ocurrir en el futuro. Ej: la ansiedad puede experimentarse como pánico o pavor sobrecogedor. Ocasionalmente ha interferido con la vida diaria del paciente.	
<b>4</b>	La sensación de pavor está presente con tal frecuencia que interfiere notablemente con la vida cotidiana del paciente.	
	<b>Este ítem incluye la incapacidad de relajación, nerviosismo, tensión corporal, temblor y fatiga.</b>	Puntaje

<b>2</b>  <b>Tensión</b>	<b>0</b>	El paciente no está ni más ni menos tenso que lo usual	
	<b>1</b>	El paciente refiere estar algo más nerviosos y tenso de lo usual	
	<b>2</b>	El paciente expresa claramente ser incapaz de relajarse, tener demasiada inquietud interna difícil de controlar, pero que no interfiere con su vida cotidiana.	
	<b>3</b>	La inquietud interna y el nerviosismo son tan intensos o frecuentes que ocasionalmente han interferido con el trabajo cotidiano del paciente.	
	<b>4</b>	La tensión y el nerviosismo interfieren todo el tiempo con la vida y el trabajo cotidiano del paciente	
<b>3</b>  <b>Miedo</b>	<b>Tipo de ansiedad que surge cuando el paciente se encuentra en situaciones especiales, que pueden ser espacios abiertos o cerrados, hacer fila, subir en un autobús o un tren. El paciente siento alivio evitando esas situaciones. Es importante notar en esta evaluación, si ha existido más ansiedad fóbica en el episodio presente que lo usual.</b>		Puntaje
	<b>0</b>	No se encuentran presentes	
	<b>1</b>	Presencia dudosa	
	<b>2</b>	El paciente ha experimentado ansiedad fóbica, pero ha sido capaz de combatirla.	
	<b>3</b>	Ha sido difícil para el paciente combatir o controlar su ansiedad fóbica, lo que ha interferido hasta cierto grado con su vida y trabajo cotidianos.	
	<b>4</b>	La ansiedad fóbica ha interferido notablemente con la vida y el trabajo cotidiano	

<b>4</b>  <b>Insomnio</b>	<b>Se refiere a la experiencia subjetiva del paciente de la duración del sueño (horas de sueño en un período de 24 horas), la profundidad o ligereza del sueño, y su continuidad o discontinuidad. Nota: la administración de hipnóticos o sedantes no se tomará en cuenta.</b>		Puntaje
	<b>0</b>	Profundidad y duración del sueño usuales	
	<b>1</b>	Es dudoso si la duración del sueño está ligeramente disminuida (ej: dificultad para conciliar el sueño), sin cambios en la profundidad del sueño.	
	<b>2</b>	La profundidad del sueño está también disminuida, con un sueño más superficial. El sueño en general está algo trastornado.	
	<b>3</b>	La duración y la profundidad del sueño están notablemente cambiadas. Los períodos discontinuos de sueño suman pocas horas en un período de 24 horas.	
	<b>4</b>	Hay dificultad para evaluar la duración del sueño, ya que es tan ligero que el paciente refiere períodos cortos de adormecimiento, pero nunca sueño real.	
<b>5</b>  <b>Dificultades en la concentración y la memoria</b>	<b>Se refiere a las dificultades para concentrarse, para tomar decisiones acerca de asuntos cotidianos y alteraciones de la memoria.</b>		Puntaje
	<b>0</b>	El paciente no tiene ni más ni menos dificultades que lo usual en la concentración y la memoria.	
	<b>1</b>	Es dudoso si el paciente tiene dificultades en la concentración y/o memoria	
	<b>2</b>	Aún con esfuerzo es difícil para el paciente concentrarse en su trabajo diario de rutina.	

