

rdf

Revista de Fitoterapia



ÓRGANO OFICIAL



SEFIT
SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FITOTERAPIA



Amefit
Asociación Mexicana de Fitoterapia



SOCHIFITO
Sociedad Chilena de Fitoterapia



SPFFito
Sociedade Portuguesa de
Fitoterapia



ABFIT
Associação Brasileira
de Fitoterapia



**SOCIEDAD
LATINOAMERICANA
DE FITOMEDICINA**

Manejo del estrés moderado con una asociación de plantas medicinales adaptógenas, vitamina B₆ y magnesio

EDICIÓN ESPECIAL PARA



Février 2019



FIGURA 1. Eleuteroco (*Eleutherococcus senticosus*).
Foto: S. Cañigual.

Manejo del estrés moderado con una asociación de plantas medicinales adaptógenas, vitamina B₆ y magnesio

Antonio Miguel Martín Almendros^a

Juan Carlos Ocaña Tabernero^b

Francisco Marín Jiménez^c

^a Médico de Atención Primaria en la Comunidad Autónoma de Andalucía. Director Centro Médico Naturalia, Motril (Granada)

^b Asistencia Médica Sanitaria en la Universidad de Alcalá, Comunidad de Madrid. Profesor Clínico de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá

^c Médico de Atención Primaria en la Comunidad Autónoma de Cataluña. Centro de Atención Primaria Disset de Setembre, El Prat de Llobregat (Barcelona)

Dirección de contacto:

Antonio Miguel Martín Almendros
C/ Río Tajo, 5. Bajo
18.600 Motril (Granada)
miguelmartinalmendros@gmail.com

Resumen

El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad de un producto comercial compuesto por extractos secos de raíz de rodiola y raíz de eleuterococo, con magnesio y vitamina B₆, en el manejo de síntomas psíquicos y somáticos asociados al estrés. Se realizó un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, abierto, en el ámbito de atención primaria en el que participaron 112 pacientes, con una puntuación inicial de 14-30 puntos en la escala de Hamilton para la ansiedad (HAMA). Fueron tratados durante 50 días con 2 o 3 comprimidos diarios del producto, observándose una disminución promedio de 8,5 puntos en la escala HAMA. Un 53,4% de los pacientes acabó el estudio con una puntuación menor de 14 puntos en la escala HAMA, lo que equivale a "ausencia ansiedad". Asimismo, se estudiaron los efectos del producto mediante la escala CGI-gravedad, consiguiendo una disminución de 1,52 puntos, y una tolerabilidad excelente. Se concluye que el producto estudiado permite una mejoría altamente significativa ($p < 0,001$) y una remisión de los síntomas asociados al estrés leve y moderado y que puede considerarse una opción terapéutica adecuada en pacientes en fases tempranas del estrés.

Palabras clave

Estrés, ansiedad, adaptógenos, HAMA, rodiola, eleuterococo.

Controle do stress moderado com uma associação de plantas medicinais adaptogénicas, vitamina B₆ e magnésio

Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e segurança de um produto comercial composto de extratos secos de raízes e rizomas de rodiola e de raízes de eleuterococo, com magnésio e vitamina B₆, no controlo de sintomas psíquicos e somáticos associados ao stress. Um estudo observacional, prospetivo, multicêntrico e aberto foi conduzido no âmbito dos cuidados primários de saúde, no qual 112 pacientes participaram, com uma pontuação inicial de 14 a 30 pontos na escala de Hamilton para ansiedade (HAMA). Eles foram tratados durante 50 dias com 2 ou 3 comprimidos por dia do produto, observando uma redução média de 8,5 pontos na escala HAMA. 53,4% dos pacientes terminaram o estudo com uma pontuação inferior a 14 pontos na escala HAMA, o que equivale a “ausência de ansiedade”. Da mesma forma, os efeitos do produto foram estudados através da escala de severidade CGI, alcançando um decréscimo de 1,52 pontos e uma excelente tolerabilidade. Conclui-se que o produto estudado permite uma melhoria altamente significativa ($p < 0,001$) e uma remissão dos sintomas associados ao stress leve e moderado e que pode ser considerada uma opção terapêutica adequada em pacientes nos estágios iniciais de stress.

Palavras-chave

Stress, ansiedade, adaptógenos, HAMA, rodiola, eleuterococo.

Moderate stress management strategy with an association of adaptogenic medicinal plants, vitamin B₆ and magnesium

Abstract

The objective of this work was to evaluate the efficacy and safety of a commercial product composed of dry extracts of root and rhizome of *rodiola* and *eleutherococcus* root, with magnesium and vitamin B₆, in the management of psychic and somatic symptoms associated with stress. An observational, prospective, multicenter, open study was conducted in the primary care setting in which 112 patients participated, with an initial score of 14-30 points on the Hamilton scale for anxiety (HAMA). They were treated during 50 days with 2 or 3 tablets daily of the product, observing an average decrease of 8.5 points in the HAMA scale. 53.4% of the patients finished the study with a score lower than 14 points on the HAMA scale, which is equivalent to “absence anxiety”. Likewise, the effects of the product were studied through the CGI-severity scale, achieving a decrease of 1.52 points, and excellent tolerability. It is concluded that the product studied allows a highly significant improvement ($p < 0.001$) and a remission of the symptoms associated with mild and moderate stress and that it can be considered an adequate therapeutic option in patients in the early stages of stress.

