



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: *Passiflora* en el tratamiento de la
ansiedad y el insomnio**

Autor: Lucía Mourenza González

Tutor: Teresa Ortega Hernández-Agero

Convocatoria: Junio 2017

RESUMEN

El insomnio y la ansiedad son estados patológicos de creciente impacto en nuestra sociedad actual.

Es bien conocido el tratamiento farmacológico de estos trastornos por administración de hipnóticos, ansiolíticos y medidas de promoción del sueño. Sin embargo, la posible inducción de dependencia física, síndrome de abstinencia o la mayor posibilidad de interaccionar con otras sustancias del tratamiento farmacológico, hacen del fitoterapéutico una primera medida terapéutica de amplia y creciente aceptación entre los que padecen estas alteraciones.

La Pasiflora, dada su afinidad por el receptor GABA A, es una de las plantas medicinales indicadas para estos dos trastornos, siendo el objetivo de este trabajo el de remarcar, explicar y evidenciar, apoyándose en fundamentos químicos, fisiológicos y farmacológicos, la eficacia de su uso tanto para el tratamiento de estas dos patologías como en la deshabitación benzodiacepínica.

Para ello se realizó una revisión bibliográfica en relación con esos dos trastornos y la Pasiflora, constatándose la eficacia y seguridad de su uso en la deshabitación benzodiacepínica y el tratamiento del insomnio y la ansiedad de corta y larga duración. Sin embargo, la falta de consenso acerca de la naturaleza de sus principios activos así como el escaso número de estudios que remarquen dicha efectividad, condicionan el rigor de estas conclusiones. Dadas las ventajas que esta alternativa fitoterapéutica pudiera tener en estas dos patologías y en la deshabitación benzodiacepínica y la creciente aceptación de la misma por parte de la población, el profundizar y continuar estas líneas de investigación ya iniciadas resultaría conveniente e interesante.

Palabras clave: ansiedad; insomnio; sueño; estrés; *Passiflora*; plantas medicinales; productos naturales

INTRODUCCIÓN

El insomnio y la ansiedad son dos patologías de importante y creciente frecuencia en la actualidad.

Atendiendo a los resultados obtenidos en el estudio ESEMed España sobre la Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados (1), son los trastornos de ansiedad los más frecuentes, según los datos de prevalencia-año, representando un 6,2% de prevalencia y solo estando precedidos, en prevalencia-vida, por los trastornos depresivos. Se trata de un trastorno que afecta casi al doble de mujeres que de varones, siendo la ocupación el principal factor asociado a presentar un trastorno de ansiedad.

Por otra parte, el insomnio también es una patología de alta prevalencia en nuestro país. Según un estudio llevado a cabo entre la Escuela de Medicina de Stanford y el Hospital de Vall d'Hebron de Barcelona en 2010 (2), el insomnio afecta a uno de cada cinco españoles, siendo más frecuente con la edad y afectando más a las mujeres que a los hombres (23'9% vs 17'6%). Atendiendo a lo recogido en el Boletín Informativo de 2009 del Instituto Nacional de Estadística (INE) (3), el número medio de horas de sueño en la población española, incluida la siesta, es de 7 horas y 46 minutos al día, teniendo el 10,1 % de la población habitualmente dificultad para conciliar el sueño, el 20,8% despertándose varias veces mientras duerme y el 14,8% haciéndolo demasiado pronto.

Dado el impacto de estas dos patologías en nuestra sociedad, resulta realmente importante un conocimiento y estudio de estos estados patológicos y de las posibles alternativas terapéuticas.

La **Ansiedad** es una respuesta fisiológica normal que se desencadena ante situaciones en que el sujeto se siente amenazado por un estímulo externo o interno, nuevo o intenso que le permite asumirlo. Así esta respuesta prepara y adapta al individuo frente a dichos estímulos.

Es cuando esta respuesta sobrepasa determinados límites cuando se convierte en patológica, disminuyendo el funcionamiento y la adaptación al medio ambiente del sujeto que la padece. Según Velázquez et col. (Farmacología Básica y Clínica) (4), solo puede hablarse de ansiedad patológica cuando:

- a) Es demasiado intensa la relación con el estímulo que la provoca
- b) Se mantiene durante más tiempo del adecuado
- c) Surge sin estímulo que la desencadene, de forma espontánea
- d) Aparece ante estímulos que no debieran despertar dicha respuesta
- e) O presenta un tipo de respuesta inadecuada al estímulo que la suscita

Es importante diferenciarla del miedo. Según el DSM-5 (5), el miedo corresponde a la respuesta ante una amenaza real o inminente, mientras que la ansiedad es la anticipación a esa amenaza. Pueden solaparse, pero difieren entre ellos.

En la etiología de la ansiedad participan procesos muy variados. Se ha demostrado la intervención de factores genéticos, sociales, psicológicos, biológicos y/o culturales, viéndose afectados, como consecuencia de los mismos, circuitos de diferentes neurotransmisores como la noradrenalina, serotonina, dopamina o GABA a distintos niveles cerebrales, dando lugar a una sobreexcitación del Sistema Nervioso Central y Periférico.