	<b>3</b>	Dificultad más pronunciada para concentrarse, en la memoria o en la toma de decisiones. Ej: tiene dificultad para leer un artículo en el periódico o ver un programa de TV completo. Se califica '3', siempre que la dificultad de concentración no influya en la entrevista.	
	<b>4</b>	El paciente muestra durante la entrevista dificultad para concentrarse o en la memoria, y/o toma decisiones con mucha tardanza.	
<b>6</b>  <b>Ánimo deprimido</b>	<b>Comunicación verbal y no verbal de tristeza, depresión, desaliento, inutilidad y desesperanza.</b>		Puntaje
	<b>0</b>	Ánimo natural	
	<b>1</b>	Es dudoso si el paciente está más desalentado o triste que lo usual. Ej: el paciente vagamente comenta que está más deprimido que lo usual.	
	<b>2</b>	El paciente está más claramente preocupado por experiencias desagradables, aunque no se siente inútil ni desesperanzado.	
	<b>3</b>	El paciente muestra signos no verbales claros de depresión y/o desesperanza.	
	<b>4</b>	El paciente enfatiza su desaliento y desesperanza y los signos no verbales dominan la entrevista, durante la cual el paciente no puede distraerse.	
<b>7</b>  <b>Síntomas somáticos</b>	<b>Incluyen debilidad, rigidez, hipersensibilidad o dolor franco de localización muscular difusa. Ej: dolor mandibular o del cuello.</b>		
	<b>0</b>	No se encuentran presentes	Puntaje
	<b>1</b>	Presencia dudosa	

<b>generales (musculares)</b>	<b>2</b>	El paciente ha experimentado ansiedad fóbica, pero ha sido capaz de combatirla.	
	<b>3</b>	Ha sido difícil para el paciente combatir o controlar su ansiedad fóbica, lo que ha interferido hasta cierto grado con su vida y trabajo cotidianos.	
	<b>4</b>	La ansiedad fóbica ha interferido notablemente con la vida y el trabajo cotidiano.	

<b>8</b>  <b>Síntomas somáticos generales (sensoriales)</b>	<b>Incluye aumento de la fatigabilidad y debilidad los cuales se constituyen en reales alteraciones de los sentidos. Incluye tinitus, visión borrosa, bochornos y sensación de pinchazos.</b>		<b>Puntaje</b>
	<b>0</b>	No presente	
	<b>1</b>	Es dudoso si las molestias referidas por el paciente son mayores que lo usual.	
	<b>2</b>	La sensación de presión en los oídos alcanza el nivel de zumbido, en los ojos de alteraciones visuales y en la piel de pinchazo o parestesia.	
<b>3</b>	Los síntomas generales interfieren hasta cierto punto con la vida diaria y laboral del paciente.		
<b>4</b>	Los síntomas sensoriales generales están presentes la mayor parte del tiempo e interfiere claramente en la vida diaria y laboral del paciente.		

<b>9</b>  <b>Síntomas cardiovasculares</b>	<b>Incluye taquicardia, palpitaciones, opresión, dolor torácico, latido de venas y arterias y sensación de desmayo.</b>		Puntaje
	<b>0</b>	No presentes	
	<b>1</b>	Dudosamente presentes	
	<b>2</b>	Los síntomas están presentes pero el paciente los puede controlar.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentes dificultades en controlar los síntomas cardiovasculares, los cuales interfieren hasta cierto punto en la vida diaria y laboral	
	<b>4</b>	Los síntomas cardiovasculares están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente en la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>10</b>  <b>Síntomas respiratorios</b>	<b>Incluye sensaciones de constricción o de contracción en la garganta o pecho, disnea que puede llevar a sensación de atoro y respiración suspirosa..</b>		Puntaje
	<b>0</b>	No presente	
	<b>1</b>	Dudosamente presente	
	<b>2</b>	Los síntomas respiratorios están presentes pero el paciente puede controlarlos.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentes dificultades en controlar los síntomas respiratorios, los cuales interfieren hasta cierto punto con la vida diaria y laboral de él.	