Keywords

Stress, anxiety, adaptogens, HAMA, *rodiola*, *eleutherococcus*.

Introducción

Según el Informe Anual del Sistema Nacional de Salud del año 2016, el 7% de la población adulta en España sufre de ansiedad crónica ⁽¹⁾. En esta misma línea, la Organización mundial de la Salud (OMS) ha calificado el estrés como “la epidemia del siglo XXI” ⁽²⁾, ya que durante el año 2015, unos 264 millones de personas a nivel mundial y unos 36 millones en Europa presentaron distintos trastornos de ansiedad ⁽³⁾.

El término “estrés” abarca el conjunto de reacciones fisiológicas que genera el organismo en respuesta a las amenazas. Estas presiones pueden tener un origen intrínseco, como la búsqueda de la perfección y las altas ambiciones personales, o provenir de factores externos como la presión social o el exceso de carga de trabajo. Nuestro organismo es capaz de adaptarse a las nuevas circunstancias y funcionar bajo dicha presión, activando el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, produciéndose la liberación de la hormona corticotrópica (ACTH) que da lugar a la secreción de

cortisol y otras hormonas glucocorticoides por parte de las glándulas adrenales. Este estrés que se considera fisiológico e incluso beneficioso se denomina “eustrés” ⁽⁴⁾. Sin embargo, la exposición a largo plazo a los estresores lleva al desgaste o agotamiento (“burnout”) y se puede convertir en una situación patológica conocida como “distrés” ⁽⁴⁾. El distrés se manifiesta con una gran variedad de síntomas físicos y psicológicos, desde fatiga, tensión e irritabilidad hasta alcanzar un estado de ansiedad con un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, pudiendo llegar a convertirse en problemas serios de salud tales como la depresión y la ansiedad, además de alteraciones secundarias a nivel cardiovascular, gastrointestinal, neurológico o musculoesquelético ^(2,5).

Dado que estamos sometidos de una manera constante a situaciones que generan estrés o ansiedad, resulta necesario tener herramientas que permitan gestionar y revertir estos síntomas.

Las guías de práctica clínica más importantes en España sobre los trastornos de ansiedad ⁽⁶⁾ describen que el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada debe realizarse de manera integral, combinando el tratamiento psicológico (terapias cognitivo-conductuales y psicodinámicas) con el tratamiento farmacológico, que prevenga la aparición de secuelas. En estos casos, el tratamiento de elección son los fármacos ansiolíticos como las benzodiazepinas y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), principalmente sertralina, fluoxetina, paroxetina. En el tratamiento del insomnio, la duración máxima recomendada es de un mes, mientras que en el caso de la ansiedad se alarga hasta tres meses ⁽⁷⁾, pues los efectos adversos y la dependencia física y psíquica tras un uso prolongado son bien conocidos. Sin embargo, en la práctica clínica nos encontramos con que frecuentemente dichos tratamientos se prolongan durante años ⁽⁸⁾, llegando a superarse el tiempo recomendado en más de un 50% de los tratamientos de insomnio y ansiedad ⁽⁹⁾. Ello se asocia con un mayor riesgo para la salud de los pacientes, como por ejemplo demencia ⁽¹⁰⁾. Además, representa un importante gasto para el Sistema Nacional de Salud en España, siendo el gasto conjunto de trastornos mentales y enfermedades neurológicas de 84.000 millones de euros en 2010 ⁽¹¹⁾.

Cada vez son más los pacientes que demandan productos naturales debido al temor a los efectos secundarios de los medicamentos de síntesis y a la posible adicción. El presente trabajo ha tenido como objetivo estudiar la eficacia y seguridad de un producto que contiene extractos de eleuterococo y rodiola, ambos con actividad adaptógena, complementados con vitamina B₆ y magnesio, en el tratamiento del estrés leve o moderado.

Se denominan drogas adaptógenas a aquellas que ayudan al organismo a adaptarse a situaciones de estrés. Aumentan la resistencia del organismo ante factores de estrés físicos, biológicos, emocionales y medioambientales y favorecen las funciones fisiológicas normales ⁽¹²⁾. Su efecto se asocia a diversos mecanismos, entre los que destaca la modulación de los niveles de hormonas relacionadas con el estrés, como el cortisol, y otros mediadores de la homeostasis y de la respuesta adaptativa, como el neuropéptido Y (NPY), el factor de transcripción FOXO (DAF-16) o las proteínas de choque térmico (HSP25, HSP70 y HSP72) ⁽¹³⁾.

El Comité de Plantas de la Agencia Europea del Medicamento (*Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC) reconoce el uso tradicional para el alivio de los síntomas del estrés para la raíz y rizoma de rodiola ⁽¹⁴⁾ y para síntomas de la astenia, en el caso de la raíz de eleuterococo ⁽¹⁵⁾.