El **Insomnio** se encuentra englobado dentro de las patologías por alteración en el sueño conocidas como disomnías. Es una alteración cuantitativa y/o cualitativa del sueño, un trastorno del mismo por dificultad en su conciliación o en su mantenimiento, en definitiva, un Desorden en el Inicio y en el Mantenimiento del Sueño (DIMS) ¹

Según la Clasificación Internacional de Desórdenes del Sueño / The International Classification of Sleep Disorders (ICSD) (5), para el diagnóstico del insomnio se han de cumplir los siguientes requerimientos o síntomas:

- Presencia de forma persistente de dificultad para la conciliación o el mantenimiento del sueño o sueño poco reparador durante al menos un mes.
- Que estas dificultades (o la fatiga diaria asociada) produzcan en el paciente una angustia o incapacidad de funcionamiento a nivel social o laboral clínicamente significativas.
- Que este desorden del sueño no ocurra exclusivamente durante el curso de otro desorden del sueño.

¹ Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders (DCSAD) de 1979

- Que esta alteración no se deba a los efectos fisiológicos directos de una determinada sustancia (ej. droga de abuso, fármaco) u otra situación médica o psiquiátrica.

Las principales causas del insomnio quedan clasificadas, según la Clínica de la Universidad de Navarra (6), en tres grupos decrecientes en frecuencia:

- Alteraciones emocionales de carácter reactivo y enfermedades psiquiátricas. En general, todas aquellas situaciones del individuo que se acompañan de intensa ansiedad, preocupación, tensión psíquica, angustia, miedo o tristeza.
- Enfermedades que producen dolores, fiebre, sensaciones físicas como las parestesias, picores, hormigueos, etc. Alteraciones que impidan la relajación previa al sueño o produzcan despertares a lo largo de la noche.
- Toma de sustancias. Ej: estimulantes (café, refrescos de cola, chocolate, etc.) a nivel de conciliación, alcohol con respecto al mantenimiento, etc.

Por otro lado, la etiología bioquímica y fisiopatológica del insomnio es algo que actualmente sigue siendo materia de investigación. Son muchos los estudios que relacionan el desarrollo del insomnio con un estado de sobreexcitación o hiperactividad; un estado de activación somática, cognitiva y cortical incrementada tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.

La vigilia y el sueño están modulados por medio de dos procesos fisiológicos: la homeostasis reguladora y responsable de la conducción del sueño, y el ritmo circadiano. Mientras es el factor homeostático el que determina la duración de la vigilia previa, el factor cronobiológico es el que establece la periodicidad de los ciclos sueño/vigilia. Así, un fallo en ambos o en solo uno de estos procesos, desencadenaría esta situación de hiperactividad y el consecuente estado de insomnio, que afectaría, como se ha demostrado, a las dos fases del sueño (REM y No-REM). (7)

Generalmente esta hiperactividad es debida a un FALLO HOMEOSTÁTICO.

Es importante que se mantenga un equilibrio homeostático de las múltiples sustancias que regulan los sistemas promotores del sueño (mediados por los neurotransmisores inhibitorios GABA y galanina del hipotálamo ventrolateral) y los de promoción y regulación de la vigilia (neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo posterolateral). Un fallo en la homeostasis de los mismos ocasionaría una

desestabilización del mecanismo modulador de la actividad promotora/reguladora de la vigilia y el sueño, impidiendo que ambos estados se alternen de forma ordenada y previsible.

Entre las sustancias cuyo equilibrio se ve afectado en el insomnio destacamos las siguientes (8):

- Una **disminución del ácido gamma aminobutírico (GABA)**, principal neurotransmisor inhibitor del SNC.
- Una **elevación de la hormona adrenocorticotropa y el cortisol**, las hormonas responsables del estrés y, consecuentemente, inhibitoras del sueño. Los niveles elevados de las mismas, se deben a una hiperactividad del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA).
- Además, según lo que afirman algunos estudios, la hiperactividad del eje HHA también produciría una **estimulación de la liberación de adrenalina**, lo cual explicaría el incremento de la misma en el insomnio y la manifestación de síntomas característicos de una sobreexcitación simpaticomimética.

Por otro lado, como ya se ha comentado, esta hiperactividad también puede deberse a una ALTERACIÓN EN EL RITMO CIRCADIANO DEL SUEÑO. Es este ritmo circadiano el que determina la periodicidad del ciclo sueño/vigilia, siendo este dependiente del ritmo intrínseco del núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, el marcapasos biológico, y de determinados estímulos que permiten sincronizar el marcapasos biológico con el ciclo día/noche: luz, la actividad física y horarios. Como responsable de este ritmo circadiano destaca la melatonina, un efector cronobiológico cuya periodicidad de secreción determina el ritmo sueño/vigilia, encontrándose el núcleo paraventricular, responsable de la secreción de melatonina, inhibido por el día y estimulado por la noche. Algunos investigadores han descubierto **niveles inferiores de melatonina** en pacientes de insomnio. El *jet lag* o los trabajos nocturnos podrían ser causas de estas alteraciones en el ritmo circadiano y por tanto causantes de insomnio.