	<b>4</b>	Los síntomas respiratorios están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente con la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>11</b>  <b>Síntomas gastrointestinales</b>		<b>Incluye dificultades para deglutir, sensación de "vacío en el estómago", dispepsia, ruidos intestinales audibles y diarrea.</b>	Puntaje
	<b>0</b>	No presentes	
	<b>1</b>	Dudosamente presentes (o dudoso si es distinto a las molestias habituales del paciente).	
	<b>2</b>	Una o más de las molestias descritas arriba están presentes pero el paciente las puede controlar.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentes dificultades en controlar los síntomas gastrointestinales, los cuales interfieren hasta cierto punto en la vida diaria y laboral del enfermo (tendencia a no controlar la defecación)	
	<b>4</b>	Los síntomas gastrointestinales están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente en la vida diaria y laboral del paciente.	

<b>12</b>  <b>Síntomas genito urinarios</b>		<b>Incluye síntomas no orgánicos o psíquicos tales como polaquiuria, irregularidades menstruales, anorgasmia, dispareunia, eyaculación precoz, pérdida de la erección.</b>	Puntaje
	<b>0</b>	No presentes	
	<b>1</b>	Dudosamente presentes (o dudoso si es distinto de las sensaciones genito urinarias frecuentes del paciente).	

	<b>2</b>	Uno o más de los síntomas mencionados están presentes, pero no interfieren con la vida diaria y laboral del presente.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentemente uno o más de los síntomas genito-urinarios mencionados arriba, de tal magnitud que interfieren hasta cierto punto con la vida diaria y laboral del paciente.	
	<b>4</b>	Los síntomas genito-urinarios están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente con la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>13</b>	<b>Incluye sequedad de boca, enrojecimiento facial o palidez, transpiración y mareo.</b>		Puntaje
<b>Síntomas autonómicos</b>	<b>0</b>	No se encuentran presentes	
	<b>1</b>	Presencia dudosa	
	<b>2</b>	Una o más de las molestias autonómicas descritas más arriba están presentes, pero no interfieren con la vida diaria y laboral del paciente.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentemente uno o más de los síntomas autonómicos mencionados arriba, de tal magnitud que interfieren hasta cierto punto en la vida diaria y laboral del paciente.	
	<b>4</b>	Los síntomas autonómicos están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente con la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>14</b>	<b>Incluye comportamiento del paciente durante la entrevista. ¿Estaba el paciente tenso, nervioso, agitado, impaciente, tembloroso, palido, hiperventilando o transpirando</b>		Puntaje

<b>Conducta durante la entrevista</b>	<b>0</b>	El paciente no parece ansioso	
	<b>1</b>	Es dudoso que el paciente esté ansioso	
	<b>2</b>	El paciente está moderadamente ansioso	
	<b>3</b>	El paciente está claramente ansioso	
	<b>4</b>	El paciente está abrumado por la ansiedad. Tiritando y temblando completamente.	

## REFERENCIAS

- AEMPS, (Abril 2018). Vitango. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>
- Aldaz, A. et al (2014). Introducción a Interacciones farmacológicas. Madrid, España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
- Agencia Española de Medicamentos ([www.egemed.es](http://www.egemed.es)); Food and Drug Administration ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)); Medicines, UK ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)); Expedientes para registro Ativan
- Baldwin, A. A. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 1 –37.
- Boletín de Información Clínica Terapéutica (2013). El trastorno de ansiedad generalizada. *Revista de la facultad de Medicina* , 56(4).
- Bystritsky, et al. (2008). A Pilot Study of Rhodiola rosea (Rhodax®) for Generalized Anxiety Disorder (GAD). *The journal of alternative and complementary medicine*, 14(2), pp. 175–180.
- Brown R, Gerbarg P y Ramazanov Z.(2003). Rhodiola rosea: A Phytomedicinal Overview.
- Canales E. (2011). Trastornos de ansiedad (I), Trastorno de ansiedad generalizado, Trastorno de pánico. *10(85):5725-33*.
- Calkins A, Bui E, Taylor C, Pollack M, LeBeau R, Simon B et al (28 de marzo de 2018. ). Trastornos de ansiedad . (B. d. Descargado para Biblioteca Medica Hospital México ([bibliomexico@gmail.com](mailto:bibliomexico@gmail.com)) en Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, Recopilador)
- Calkins A, B. E. ( 2018. , marzo 28). Trastornos de ansiedad . (B. d. Descargado para Biblioteca Medica Hospital México ([bibliomexico@gmail.com](mailto:bibliomexico@gmail.com)) en Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, Compiler)