El eleuterococo o ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus* [Rupr. et Maxim.] Maxim.) (FIGURA 1), pertenece a la familia de las Araliáceas. Es un arbusto espinoso procedente de Siberia oriental. Se trata de una planta medicinal especialmente popular en Asia, sobre todo en China y Rusia ⁽¹⁶⁾. La raíz de eleuterococo contiene eleuterósidos, un grupo heterogéneo de compuestos entre los que se encuentran el eleuterósido A (glucósido del β-sistosterol), eleuterósido B1 (isofraxidina), eleuterósido B4 (sesamina), eleuterósido B (siringina), eleuterósidos D y E (heterósidos

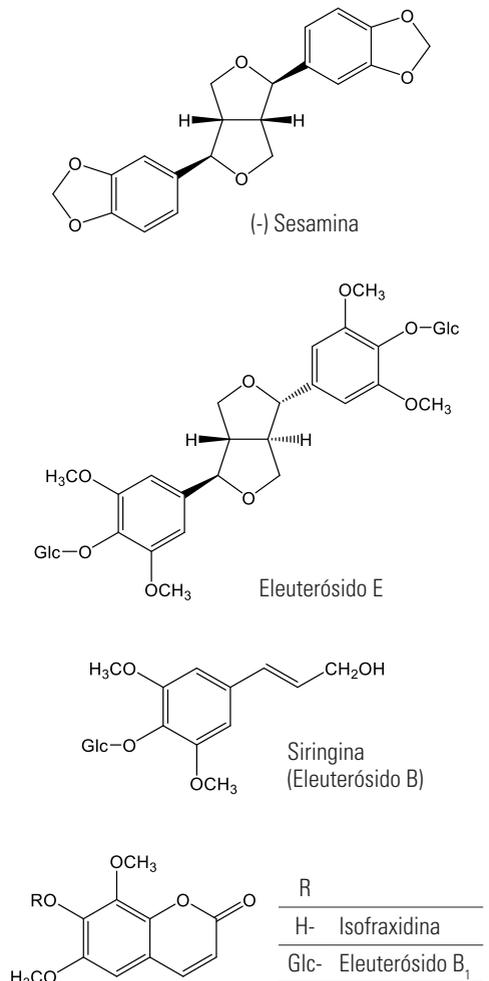


FIGURA 2. Principales constituyentes de la raíz de eleuterococo. Glc: glucosa.



FIGURA 3. *Rodiola (Rhodiola rosea)*. Foto: S. Cañigueral.

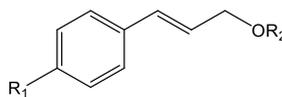
del siringorresinol) y eleuterósidos I, K, L y M (saponósidos) (FIGURA 2). También contiene derivados de ácido caféico y polisacáridos (17).

La raíz de eleuterococo ha sido utilizada tradicionalmente como tónico y fortificante para combatir los síntomas de la astenia, la fatiga y la debilidad (15, 18), y de acuerdo con diversos estudios *in vivo* e *in vitro*, presenta actividad antiestrés (16), antiinflamatoria, inmunomoduladora y antioxidante (16). Ha demostrado que mejora la calidad de vida de los ancianos (19), la respuesta fisiológica a la actividad física (20) y más recientemente se han estudiado sus efectos sobre determinados síntomas de la neurosis, de la fatiga crónica y de los trastornos de bipolaridad (21).

La rodiola (*Rhodiola rosea* [L.] Scop.) (FIGURA 3) pertenece a la familia de las Crasuláceas. Está muy presente en las regiones árticas y montañosas de Europa y Asia. La parte subterránea (raíz y rizoma) ha sido objeto de múltiples estudios y ha sido propuesta para la prevención y el tratamiento de los principales síntomas del estrés. Se ha descrito un efecto a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal,

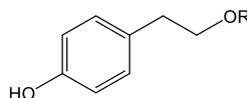
ayudando a disminuir la secreción endógena y a equilibrar los niveles plasmáticos de cortisol. También actúa a nivel mitocondrial, activando la síntesis de ATP. Respecto de los efectos de la raíz y rizoma de rodiola sobre los síntomas del estrés, fatiga crónica y síntomas de "burnout", son múltiples los ensayos publicados (2). Se utiliza por su capacidad para estimular el sistema nervioso, mejorar los resultados en el trabajo y disminuir el cansancio, así como para aumentar el rendimiento mental (12, 22, 14, 23, 24, 25). Entre los constituyentes de la raíz y rizoma de rodiola (26) (FIGURA 4) destacan los feniletanoides (tirozol y su glucósido, el salidrósido) y los fenilpropanoides (rosina, rosarina y rosavina), a los que se atribuye una acción sinérgica neuroestimulante y antioxidante. Además, en estudios preclínicos y clínicos se ha descrito su potencial efecto antidepressivo (26). En un estudio doble ciego controlado con placebo, que incluyó 40 pacientes diagnosticados de estrés, un producto que combinaba varias drogas vegetales adaptógenas, en-

Fenilpropanoides



R ₁	R ₂	
H-	-H	Alcohol cinámico
H-	-Glc	Rosina
H-	-Glc(6←1)Ara(p)	Rosavina
H-	-Glc(6←1)Ara(f)	Rosarina
HO-	-Glc	Triandrina

Derivados del feniletanol



R		
-H	Tirosol	
-Glc	Salidrósido (rodiolósido, rodosina)	

FIGURA 4. Principales constituyentes de la raíz y rizoma de rodiola. Glc: glucosa, Ara(p): arabinopiranososa, Ara(f): arabinofuranosa.

tre ellas raíz y rizoma de rodiola y raíz de eleuterococo, reveló una mejoría significativa de distintos aspectos del rendimiento mental ⁽²⁷⁾.