En definitiva, podemos observar que tanto ansiedad como insomnio encuentran su explicación en una sobreexcitación o hiperactividad a nivel del Sistema Nervioso. De hecho, en diversos estudios (9) (10) ha quedado, incluso, reflejada la relación entre la ansiedad y el insomnio pudiendo ser causa la primera de la segunda.

Dada la estrecha relación entre ambos, el **tratamiento farmacológico** de estas dos patologías resulta muy similar.

Como es lógico, este tratamiento está orientado hacia la disminución de esta hiperactividad a nivel del SNC. Es por ello por lo que se dirige hacia un efecto estimulador de la liberación o del efecto de los neurotransmisores depresores del SNC entre los que destaca el GABA.

Entre las alternativas farmacológicas para el tratamiento de estas alteraciones figuran los ansiolíticos y los hipnóticos, depresores de SNC. El mecanismo de acción de ambas terapias está relacionado con el receptor GABA. Son muchos los estudios que apoyan la existencia de distintos subtipos de receptores GABA, teniendo el subtipo 1 un efecto sedante y de amnesia anterógrada y siendo el 2 el responsable de los efectos ansiolíticos.

- **Benzodiazepinas sedantes-hipnóticas:** se unen a un sitio específico para las mismas del receptor gabaérgico (receptor benzodiazepínico), incrementando, con esta unión, la afinidad del GABA por sus sitios de acción y la frecuencia de apertura de los canales de cloro, lo cual estimula la transmisión inhibitoria gabaérgica. Actúan a nivel de los receptores benzodiazepínicos 1 y 2, siendo efectivas tanto para el tratamiento del insomnio como de la ansiedad.
- **Sedantes-hipnóticos no benzodiazepínicos:** zaleplón, zoplicona y zolpidem. Actúan selectivamente sobre los receptores benzodiazepínicos de tipo 1, pero no en los de tipo 2, no pudiendo ser así utilizados para el tratamiento de la ansiedad.
- **Antidepresivos con efectos sedantes-hipnóticos** en pacientes no depresivos por sus efectos estimuladores de la aparición de sueño: tricíclicos, trazodona, mirtazapina y nefazodona.
 - **Melatonina** para el tratamiento del insomnio influido por alteración en los ritmos circadianos (*jetlag*).
- Además para el tratamiento de la ansiedad se puede recurrir a **otras alternativas** como pueden ser:
 - Buspirona: actúa a nivel de los receptores 5HT_{1A} de serotonina, produciendo depresión central.
 - Algunos beta bloqueantes: propranolol, atenolol.

Las benzodiacepinas son las alternativas farmacológicas terapéuticas más utilizadas para el tratamiento de estas dos patologías, difiriendo únicamente en la dosis utilizada (dosis altas en insomnio y bajas en ansiedad). Sin embargo, a pesar de su eficacia y la del resto de terapias farmacológicas, éstas presentan efectos adversos. La posible inducción de dependencia, síndrome de abstinencia, cambios cognitivos y el número de posibles interacciones que las distintas alternativas farmacológicas pueden tener han hecho que la fitoterapia se convierta en un campo de estudio terapéutico de interés en relación con patologías de tan elevada incidencia en nuestra sociedad.

Entre estas posibilidades terapéuticas basadas en plantas medicinales se encuentra la *Passiflora incarnata* L., siendo la eficacia y la seguridad de su uso en el tratamientos de los dos trastornos ya descritos el objeto de nuestro estudio.

Pasiflora

Passiflora incarnata L. es una planta perteneciente a la familia de las *Passifloraceae*, conocida comúnmente bajo nombres como pasionaria, rosa o flor de la pasión (ya que la parte interior de su flor recuerda a la corona de espinas con la que “coronaron” a Cristo antes de su crucifixión). Fue por primera vez descrita en 1553 por Pedro Cieza de León durante la colonización española de América del Sur.

Se trata de una planta trepadora, perenne y de tallos leñosos y vellosos (pelos unicelulares). Sus hojas se caracterizan por ser trilobuladas, aserradas y aciculadas dispuestas de manera alterna. Sus flores son grandes y solitarias, con una corola blanca (o rojiza) de cinco pétalos y una corona de filamentos púrpura más largos en su interior. El fruto brota del centro de la flor siendo ovoide, anaranjado, carnoso y de semillas negras (11).

Passiflora incarnata L. es una planta oficial. Según lo recogido en la Real Farmacopea Española (12), la droga (*Passiflorae herba*) está constituida por “las partes aéreas, fragmentadas o cortadas, desecadas de *Passiflora incarnata* L. También puede contener flores y/o frutos. Contiene no menos del 1,5% de flavonoides totales expresados como vitexina (C₂₁H₂₀O₁₀; Mr 432,4), calculado respecto a la droga desecada”. Por otro lado, la Farmacopea europea incluye además el extracto seco de pasiflora obtenido de sus flores (*Passiflorae herbae extractum siccum*), el cual debe contener como mínimo un 2,0% de flavonoides expresados como vitexina.