- Castelhanos R, Ferrer I, Segura L, Ojeda M, Alfonso M. (2014). Resistance and sensibility to warfarin. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, vol.18 no.2, versión On-line ISSN 1025-0255.
- Chávez-León E. (marzo 13, 2019) Trastornos de ansiedad. In: Fuente J, Heinze G. eds. *Salud mental y medicina psicológica*, 3e New York, NY: McGraw-Hill; . <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2368&sectionid=18691> 216.
- Chiang H, C. H. (2015). Rhodiola plants: Chemistry and biological activity. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23, 359-369.
- Cropley, Banks y Boyle, J. (2015). The effects of Rhodiola rosea L. extract on anxiety, stress, cognition and other mood symptoms. *Phytotherapy Research*, 29(12), 1934-1939.
- Danza A, Cristiani F, Tamoslunas G,(2009), Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas. *Arch Med Interna* 31;4: 103-7
- Davidson, J. R. (2009). First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(suppl 2), 25-31
- Dell'Osso, et al. (2015). Factors characterizing access and latency to first pharmacological treatment in Italian patients with schizophrenia, mood, and anxiety spectrum disorders. *International Clinical Psychopharmacology*,30(1), 29-35.
- Diagnóstico y tratamiento del trastorno de ansiedad Generalizada en el Adulto Mayor. (2011), secretaria de salud, México.
- Domínguez V, C. M. (2016). Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción. *Rev. Urug. Med.*, vol.1 no.3 Montevideo dic.
- Fernandez, *Fisiología Humana*, 4e:www.accessmedicina.com
- Folletos para educación del paciente. Alprazolam. Medication Advisor 2018.4 © 2018 Change Healthcare LLC and/or one of its subsidiaries
- García H, Hurtado L, Noguera M, Bordallo A, Morales A. (2015). Guía de práctica Clínica para el tratamiento del trastorno de Ansiedad Generalizada basada en el modelo de

atención por pasos en atención primaria y en salud mental. Málaga: Hospital Regional de Málaga. Servicio de Andaluz de salud.

Garrido Picazo (2008). Manejo de la ansiedad en Atención Primaria. Centro de Salud Silvano Madrid. España.;34(8):407-410

Gómez B y Hofmann. (2018). Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 1-12.

Goodman y Gilman (2007). Las bases farmacológicas de la terapéutica (undécima ed). México, D. F.: McGRAW-HILL Interamericana Editores, S.A. de C. V.

Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid (2008). Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2006/10.

Heinze M y Camacho S. (2010) Guía clínica para el manejo de la ansiedad. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México.

Hung, S. K., Perry, R., & Ernst, E. (2011). The effectiveness and efficacy of *Rhodiola rosea* L.: a systematic review of randomized clinical trials. *Phytomedicine*, 18(4), 235-244.

Hudson T. (2010). *Rhodiola rosea* an overview of its versatility, effectiveness and indications. Gaia Herbs professional solutions.

Ingelmo, P. P. (2003). Farmacología de benzodiazepinas, hipnóticos y ansiolíticos no benzodiazepínicos, psicoestimulantes, etanol y neuroactivadores cognitivos. GRUPO DE PSICOFARMACOLOGIA.

Kang, P. (2011). The effectiveness and efficacy of *Rhodiola rosea* L.: A systematic review of randomized clinical trials. *Phytomedicine*, 235–244.