Por su parte, el magnesio y la vitamina B₆ son conocidos por su efecto sobre la disminución del cansancio, en concreto sobre el síndrome de fatiga crónica ⁽²⁸⁾ y se han publicado estudios en los que se describe que la suplementación de magnesio durante 4 semanas a altetas permitió disminuir la tasa de cortisol y prevenir la alteración del metabolismo energético en los mismos ⁽²⁹⁾.

Objetivo del estudio

El objetivo principal fue evaluar la eficacia de un producto comercial constituido por una combinación de extractos de raíz de rodiola y de raíz de eleuterococo, junto con sales de magnesio y vitamina B₆ sobre los síntomas físicos y psíquicos asociados al estrés leve y moderado. El objetivo secundario fue evaluar la seguridad del producto y la relación beneficio/riesgo del mismo.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y abierto, realizado por médicos de atención primaria de Andalucía, Cataluña y Madrid. Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes se muestran en la TABLA 1. Se incluyeron 112 pacientes de 15 a 81 años, con una puntuación de entre 14 a 30 puntos en la Escala de Hamilton de la Ansiedad (HAMA), lo que incluye los intervalos de ansiedad leve, moderada y severa. Se excluyeron pacientes en tratamiento farmacológico (benzodicepinas, antidepresivos, antihistamínicos, neurolépticos, betabloqueantes), personas alcohólicas y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Criterios de inclusión:	Criterios de exclusión:
Puntuación de 14 a 30 puntos en la escala HAMA (ansiedad leve a severa), con los siguientes síntomas: nerviosismo, irritabilidad, estrés y/o ansiedad ligera, cansancio, trastornos de sueño.	Pacientes en tratamiento con benzodicepinas, antidepresivos no benzodicepínicos, antihistamínicos, neurolépticos, betabloqueantes. Personas alcohólicas. Embarazo y lactancia.

TABLA 1: Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Los pacientes fueron tratados durante 50 días con 2 a 3 comprimidos/día del producto, cuya composición se muestra en la TABLA 2.

Componente	Cantidad (por comprimido)
Extracto seco de raíz de eleuterococo (<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. ex Maxim.) Maxim.), RDE: 10:1, disolvente: etanol 70%	150 mg
Extracto de raíz de rodiola (<i>Rhodiola rosea</i> (L.) Scop.) RDE: 5-6:1, disolvente: etanol 30-40%	90 mg
Vitamina B ₆	0,7 mg
Magnesio (en forma de glicerofosfato)	30 mg

TABLA 2: Composición del producto ensayado (Arkorelax[®] Estrés Control).

Para medir la eficacia del producto se emplearon la escala de Hamilton para la Ansiedad (HAMA) y la de Impresión Clínica Global (CGI), dos escalas heteroaplicadas. Para medir la seguridad del producto se tuvieron en cuenta los acontecimientos adversos, la medida del efecto del producto sobre una serie de variables fisiológicas (frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica y diastólica) y el balance beneficio-riesgo (CGI – índice de eficacia).

La elección de las escalas empleadas en el estudio se debe en primer lugar a que se tratan de escalas internacionalmente validadas. Concretamente, se selecciona la escala HAMA como criterio principal de evaluación de la eficacia del producto porque permite realizar un análisis cuantitativo de la evolución de los síntomas psíquicos y somáticos de manera independiente, así como de la evolución global del paciente. La escala CGI permite evaluar de manera global tanto la evolución de la gravedad como de la mejoría de una manera más clínica. El resultado de combinar ambas escalas permite realizar un análisis global de la situación del paciente (escala CGI) y otro más pormenorizado (escala HAMA), pudiendo hacer un examen más exhaustivo del efecto del producto.

El esquema cronológico del tratamiento, con una duración total de 50 días, se basó en 3 visitas médicas: al inicio (T0), a los 20 días (T20) y al final del tratamiento, a los 50 días (T50).

A T0, se aplicaron las escalas HAMA y CGI, y se midieron la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se dio el tratamiento para 20 días con una posología de 2 comprimidos/día, así como los consejos higiénico-dietéticos habituales. En la visita de seguimiento (T20), se midieron de nuevo los mismos parámetros que a T0. Se evaluó la evolución

del paciente y, en función de la disminución del número de puntos en la escala HAMA con respecto a T0, se mantuvo la misma posología (reducción ≥ 5 puntos) o se aumentó a 3 comprimidos/día (reducción ≤ 4 puntos).

En ese momento se entregó al paciente el tratamiento correspondiente para una duración de 30 días más, llegando hasta la visita de finalización (T50) durante la cual se realizó un último control de los mismos parámetros que en las visitas anteriores.

Los datos obtenidos se analizaron mediante el software SPSS Statistics (versión 22.0). Se analizaron las puntuaciones obtenidas por los pacientes en las dos escalas tanto cuantitativa- como cualitativamente. Las variables cuantitativas se describen mediante promedio y desviación típica, mientras que las variables cualitativas (nominales) se expresan como distribución de frecuencias y porcentajes. Para el cálculo de la significación estadística se empleó el test T de Student. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. También se midió el tamaño del efecto, un indicador de la magnitud de los cambios observados en las variables estudiadas debidos a la influencia de un tratamiento. Un tamaño del efecto grande o muy grande indica que las diferencias tienen un elevado grado de confianza y que se detectan hasta con muestras muy pequeñas.