Las partes aéreas que constituyen la droga de esta planta, contienen:

- **flavonoides** (apigenina, luteolina, quercetol, crisina, etc.; C-heterósidos orientina, isoorientina, vitexina, isovitexina, escaftósido, etc.), trazas de **alcaloides de tipo indólico** (harmano, harmina, harmalina, harmalol y harmol), **cumarinas**, **ácidos fenólicos**, **esteroles**, **aceite esencial** (pequeña cantidad), **maltol** (en muy baja concentración y según diversos autores un producto resultante de la desecación en el procesado de la droga), **aminoácidos** (GABA) y un **glucósido cianógeno** (ginocardina)

En lo referente a sus usos, si bien las monografías de las organizaciones más representativas coinciden en lo general, difieren en pequeños matices: (13) (14)

	EMA	ESCOP
INDICACIONES	Aliviar síntomas leves de estrés mental Ayudar a conciliar el sueño Indicaciones basadas en el UT	Casos de intranquilidad inquietud, tensión e irritabilidad con dificultad para conciliar el sueño
POSOLOGÍA	Adolescentes de más de 12 años y adultos, por vía oral: - Droga pulverizada: 0,5-2 g de droga/1 a 4 veces/día - Infusión: 1-2 g droga/150 ml agua/1-4 veces/día - Extracto fluido (1:8; disolvente de extracción 25% etanol): 2-4 ml/hasta 4 veces/día - Extracto fluido (1:1; disolvente de extracción 25% etanol): 0,5-2 ml/hasta 4 veces/día - Extracto fluido (1:1; disolvente de extracción 70% etanol): 2 ml/hasta 3 veces/día No recomendado su uso en niños menores de doce años, embarazo y lactancia	Adultos y ancianos: - Droga pulverizada: 0,5-2 g de droga/1 a 4 veces/día - Infusión: 2,5g/ 3-4 veces/día - Tintura (1:8): 1-4 ml/3-4 veces/día - otros preparados equivalentes En niños de 3 a 12 años siempre que sea bajo vigilancia médica, se puede administrar pasiflora dependiendo la posología del peso corporal.

Tabla 1 Indicaciones y posología de *Passiflora incarnata* según las monografías de la EMA y ESCOP

En la actualidad se encuentran diferentes presentaciones de pasiflora, tanto en presentación única como en combinación con otras plantas medicinales.

Preparación	Periodo de uso médico	Dosis y fórmula	Posología	Indicación
Extracto seco, DER 5-7:1, disolvente de extracción etanol 60% V/V	En mercado desde 2002	Comprimido recubierto (200 mg extracto por comprimido)	Adultos y niños mayores de 12 años: 400 mg (2 comprimidos/día)	Para el alivio de los síntomas suaves del estrés
Extracto seco, DER 5:1, disolvente de extracción etanol 50% V/V	Registrado en 2007	Comprimido recubierto (425 mg extracto por comprimido)	Adultos y niños mayores de 12 años: 1275 mg (2-3 comprimidos/día)	Producto tradicional a base de plantas para el alivio de los síntomas suaves del estrés y la ayuda en la conciliación del sueño
<i>Passiflora incarnata</i> L., herba	Registrado en 2009	Cápsula dura (300 mg/cápsula)	Adultos y niños mayores de 12 años: 600 mg-1800 mg (2-6 cápsulas/día)	Producto tradicional a base de plantas para el alivio de los síntomas suaves del estrés y la ayuda en la conciliación del sueño
<i>Passiflora incarnata</i> L., herba	Registrado en 2012	Cápsula dura (250 mg/cápsula)	Adultos y niños mayores de 12 años: 500 mg-2 g (2-8 cápsulas/día)	Producto tradicional a base de plantas para el alivio de los síntomas suaves del estrés y la ayuda en la conciliación del sueño
<i>Passiflora incarnata</i> L., Herba	Registrado en 2012	Cápsula (400mg/cápsula)	Adultos y niños mayores de 12 años: 400 mg-2g (1-4 cápsulas/día)	Producto tradicional a base de plantas para el alivio de los síntomas suaves del estrés y la ayuda en la conciliación del sueño

Tabla 2 Productos de *Passiflora incarnata* a nivel de Mercado español (15)

El uso de la Pasiflora con fines terapéuticos se remonta mucho en el tiempo. (16) Su uso prehistórico puede datarse antes del Periodo Arcaico Tardío en Norteamérica (8000-2000 a.c.), siendo empleada, con fines tranquilizantes, por diferentes pueblos de Centro y Sudamérica, entre los cuales se encontrarían los aztecas. De forma tradicional, esta planta ha sido utilizada como sedante, ansiolítico, anticonvulsivante, antiespasmódico, antidiabético además del tratamiento del asma, bronquitis y tos ferina.