- Kaplan y Sadock (2011). *Psiquiatría Clínica*. Barcelona (España: Lippincott Williams y Wilkins.
- Macanche C, G. R. (2004). Situación actual de la salud mental. Ministerio de Salud Organización Panamericana de la Salud Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, 1-48.
- Medizzine. (2014). Portal hispano de medicina, medicamentos y plantas medicinales. Interacciones de alprazolam. recuperado de <http://www.medizzine.com/interacciones/A/alprazolam.php>
- Mao J, Xie, S, Zee J, Soeller Q, Rockwell K y Amsterdam J.(2015). Rhodiola rosea versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 22(3), 394-399.
- Ministerio de Salud (2004). Situación actual de la salud mental en Costa Rica / Organización Panamericana de la Salud. San José, C.R. no. 10
- Ministerio de Salud(2012). Política Nacional de Salud Mental 2012-2021. —San José, Costa Rica: El Ministerio. 138 p. Recuperado en: [www.ministeriodesalud.go.cr](http://www.ministeriodesalud.go.cr)
- Ministerio de Salud de Costa Rica(2018).Recuperado 18/10/2018 en ([https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos\\_psicotropicos\\_estupefacientes/protocolos/protocolo\\_alprazolam.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos_psicotropicos_estupefacientes/protocolos/protocolo_alprazolam.pdf) )
- Martinez. (2016). Avances y perspectivas de futuro en la farmacoterapia de los trastornos de ansiedad.
- Nueva guía sobre trastorno de ansiedad generalizada (TAG).(2015). Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Obtenido de la web del CADIME. URL: <http://www.cadime.es/es/noticia.cfm?iid=trastorno-ansiedad-generalizada-tag>
- Laboratorios Biocodex (2001). Prospecto STRESAM Clorhidrato de Etifoxina 50 mg Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49987. ) Rue Barbes, Montrouge, Francia

- Loebach, P. (2013). Antidepressant Medication Augmented With Cognitive-Behavioral Therapy for Generalized Anxiety Disorder in Older Adults. *Am J Psychiatry*, 782–789.
- López Vantour, A., Aroche Arzuaga, A., Bestard Romero, J., y Ocaña Fontela, N. (2010). Uso y abuso de las benzodiazepinas. *Medisan*, 14(4)
- Lopez, (2012). Consumo de drogas en Costa Rica. Encuesta Nacional 2010: Consumo de medicamentos psicotrópicos sin prescripción médica. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. Área Desarrollo Institucional. Proceso de Investigación. San José, Costa Rica.
- Pagano E, Martínez E, Speranza, N, y Tamosiunas G. (2017). Caracterización de la prescripción de benzodiazepinas en un grupo de médicos internistas y psiquiatras de Uruguay, 2012. *Boletín Farmacológico*, 2017,8, 2.
- Palacio A. La ansiedad y sus posibles tratamientos; Etifoxina
- Panossiana A, W. G. (2010). Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy . *Phytomedicine* 17 , 481–493
- Panossian, A., Hovhannisyan, A., Abrahamyan, H., Gabrielyan, E., y Wikman, G. (2009). Estudio farmacocinético y farmacodinámico de la interacción del extracto de *Rhodiola rosea* SHR-5 con warfarina y teofilina en ratas. *Phytotherapy Research: una revista internacional dedicada a la evaluación farmacológica y toxicológica de productos naturales derivados* , 23 (3), 351-35
- Parks, DJ, LaFrance, LV, Calvo, RR, Milkiewicz, KL, Gupta, V., Lattanze, J. y Maguire, D. (2005). 1, 4-Benzodiazepine-2, 5-diones como antagonistas de moléculas pequeñas de la interacción HDM2-p53: descubrimiento y SAR. *Cartas de química bioorgánica y medicinal* , 15 (3), 765-770.
- Paz, A., et al (2016). Uso crónico y sobreindicación de benzodiazepinas en pacientes del Hospital Mario Mendoza, Honduras 2016. *Archivos de medicina*, 12(3), 23.