Resultados

Características demográficas de la población

La muestra (TABLA 3) incluyó un total de 112 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, con edades comprendidas entre 15 y 81 años. De ellos, la mayoría (76%) eran mujeres (dato que concuerda con estudios previos)⁽⁶⁾. Teniendo en cuenta la puntuación basal de la escala HAMA se observa que el grupo de ansiedad moderada es el más numeroso (casi la mitad de los pacientes de la muestra), seguido por el grupo de ansiedad severa y a continuación el de ansiedad leve.

Eficacia

La escala HAMA, cuya puntuación puede ir de 0 a 56, clasifica la ansiedad según los valores alcanzados en leve (14-17 puntos), moderada (18-24 puntos) y grave (25-30 puntos)⁽³⁰⁾.

Inicialmente, los pacientes presentan una puntuación HAMA entre 14 y 30, con distintos grados de ansiedad (TABLA 3) y una media de 22,51, que se sitúa en el intervalo de ansiedad moderada.

Sexo	
- Mujeres	85 (76%)
- Hombres	27 (24%)
Edad	
	51,8 (\pm 13,9)
HAMA (T0)	
- Ansiedad leve (14-17)	24 (21,4%)
- Ansiedad moderada (18-24)	55 (49,1%)
- Ansiedad grave (25-30)	33 (29,5%)
CGI – S basal	
	3,63 (\pm 0,26)

TABLA 3: Datos demográficos y basales. Inicialmente los pacientes presentaban una puntuación media en la escala HAMA de 22,51 (\pm 5,51) (estrés moderado) y en la escala CGI-S de 3,63 (\pm 0,26) puntos, que los sitúa en un punto intermedio entre "levemente enfermos" (= 3 puntos) y "moderadamente enfermos" (= 4 puntos). Teniendo en cuenta los intervalos definidos en la escala HAMA, la mayor parte de los pacientes (49,1%) presentaba un estrés moderado basal, un 29,5% estrés severo, y un 21,4%, estrés leve.

Los valores medios en la escala HAMA en las diferentes consultas se muestran en la FIGURA 5, mientras que las diferencias entre las puntuaciones a diferentes tiempos se reúnen en las TABLA 4 y 5. Se observa una primera disminución bastante marcada de 5,92 puntos durante los primeros 20 días (T0 a T20), seguidos de una disminución adicional moderada de 2,61 puntos durante la segunda fase (T20 a T50), alcanzando una disminución total de 8,69 puntos (T0 a T50), altamente significativa en los síntomas del estrés ($p < 0,001$) (intervalo de confianza de 7,5 a 10 puntos, con una confianza del 95%).

Desde la evaluación a T0 hasta el momento de ajuste del tratamiento (T20) la puntuación media se redujo a 16,46 (ansiedad leve) (TABLA 5), para pasar a 13,85 a los 50 días de tratamiento (disminución del 38% respecto a T0, $p < ,001$), que se clasifica como ausencia de ansiedad. Además, teniendo en cuenta los datos de los pacientes de manera individual, se observa que existe un descenso en la puntuación, en 95 de 103 pacientes (92%, con un intervalo de confianza de 85% a 97%). Por último, cabe destacar que en 5 pacientes se observó un aumento de la ansiedad, y ausencia de variación en 3.

Tal como se observa en la TABLA 5, al estudiar la distribución de los pacientes en función de los distintos grados

de ansiedad, los resultados indican que, tras finalizar el estudio, más de un 50% de los pacientes presentan valores inferiores a 14 puntos (ausencia de ansiedad), resultado altamente significativo ($p < 0,001$, con un intervalo de confianza de entre 43-63%). En la primera fase del estudio, un 32% de esa población ya había alcanzado ese estado de ausencia de ansiedad. Además, el grupo de pacientes con ansiedad grave, que inicialmente constituía un 30% de la muestra, pasa a reducirse a un 3%, y el número de pacientes con ansiedad moderada se reduce en 25,8% (FIGURA 6).

La eficacia del producto se evaluó también mediante el primer elemento de la escala CGI (CGI – gravedad). Es una escala que permite evaluar de manera cualitativa la gravedad de un cuadro clínico, obteniendo una puntuación que se puede analizar de manera estadística. En ella, el médico valora la gravedad del paciente en comparación con la gravedad de los demás pacientes que tienen esa patología. Para ello, debe puntuar de 1 a 7 la gravedad, siendo 1 “normal, no enfermo” y 7 “entre los pacientes más gravemente enfermos”. Los cambios observados en la escala CGI – gravedad (TABLA 6) con relación a la eficacia del producto refuerzan los resultados anteriores, indicándonos que los cambios han sido altamente significativos ($p < 0,001$), con una reducción de 1,52 puntos, lo que se traduce en un tamaño del efecto muy grande, de casi un 60%. Los sujetos se sitúan a T0 en un grado moderadamente enfermo, pasando en T50 a un grado de mínimamente enfermo, lo cual es un cambio cualitativamente muy notable.

Seguridad

La seguridad del producto se evaluó teniendo en cuenta los acontecimientos adversos, el efecto sobre las variables fisiológicas y el índice de eficacia de la escala CGI.

Durante el estudio se notificaron 13 acontecimientos adversos en 11 pacientes, principalmente de tipo gastrointestinal (TABLA 7).

En relación con las variables fisiológicas, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca, medidas en cada una de las visitas, no se observaron cambios estadísticamente significativos (TABLA 8).