Cuenta con actividad farmacológica demostrada como ansiolítico, sedante, anticonvulsivante, analgésico, en TDAH pudiendo ser eficaz y siendo materia de investigación en el tratamiento de adicciones y en la deshabitación a las benzodiacepinas.

El mecanismo de acción por el cual se explican estas actividades farmacológicas es a nivel del neurotransmisor inhibitorio GABA, teniendo sus principios activos (probablemente los flavonoides c-heterósidos) un efecto de activación del GABA A y de inhibición de la recaptación del mismo.

Dado su efecto a nivel del GABA, es lógico el uso de la pasiflora como alternativa a las benzodiacepinas y resto de opciones farmacológicas en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio.

OBJETIVOS

- Comprender las bases fisiológicas y químicas del tratamiento farmacológico habitual del insomnio y la ansiedad, a fin de compararlo con el nivel de acción de la pasiflora y entender, de este modo, la efectividad de la misma en el tratamiento de estos trastornos.
- Evidenciar y remarcar, con el apoyo de varios estudios científicos que lo avalen, la eficacia, la seguridad y el impacto del tratamiento del insomnio y la ansiedad con *Passiflora incarnata*.
- Resaltar la importancia de esta alternativa terapéutica.
- Estudiar la posibilidad de su uso como medio de deshabitación del uso de benzodiacepinas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos referenciados en diferentes bases de datos científicas (PubMed, Embase, Sciencedirect...), de las monografías publicadas por las organizaciones más representativas (Comisión E, EMA y ESCOP) y de diferentes páginas web relacionadas con sociedades científicas como SEFIT.

En lo referente a los artículos científicos revisados, se estableció como criterio de inclusión una antigüedad máxima de diez años desde su publicación, no obstante lo cual también se consideraron publicaciones anteriores debido a su relevancia científica.

- Las palabras clave utilizadas en esta revisión bibliográfica fueron: “anxiety”, “insomnia”, “*passiflora* and anxiety”, “*passiflora* and insomnia”, “anxiety treatment”, “insomnia treatment”, “*passiflora* and GABA”, “*passiflora* and benzodiazepines”

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Passiflora incarnata es una de las alternativas terapéuticas más utilizadas y estudiadas para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. Son muchos los ensayos realizados con el fin de evidenciar el mecanismo por el cual ejerce su acción depresora sobre el SNC así como la eficacia y la seguridad en el uso de la pasiflora como tratamiento de estos estados patológicos.

Los ensayos experimentales realizados con pasiflora evidencian una actividad de la misma o un **mecanismo de acción** a nivel del receptor de GABA.

En 2008 quedó demostrado, por primera vez en un estudio *in vivo* (17), el mecanismo de acción ansiolítico de un extracto de *Passiflora incarnata* a nivel del GABA, tras comprobar que no quedaba revertido su efecto ansiolítico con la administración de un antagonista específico del receptor serotoninérgico 5-HT 1A (WAY-100 635) y, por el contrario, sí lo hacía con la administración de flumazenilo (inhibidor del receptor GABA A y receptor benzodiazepínico).

Por otro lado, en 2010 se llevó a cabo un estudio *in vitro* en que quedaba reflejado un mecanismo de acción de la pasiflora tanto de inhibición de la recaptación del GABA sobre el receptor GABA A como de modulación del receptor GABA B (18). De manera más reciente, en mayo de 2016, un estudio en ratones demostraba el ejercicio de distintos efectos relacionados con una acción a nivel del receptor GABA A de un extracto de *Passiflora incarnata*, ratificando así el mecanismo de acción de la misma a este nivel. (19)

La naturaleza de los **principios activos responsables** de este efecto sigue siendo materia de investigación para la comunidad científica.

En general, esta actividad sobre el receptor GABA A se atribuye a los flavonoides que se encuentran presentes en la pasiflora, especialmente la crisina (20) y, en mayor concentración, en *Passiflora incarnata*. Respecto a esto, en recientes estudios *in vitro* e *in vivo* se afirma que dichos flavonoides son solo profármacos de los verdaderos principios activos de esta planta: los ácidos hidroxifenilacéticos resultantes del metabolismo intestinal de los mismos. Esta afirmación explicaría la actividad biológica dependiente de la vía de administración, careciendo por ello, como quedó demostrado con el kaempferol y la quercitina (21), de efectos ansiolíticos cuando es administrada por vía intraperitoneal (22).

A pesar de todo esto y como ya se ha comentado, no se ha llegado todavía a una conclusión final con respecto a los verdaderos principios activos de *Passiflora incarnata*. En su momento se creía que el efecto ansiolítico y depresor del SNC se debía a la acción de los alcaloides indólicos presentes en la pasiflora al presentar una acción inhibidora de la MAO-A.