- Pineda, Olivares, Anzola y Ibáñez. (2017). Terapia farmacológica combinada de alprazolam-fluoxetina para el tratamiento de los problemas relacionados con ansiedad en perros. *Revista Científica*, 27(6), 375-384.
- QUIMEFA, L. (2009). New drugs from the Chemical-Pharmaceutical Management Group QUIMEFA. *Revista Cubana de Farmacia.*, 43(4), 131-140.
- Ram FSF, Jones PW, Castro AA, de Brito Jardim JR, Atallah AN, Lacasse Y, Mazzini R, Goldstein R, Cendon S. (2005). *La Biblioteca Cochrane Plus*The Cochrane Library
- Reyes Ticas, J. (2010). *Trastornos de ansiedad: Guía práctica para diagnóstico y tratamiento. Trastornos de ansiedad.*
- Rickels, K., Pollack, MH, Feltner, DE, Lydiard, RB, Zimbroff, DL, Bielski, RJ, ... y Pande, AC (2010). Pregabalina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada: un ensayo de 4 semanas, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de pregabalina y alprazolam. *Archivos de psiquiatría general* , 62 (9), 1022-1030.
- Rohloff, J., 2002. Volatiles from rhizomes of *Rhodiola rosea* L. *Phytochemistry* 59, 655–661.
- Rodriguez. (2013). *Vademécum Académico de Medicamentos 6ª Edición.* Universidad Nacional Autonoma de Mexico.
- Rojas, R. C., Herrera, D. I., Pujal, D. L., Matías, L. M., & Hernández, L. M. (2014). Resistance and sensibility to warfarin. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, vol.18 no.2, versión On-line ISSN 1025-0255.
- Saki, K., Bahmani, M., y Rafieian M. (2014). El efecto de las plantas medicinales más importantes en dos importantes trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión): una revisión. *Revista Asian Pacific de medicina tropical* , 7 , S34-S42
- Silva Castro, i Valls, L, y Faus, M. (2010). Revisión sistemática sobre la implantación y la evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Farmacia Hospitalaria*, 34(3), 106-124

- Schofield, M.(2016). Understanding Perceptions of Anxiety Disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 204(2).
- Stein, D. J. (2015). Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Advances in therapy*, 32(1), 57-68
- Stein y Hollander (2004). *Tratado de los trastornos de ansiedad*. ARS MEDICA.
- Sadock, K. y. (2011). *Psiquiatria Clinica* . Barcelona (España: Lippincott Williams y Wilkins.
- Shahzad N, Ahmad J, Khan W, Al-Ghamdi, S, Ain, M, Ibrahim, I,y Khanam, R. (2014). Interactions of atenolol with alprazolam/escitalopram on anxiety, depression and oxidative stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 117, 79-84.
- Spanakis, M., Vizirianakis, IS, Batzias, G., y Niopas, I. (2013). Interacción farmacocinética entre losartán y Rhodiola rosea en conejos. *Farmacología*, 91 (1-2), 112-116.
- Terapéutica, B. d. (2013). El trastorno de ansiedad generalizada. *Revista de la facultad de Medicina* , 56(4).
- Ugarte J (2018). Costa Rica sin estudios sobre la salud mental de los ticos. *Revista crchoy noticias 24/7*. Recuperado de <https://www.crhoy.com/nacionales/costa-rica-sin-estudios-sobre-salud-mental-de-los-ticos/>
- Van Diermen, D., Marston, A., Bravo, J., Reist, M., Carrupt, P.A., Hostettmann., K., 2009. Monoamine oxidase inhibition by Rhodiola rosea L. roots. *J. Ethnopharmacol.* 122, 397–401.
- Vega R y Mendiola E. (2010). Eficacia y seguridad de paroxetina-alprazolam en casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión. *Rev Mex Neuroci*, 11(6), 457-462.
- Wehry, B. (2015). Assessment and Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Curr Psychiatry Rep.* 5 Jul; 17 (7), 591.
- Woroń J y Siwek M. (2018). Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts. *Psychiatr. Pol.* 52(6): 983–996