Respecto del índice de eficacia de la escala CGI (TABLA 9) se obtiene una puntuación promedio de 5,5, lo que indica un efecto terapéutico moderado del producto junto con ausencia de interferencias significativas del producto con el funcionamiento del paciente (en términos de efectos secundarios).

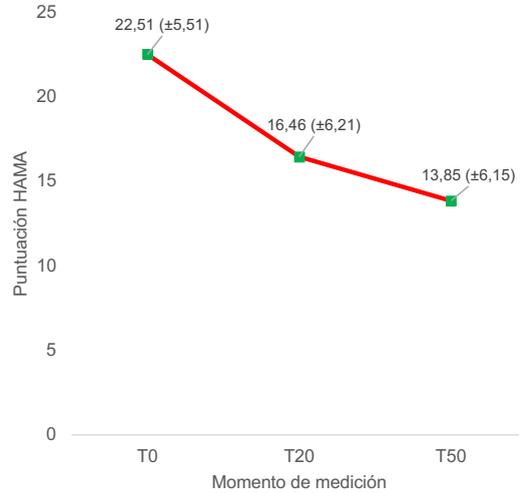


FIGURA 5. Evolución de la ansiedad durante el tratamiento (puntuación promedio en la escala HAMA).

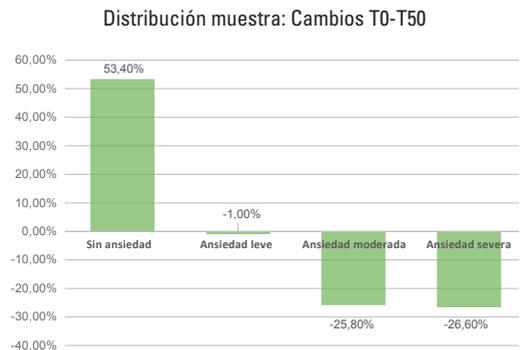


FIGURA 6. Diferencias en la distribución de la población por grupos de ansiedad al final del tratamiento respecto al inicio. El grupo “sin ansiedad” se ve incrementado en un 53,4%. Los grupos de ansiedad moderada y ansiedad severa, que inicialmente contenían la mayor parte de la muestra, se ven disminuidos en un 25,8% y un 26,6%, respectivamente.

Discusión

En las guías de práctica clínica ⁽⁶⁾ se indican las recomendaciones para el manejo de los trastornos de ansiedad, por ejemplo el trastorno de ansiedad generalizada. Sin embargo, no existen guías sobre el manejo de un estrés leve a moderado, lugar donde se posicionaría el producto tras haberse demostrado la eficacia por medio de este estudio.

	Diferencia de puntuación	% de disminución	p-valor (T Student)	Tamaño del efecto (R ²)
Medida basal $\bar{X} (\pm \sigma)$	22,51 (\pm 5,51)	--	--	--
T0-T20	-5,92	-26,05 (\pm 23,59)	0,000	0,483
T20-T50	-2,61	-15,44 (\pm 23,50)	0,000	0,312
T0-T50	-8,69	-37,92 (\pm 25,18)	0,000	0,602

TABLA 4. Análisis de la disminución promedio de la puntuación de la Escala HAMA correspondiente a la eficacia del tratamiento.

Categorías de ansiedad	% muestra			Diferencia observada
	T0	T20	T50	
Sin ansiedad	--	32,10%	53,40%	+53,40%
Leve	21,40%	28,60%	20,40%	-1,0%
Moderada	49,10%	28,60%	23,30%	-25,8%
Severa	29,50%	10,70%	2,90%	-26,6%

TABLA 5. Distribución de los pacientes en los distintos grados de ansiedad, en el momento de la inclusión y al finalizar el tratamiento.

CGI – gravedad					
		Diferencia de puntuación		p-valor (T Student)	Tamaño del efecto R ²
T0	3,6 \pm 0,7	T0 - T20	-0,91	0,000	0,418
T20	2,7 \pm 1	T20 - T50	-0,60	0,000	0,263
T50	2,1 \pm 1,1	T0 - T50	-1,52	0,000	0,568

TABLA 6. Resultados en la Escala CGI (Clinical Global Impression): Los cambios en el elemento "Gravedad" (ítem 1) han sido altamente significativos ($p < 0,001$).

Acontecimiento adverso	n
SOC Trastornos gastrointestinales	
Dispepsia	5
Náuseas	2
Pérdida de apetito	1
Alteración intestinal	1
SOC Trastornos del sistema nervioso central	
Insomnio	3
Nerviosismo	1

TABLA 7. Acontecimientos adversos durante el estudio. Principalmente de tipo gastrointestinal y neurológico.

Es importante tener en cuenta que, en ausencia de tratamiento en este grupo de pacientes, se incrementa el riesgo de que los síntomas progresen y se agraven, hasta instaurarse una ansiedad severa, por lo que resulta interesante actuar desde las primeras fases del estrés. Por otra parte, cada vez son mas frecuentes aquellos pacientes con una ansiedad ya instaurada que prefieren un tratamiento natural antes que un medicamento de síntesis. Es precisamente debido a este incremento de población interesada en ser tratada con preparados a base de plantas medicinales por lo que resulta necesario que los profesionales sanitarios estén debidamente informados y formados y que dispongan de otras opciones terapéuticas cuya eficacia y seguridad hayan sido debidamente validadas por estudios clínicos ⁽³¹⁾.