Por otro lado, en estudios recientes *in vitro*, viendo que esta mayor actividad se presentaba en los extractos hidroetanólicos, se llevó a cabo el aislamiento de la fracción más pura con máxima actividad ansiolítica. Fruto de este aislamiento, quedó identificado un derivado trisustituido de una benzoflavona en cuya estructura flavónica, y sobre las posiciones 6 y 7, cuenta con un grupo benceno fusionado. Por ello, se consideró al mismo como responsable de la actividad depresora del SNC de la pasiflora a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal en ratones (23). Sin embargo, en estudios posteriores se ha indicado que este compuesto no se encuentra presente en las variedades más empleadas de la pasiflora en fitoterapia. En un estudio llevado a cabo en

2010, solo se detectó el mismo, y en cantidad no destacable, en una de las tres variedades comercializadas estudiadas (24).

A pesar de la incertidumbre en torno a los principios activos responsables de la actividad de la pasiflora, la **eficacia y la seguridad** del uso de la misma en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio resulta algo más contrastado y demostrado.

En el tratamiento de la ansiedad, la eficacia del uso de la pasiflora ha tratado de equipararse a la de las benzodiazepinas. En 2001, se llevó a cabo, por primera vez, un estudio doble ciego en el que se comparaba la eficacia del tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (GAD) con oxazepam con la administración de Pasiflora en solución. Se observó que, en una muestra de 36 pacientes con GAD, era equiparable el efecto ansiolítico de 45 gotas al día de la solución de pasiflora con la administración de 30 mg al día de oxazepam. También se vio que, en el caso de la pasiflora, la frecuencia con que se veía alterada la capacidad de trabajo era mucho menor, aunque es cierto que, en términos generales, las dos alternativas estudiadas eran equiparables en efectos secundarios (25).

Además, parece que la pasiflora también podría ser útil en la ansiedad circunstancial. En 2008, se llevó a cabo un estudio en el que se evaluaba la eficacia del uso de la pasiflora en pacientes que iban a ser sometidos a cirugía. Se observó que, dentro de los 60 pacientes estudiados, aquellos a los que se les administró 500 mg de *Passiflora incarnata* en cápsulas noventa minutos antes de la intervención presentaron niveles significativamente más bajos que los control (a los que se les había administrado un placebo) (26). En 2012, un estudio doble ciego similar sobre una muestra de 60 pacientes de entre 25 y 55 años que iban a ser sometidos a una anestesia epidural, evaluó la eficacia de la administración de 700 mg/mL de un extracto acuoso de pasiflora frente al placebo administrado al grupo control. Se observó que la pasiflora suprimía significativamente el incremento de ansiedad previa a esta anestesia sin afectar al nivel de sedación ni a la función hemodinámica y psicomotora del paciente (27)

De este modo quedaba demostrada la acción ansiolítica de la pasiflora en ansiedad tanto de corta como de larga duración.

Sin embargo, a pesar de los resultados observados, en dos estudios publicados en 2007 y 2013 respectivamente (28) (22), se consideró que, dada la falta de más estudios al respecto y las lagunas presentes en los mismos (al no constar descritas las partes

utilizadas en las preparaciones de pasiflora), los estudios eran inconcluyentes, aunque no despreciables, en relación con la efectividad de la pasiflora en el tratamiento de la ansiedad.

Ampliando el número de estudios al respecto, en enero de este mismo año se publicó en la revista “Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal” un estudio doble ciego en el que se compara la acción ansiolítica de 260 mg de *Passiflora incarnata* con 15 mg de midazolam en 40 voluntarios treinta minutos antes de ser sometidos a una cirugía de extracción bilateral del tercer molar inferior. Se observó que la acción ansiolítica de ambos era equiparable, no interfiriendo en la memoria la pasiflora (29).

Dada la relación ya comentada entre ansiedad e insomnio observada en diversos estudios, se han estudiado también los posibles efectos sedantes y la eficacia que el uso de la pasiflora en este estado patológico pudiera tener.

En 2014, un equipo de investigación de la escuela de Psicología y Psiquiatría de la Universidad de Clayton (Australia) midió la eficacia del uso de té de *Passiflora incarnata* en un estudio doble ciego sobre 41 adultos con insomnio primario, en quienes se medía, durante una semana y por medio de un polisonmógrafo, el efecto que sobre el sueño tenía la ingesta de tres tazas del mismo al día frente a un placebo. Se observó que la calidad subjetiva del sueño era significativamente superior en aquellos que habían bebido el té de pasiflora. Por otro lado, no se observaron variaciones en las variables medidas por el polisonmógrafo, explicándose esto por la pequeña dosis administrada y otras limitaciones del estudio (30). Esta circunstancia, junto al hecho de que el placebo utilizado en el estudio no encaja con lo definido y científicamente aceptado como placebo por Finiss et al. en 2010 (31), hace científicamente débil este estudio.

Años antes, en 2003, Kamaldeep Dhawan concluía que el extracto metanólico de hojas de *Passiflora incarnata*, en una dosis de 200 mg/kg, tenía una actividad sedante significativa, además de anticonvulsivante, de depresión del SNC y, a mitad de esa dosis, ansiolítica (32).

Con respecto a la seguridad del uso de la pasiflora, según la FDA ésta se encuentra clasificada como GRAS (“generally regarded as safe”). Solo se ha visto relacionada la misma con rinitis y asma alérgica, habiéndose detectado un caso de hipersensibilidad en un técnico de farmacia que preparaba extractos de *P. alata* (33), y con contracciones uterinas, desaconsejándose su uso en embarazadas. El único caso de

toxicidad con una serie de efectos adversos (náuseas, vómitos, sedación y, ocasionalmente, taquicardia y prolongación del intervalo QT, sin relación causa-efecto probada en la última) detectados como consecuencia de automedicación de *Passiflora incarnata*, se dio en el año 2000 en una mujer de 34 años (34).

Por otro lado, no habiéndose relatado contraindicaciones o interacciones adversas, se han observado interacciones beneficiosas de sinergismo tanto con el Hipérico en el tratamiento de la depresión (35) como con fármacos antidiabéticos o hipolipidémicos (36).

Más allá incluso de la alternativa terapéutica para éstos y otros estados patológicos, se ha postulado el uso de la pasiflora como **medio de deshabituación al tratamiento benzodiazepínico**, dadas los inconvenientes y el creciente abuso que se está haciendo del mismo, como bien quedó reflejado en el Informe de utilización de medicamentos de 2014 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (37).

En 2003, en un estudio *in vitro*, se comparó el efecto que la administración de diazepam, de un extracto etanólico de benzoflavonas de *Passiflora incarnata* en distintas dosis o de una combinación de ambos, ejercía, tras veintidós días de tratamiento y tres de descanso, sobre una muestra de ratones. Se observó que mientras el diazepam generaba dependencia y síndrome de retirada, la administración de BZF en sus distintas dosis no lo hacía y que la combinación de estas BZF con el diazepam disminuía significativamente estos efectos. (38)

CONCLUSIONES

La Pasiflora, dada su afinidad por el receptor GABA A, es una de las plantas medicinales indicadas para el tratamiento de dos trastornos de importante impacto en nuestra sociedad: la ansiedad y el insomnio. Las interacciones, efectos adversos, dependencia y síndrome de retirada que caracterizan a sus alternativas terapéuticas y, especialmente a la más utilizada (benzodiazepinas), hacen del tratamiento fitoterapéutico, una primera medida terapéutica de amplia y creciente aceptación entre los que padecen estas alteraciones. De hecho una encuesta realizada por INFITO determina que el 91% de los españoles preferiría tomar preparados de plantas medicinales antes que medicamentos de síntesis para combatir el insomnio (39).

Por ello, la efectividad de *Passiflora incarnata* en el tratamiento de estas patologías, observada en diversos estudios, no debe ser despreciada. Se ha observado su efectividad tanto en la ansiedad de corta duración como en la de larga duración y, dada la demostrada relación entre ambas patologías, en insomnio, aunque esta última ha sido menos verificada.

Sin embargo, a pesar de las evidencias halladas respecto a la efectividad de su uso en dichas patologías, son necesarios más estudios al respecto, dadas las lagunas en aspectos tales como los principios activos de la misma y la falta de estudios de fuerte rigor científico que corroboren dicha efectividad. La seguridad que se ha observado en su uso así como esa creciente aceptación del tratamiento fitoterapéutico y las ventajas del mismo frente al farmacológico, hacen interesante y hasta necesario un mayor desarrollo y profundización en el estudio de estas posibles aplicaciones fitoterapéuticas.

Además, teniendo en cuenta la aparente eficacia de *Passiflora incarnata* en relación con el síndrome de retirada y la dependencia benzodiacepínica, el estudio de la posibilidad de su uso único o combinado para la deshabitación benzodiacepínica abre nuevas líneas de investigación al respecto.

REFERENCIAS

- (1) Haro J. M, Palacín C, Vilagut G, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. Med Clin 2006; 126:445-51. doi: 10.1157/13086324
- (2) Ohayon M. M and Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. Sleep Medicine 2010; 11(10): 1010-1018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.018>
- (3) Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: INE; Boletín Informativo. Año 2009. Disponible en: <http://www.ine.es/revistas/cifraine/0209.pdf>
- (4) Bousoño M, Arango C, Bascarán M. T, et al. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I et al. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Buenos Aires; Madrid. Medica Panoamericana; 2008. p. 275-290
- (5) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2001.