Variables	T0	T20	T50	Disminución de los valores (<i>p</i> -valor)
Presión arterial sistólica	125 ± 15	124 ± 13	124 ± 14	0,498
Presión arterial diastólica	74 ± 13	74 ± 9	72 ± 10	0,058
Frecuencia cardíaca	73 ± 9	72 ± 10	72 ± 8	0,613

TABLA 8. Variables fisiológicas medidas en el estudio.

	CGI – índice de eficacia
T0	--
T20	5,4 ± 3,3
T50	5,5 ± 4,2

TABLA 9. Resultados en la escala CGI – índice de eficacia. El índice de eficacia en ambas etapas es de 5,5 puntos.

Este estudio demuestra la eficacia y seguridad del producto a estudio. La disminución porcentual y absoluta de la puntuación en la escala HAMA resulta estadísticamente significativa tras 50 días de tratamiento, indicando cambios a nivel global del estrés, que se observan tanto en los síntomas psíquicos como en los somáticos. A nivel clínico, la escala CGI-gravedad demuestra que los pacientes reducen su nivel de ansiedad hasta situarse en la frontera entre ausencia de enfermedad y enfermedad leve.

Se observa que los pacientes pasan en su gran mayoría de presentar un nivel de ansiedad moderado o severo en el momento de inclusión a niveles de ansiedad leve o sin ansiedad al finalizar el estudio.

Los pacientes en su conjunto manifiestan mejoría del estado de ánimo y mayor predisposición para afrontar situaciones estresantes, junto con la percepción de una mayor energía y actividad. Esto podría deberse, en parte, a una mejoría de la calidad del sueño y de la dificultad para conciliarlo.

En consecuencia, se puede afirmar que queda validada la eficacia del producto objeto de estudio sobre los síntomas psíquicos y síntomas somáticos asociados al estrés.

En algunos casos con ansiedad severa (5 pacientes), a pesar una evolución inicial muy favorable, en vista de la evolución posterior se consideró conveniente cambiar el tratamiento a benzodiacepinas. De este hecho podría deducirse que el producto estudiado resulta eficaz para el manejo de síntomas psíquicos y somáticos en situación de

estrés leve y moderada, pudiendo resultar insuficiente en caso de ansiedad severa.

En relación con la duración del tratamiento se observa que una parte importante de los pacientes es suficiente un tratamiento de 20 días para conseguir la remisión de síntomas hasta ausencia de ansiedad, mientras que en otros casos es necesario continuar el tratamiento hasta los 50 días e incluso aumentar la dosis.

En cuanto a la seguridad del producto, los acontecimientos adversos recogidos, como dispepsia, insomnio y nerviosismo, podrían estar relacionados con las distintas patologías de base que presentaban los pacientes (estrés, dispepsia, etc). No se observaron efectos secundarios como somnolencia, depresión, pérdida de la libido, etc. referidos para otros tratamientos. De la misma manera, es de destacar la ausencia de efecto estadísticamente significativo sobre la tensión arterial (sistólica y diastólica) y la frecuencia cardíaca. Ello confirma la buena tolerabilidad del producto.

El trastorno de ansiedad generalizada (GAD, por sus siglas en inglés) es la complicación más frecuente de la ansiedad (32). El abordaje terapéutico habitual para este tipo de patologías son los antidepresivos (ISRS) y benzodiacepinas (33), que han demostrado su eficacia en numerosos cuadros de ansiedad. Su uso a corto plazo es seguro, pero se encuentran descritas numerosas reacciones adversas que aparecen cuando el tratamiento se prolonga en el tiempo, incluyendo el riesgo de dependencia y síntomas de abstinencia. Por ello, se recomienda utilizar la menor dosis requerida y durante el menor tiempo posible, aunque se estima que más del 50% de los tratamientos con benzodiacepinas superan el tiempo recomendado (34-39). Si bien el efecto del producto es inferior al obtenido con el tratamiento con benzodiacepinas e ISRS (8,69 puntos versus ≥10,8) (40), por sus pocos efectos secundarios y ausencia de dependencia y síndrome de abstinencia, constituye una buena alternativa para aquellos pacientes en fases tempranas del estrés. Hay que destacar, además, que muchos de los pacientes

fueron incluidos en el estudio, entre otros motivos, por su negativa a tomar medicamentos de síntesis.

Conclusión

El tratamiento durante 50 días con un producto compuesto por la asociación de extractos de dos drogas vegetales adaptógenas, raíz de eleuterococo y raíz de rodiola, con magnesio y vitamina B₆ permite una mejoría altamente significativa y la remisión de los síntomas psíquicos y somáticos asociados al estrés leve y moderado. Es una opción válida para evitar una progresión de los síntomas, así como útil en pacientes con ansiedad severa que no deseen iniciar tratamientos con ansiolíticos o antidepresivos sintéticos.

Agradecimientos

Se agradece a Arkopharma Laboratorios la aportación de muestras gratuitas del producto Arkorelax® Estrés Control para la elaboración del estudio.

Se agradece a la Dra. Olga María Palomino Ruiz-Poveda, profesora titular de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid por su aportación científica a esta publicación.

Conflicto de intereses

F. Marín, J.C. Ocaña y M. Martín han sido colaboradores y/o han recibido honorarios de consultoría de varias compañías, entre ellas Arkopharma Laboratorios.