- (6) Clínica Universidad de Navarra [Internet]. Navarra. CUN; Insomnio. Año 2015. Disponible en: <http://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/insomnio>
- (7) National Sleep Foundation. Sleep-Wake Cycle: Its Physiology and Impact on Health. National Sleep Foundation, 2006.
- (8) Jessica C, Levenson P. D. The Pathophysiology of Insomnia. Chest 2015; 147(4): 1179-1192. doi:10.1378/chest.14-1617.
- (9) Potvin O, Lorrain D, Belleville G, et al. Subjective sleep characteristics associated with anxiety and depression in older adults: a population-based study. International Journal of Geriatric Psychiatry 2014; 29(12). doi: 10.1002/gps.4106
- (10) Spoormaker V, Van den Bout J. Depression and anxiety complaints; Relations with sleep disturbances. European Psychiatry 2005; 20(3):243-245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.11.006>
- (11) Iglesias I, Fernández B. Tratamiento fitoterápico del estrés: Pasiflora. En: Carretero M. E, Ortega T, Martín T, et al. Plantas Medicinales y Fitoterapia II Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en España; 2002. p. 190-192
- (12) Real Farmacopea Española. *Passiflora incarnata*. RFE 2005.
- (13) EMA/HPMC. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. European Medicines Agency 2007; EMEA/HMPC/230962/2006.
- (14) ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second Edition Completely Revised and Expanded. ESCOP and Thieme 2003.
- (15) EMA/HPMC. Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba. European Medicines Agency 2014; EMA/HMPC/669738/2013.
- (16) Rättsch, C. The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and Its Applications 2005; p. 996- 1002, Inner Traditions / Bear & Co.
- (17) Grundmann O, Wang J, McGregor J, et al. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. Planta Medica 2008; 74(15):1769-73 doi: 10.1055/s-0028-1088322
- (18) Appel K, Rose T, Fiebich B, et al. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L.. Phytotherapy Research 2011; 25: 838–843. doi:10.1002/ptr.3352
- (19) Jawna-Zbońska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, et al. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. Phytotherapy Research 2016; 30: 781–789. doi: 10.1002/ptr.5578.
- (20) Zhai K, Hu L, Chen J, et al. Chrysin induces hyperalgesia via the GABAA receptor in mice. Planta Medica 2008; 74(10):1229-34 doi: 10.1055/s-2008-1081288

- (21) Vissiennon C, Nieber K, Kelber O, et al. Route of administration determines anxiolytic activity of the flavonols kaempferol, quercetin, and myricetin – are they prodrugs? *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2012; 23(7):733-740 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.03.017>
- (22) Miroddi M, Calapai G, Navarra V, et al. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trial. *Journal of Ethnopharmacology* 2013; 150(3): 791-804
- (23) Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *Journal of Ethnopharmacology* 2001; 78(2-3):165-70
- (24) Holbik M, Stanimira K, Mayer N et al. Apparently No Sedative Benzoflavone Moiety in *Passiflorae Herba*. *Planta Medica* 2010; 76(7):662-4
- (25) Akhondzadeh S, Naghavi H. R, Vazirian M, et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2001; 26: 363–367. doi:10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x
- (26) Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, et al. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 106(6):1728–32.
- (27) Aslanargun P, Cuvaz O, Dikmen B, et al. *Journal of Anesthesia* 2012; 26: 39. doi:10.1007/s00540-011-1265-6
- (28) Miyasaka L. S, Atallah N. A, Soares B. *Passiflora* for anxiety disorder *The Crochane Library* 2007; doi: 10.1002/14651858.CD004518.pub2
- (29) Dantas L-P, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza L-M, Groppo F-C. Effects of *Passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2017; 22(1):e95-e101. doi:10.4317/medoral.21140.
- (30) Ngan A, Conduit R. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality. *Phytotherapy Research* 2011; 25(8):1153-9. doi: 10.1002/ptr.3400
- (31) Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, et al. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2001; 26: 369–373. doi:10.1046/j.1365-2710.2001.00366.x
- (32) Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Evaluation of Central Nervous System Effects of *Passiflora incarnata* in Experimental Animals. *Journal of Pharmaceutical Biology* 2003; 41(2). doi: <http://dx.doi.org/10.1076/phbi.41.2.87.14241>
- (33) Giavina-Bianchi P, Castro F, Machado ML, et al. Occupational Respiratory Allergic Disease Induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. *Annals of*

Allergy, Asthma & Immunology 1997; 79(5). doi:
[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63042-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63042-6)

- (34) Fisher A. A, Purcell P, Le Couteur D. G. Toxicity of *Passiflora incarnata* L Journal of Toxicology: Clinical Toxicology 2000; 38(1): 63-66. doi:
<http://dx.doi.org/10.1081/CLT-100100919>
- (35) Fiebich BL, Knörle R, Appel K, et al. Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and passion flower (*Passiflora incarnata*): in vitro and in vivo evidence of synergy between *Hypericum* and *Passiflora* in antidepressant pharmacological models. Fitoterapia 2011; 82(3): 474-480. doi: 10.1016/j.fitote.2010.12.006
- (36) Gupta RK, Kumar D, Chaudhary AK, et al. Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. In streptozotocin-induced diabetes in mice. Journal of Ethnopharmacology 2012; 139(3): 801-806. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.021>
- (37) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad/AEMPS. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012. AEMPS 2014.
- (38) Dhawan K, Dhawan S, Chhabra S. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus: A non-habit forming anxiolytic. J Pharm Pharmaceut Sci 2003; 6(2):215-222
- (39) Rodriguez, R. El 91% de los españoles prefiere la fitoterapia contra el insomnio del verano. DiarioFarma 2015. Disponible en:
<https://www.diariofarma.com/2015/07/14/el-91-de-los-espanoles-prefiere-la-fitoterapia-contra-el-insomnio-del-verano>)