Referencias bibliográficas

- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud. 2016.
- Anghelescu I-G, Edwards D, Seifritz E, Kasper S. Stress management and the role of Rhodiola: a review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2018; 1471-1788.
- World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 2017.
- de Camargo B. Estrés, síndrome general de adaptación o reacción general de alarma. *Revista Médico Científico* 2005; 17: 78-86.
- Milczarek M, Schneider E, Rial González E. OSH in figures: stress at work- Facts and Figures. *European Agency for Safety and Health at Work European Risk Observatory Report* 2005; 9.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria, versión resumida. Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2008.
- Velert Vila J, Velert Vila M, Salar Ibáñez L, Avellana Zaragoza JA, Moreno Royo L. Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia, Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Atención primaria* 2012; 44.
- Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Uso de benzodiazepinas en España (1992-2006) 2015.
- Gobierno de Canarias. Consejería de Salud. Uso adecuado de benzodiazepinas en insomnio y ansiedad. *Boletín canario de uso racional del medicamento del SCS* 2014; 6.
- Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012; 345: 1-12.
- Vérez N, Andrés NF, Fornos JA. Sistema nervioso central en la farmacia comunitaria. *Farmacéutico* 2018; 563: 8.
- Kelly GS. Rhodiola rosea: a possible adaptogen. *Alternative Medicine Review* 2001; 6(3): 293-302.
- Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2017; 1401: 49-64.
- Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on Rhodiola rosea L., rhizoma et radix. London: European Medicines Agency, 2012.
- Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.) Maxim., radix. European Medicines Agency, 2014.
- Huang LZ, Zhao HF, Huang BK, Zheng CJ, Peng W, Qin LP. *Acanthopanax senticosus*: review of botany, chemistry and pharmacology. *Pharmazie*, 2011; 66: 83-97.
- Bruneton J. Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas medicinales. Editorial ACRIBIA, 2001.
- Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, et al. *The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic guide to herbal medicines*. Texas : American Botanical Council, 1998.
- Cicero AF, Derosa G, Brillante R, Bernardi R, Nascetti S, Gaddi A. Effects of siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus* Maxim.) On elderly quality of life: a randomized clinical trial. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2004; 9: 69-73.
- Arouca A, Grassi-Kassisse D.M. *Eleutherococcus senticosus*: Studies and effects. *Health*, 2013; 5: 1509-1515.
- Panossian AG. Adaptogens in Mental and Behavioral Disorders. *The Psychiatric clinics of North America*, 2013.
- Winston D, Maimes S. Adaptogens herbs for strength, stamina and stress relief. *Healing Art Press*, 2007.
- Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian AG. Clinical trial of Rhodiola rosea L: extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord J Psychiatry*, 2007; 61: 343-8.
- Olsson EM, Von Schéele B, Panossian AG. A Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of Rhodiola rosea in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med*, 2009; 75(2), 105-12.

25. Shevtsov VA, Zholus BI, Shervarly VI, Vol'skij VB, Korovin YP, Khristich MP et al. A randomized trial of two different doses of a SHR-5. *Rhodiola rosea* extract versus placebo, and control of capacity for mental work. *Phytomedicine*, 2003; 10(2-3): 95-105.
26. Amsterdam DJ, Panossian AG. *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine*, 2016; 23(7): 770-783.
27. Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Nylander M, Wikman G, Panossian A. Double-blind, placebo-controlled, randomised study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. *Phyto-medicine*, 2010; 17(7): 494-9.
28. Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2011; 87: 11.
29. Golf SW, Bender S, Grüttner J. On the significance of magnesium in extreme physical stress. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1998; 12(2) 197-202.
30. US Department of Health, Education, and Welfare. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, 1976.
31. Domene MC, Enseñat P, Félez E. Consumo de plantas medicinales en un barrio de Barcelona: la necesidad de registrar informáticamente este hábito. *Revista de fitoterapia*, 2016; 16(1): 57-64.
32. Wittchen HU, Kessler C, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition and management. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63(8): 24-34.
33. Ferre F, Camarillo L. Estado actual del tratamiento de la ansiedad. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2013; 11(46): 2747-2754.
34. Benedí J, Gómez del Río M-A. Ansiedad, tratamiento farmacológico y fitoterapéutico. *Farmacia Profesional*, 2007; 21(1): 50-55.
35. Hata T, Tetsufumi K, Hamada T, Nishihara M, Bush AI, Yoneda H, et al. What can we predict and prevent the long-term use of benzodiazepines? *Journal of Psychiatric research*, 2017; 97: 94-100.
36. Gobierno de Canarias Consejería de Salud. Uso Adecuado de Benzodiazepinas en insomnio y ansiedad. Boletín canario de uso racional del medicamento del SCS, 2014; 6(1): 1-8.
37. Ficha técnica Diazepam. Centro de información de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2016.
38. Ficha técnica Sertralina. Centro de información de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2017.
39. Ficha técnica Fluoxetina. Centro de información de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2006.
40. De Vries YA, Roest AM, Johannes G, Burgerhof JGM, de Jonge P. Initial severity and antidepressant efficacy for anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and posttraumatic stress disorder: An individual patient data meta-analysis. *Depression and Anxiety* 2018; 515-522.



www.fitoterapia.net



Arkopharma, la inteligencia de la naturaleza para tu salud