



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

¿ES EFECTIVA LA ASHWAGANDHA ROOT EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO?

Anastasia Sofia Pohlmann

Grado de Enfermería

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Año Académico 2022-23

¿ES EFECTIVA LA ASHWAGANDHA ROOT EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO?

Anastasia Sofia Pohlmann

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2022-23

Palabras clave del trabajo: Withania somnifera, Ashwagandha, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Trastorno de Ansiedad, Inhibidores de la recaptación de serotonina.

Nombre Tutora del Trabajo: Dra. Sonia Martínez Andreu.

RESUMEN

Introducción: El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) es un trastorno de ansiedad caracterizado por pensamientos no deseados que causan mucho malestar. Pese a que el tratamiento de primera línea sean los inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS), no presentan una eficacia elevada. Por ello, se investigó una planta medicinal llamada Ashwagandha o *Withania somnifera*, conocida en la medicina tradicional India por sus amplias propiedades ansiolíticas.

Objetivos: Explorar la efectividad del consumo de la raíz de Ashwagandha juntamente y en comparación del consumo de los ISRS en las personas diagnosticadas con TOC y en trastornos de ansiedad.

Estrategia: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *EBSCOHost*, *Pubmed* y *Cochrane* de estudios realizados entre los años 2007 y 2020 mediante el uso de las palabras clave traducidas en lenguaje documental unidos a operadores booleanos y, teniendo en cuenta los objetivos planteados y criterios de inclusión y exclusión detallados en este documento.

Resultados: Se han incluido 20 artículos en la revisión, de los cuales, 9 son ensayos clínicos, 3 estudios cuasiexperimentales, 2 estudios de cohortes, 2 metaanálisis, 2 revisiones bibliográficas y 2 estudios transversales.

Conclusiones: La Ashwagandha no muestra cambios significativos en el TOC, pero puede ser una buena terapia adyuvante para el tratamiento estándar del TOC y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG), potenciando el efecto de los ISRS. Dicho extracto presenta propiedades ansiolíticas al actuar en los receptores GABA y su consumo es completamente seguro.

Palabras clave: *Withania somnifera*, Ashwagandha, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Trastorno de Ansiedad, Inhibidores de la recaptación de serotonina.

RESUM

Introducció: El Trastorn Obsessiu Compulsiu (TOC) es un trastorn d'ansietat caracteritzat per pensaments no desitjats que causen molt de malestar. Malgrat que el tractament de primera línia siguin els inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS), no presenten una eficàcia elevada. Per això, es va investigar una planta medicinal denominada Ashwagandha o *Withania somnifera*, coneguda en la medicina tradicional Índia per les seves àmplies propietats ansiolítiques.

Objectius: Explorar l'efectivitat del consum de l'arrel de Ashwagandha juntament i en comparació del consum dels ISRS en les persones diagnosticades amb TOC i en trastorns d'ansietat.

Estratègia: Es va realitzar una recerca bibliogràfica en les bases de dades d' *EBSCOHost*, *Pubmed* y *Cochrane* d'estudis realitzats entre els anys 2007 i 2020 mitjançant l'ús de les paraules clau traduïdes en el llenguatge documental units a operadors booleans, i tenint en compte els objectius plantejats i criteris d'inclusió i d'exclusió detallats en aquest document.

Resultats: S'han inclòs 20 articles en la revisió, tenint en compte els criteris d'inclusió i d'exclusió. Dels quals, 9 son assaigs clínics, 3 estudis quasiexperimentals, 2 estudis de cohorts, 2 metaanàlisis, 2 revisions bibliogràfiques i 2 estudis transversals.

Conclusions: L'Ashwagandha no mostra canvis significatius en el TOC, però pot ser una bona teràpia adjuvant pel tractament estàndar del TOC y pel trastorn d'ansietat generalitzada (TAG), potenciant l'efecte dels ISRS. Aquest extracte presenta propietats ansiolítiques al actuar als receptors GABA i el seu consum es completament segur.

Paraules clau: *Withania somnifera*, Ashwagandha, Trastorn, Obsessiu Compulsiu, Trastorn d'Ansietat, Inhibidors de la recaptació de serotonina.

ABSTRACT

Introduction: The Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is an anxiety disorder characterized by non-desirable thoughts that cause much discomfort. Despite the fact that the first line treatment are the serotonin reuptake inhibitors (SSRI), they do not have a high efficacy. For this reason, a medicinal plant called Ashwagandha or *Withania somnifera* known in traditional Indian medicine for its extensive anxiolytic properties, has been investigated.

Objectives: To explore the efficacy of the Ashwagandha root together and in comparison, to the SSRI in people diagnosed with OCD and in anxiety disorders.

Strategy: A bibliographic research was carried out in the *EBSCOHost*, *Pubmed* and *Cochrane* databases of studies done between the years 2007 and 2020 using the keywords translated in documentary language bound to boolean operators, and also taking into account the proposed objectives and the inclusion and exclusion criteria that is detailed in this document.

Results: In the review, there have been included 20 articles, taking into account the inclusion and exclusion criteria. Of which, 9 are clinical trials, 3 quasi-experimental studies, 2 cohort studies, 2 meta-analyses, 2 literature reviews and 2 cross-sectional studies.

Conclusions: Ashwagandha did not show any significant changes on OCD, but it may be a good adjunctive therapy for the standard treatment of OCD and generalized anxiety disorder (GAD), potentiating the effect of SSRIs. This extract has anxiolytic properties by acting on GABA receptors and its consumption is completely safe.

Keywords: *Withania somnifera*, Ashwagandha, Obsessive-compulsive disorder, Anxiety disorder, Serotonin reuptake inhibitors.

ÍNDICE	Páginas
INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	6
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	7
RESULTADOS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	10
Diagrama de flujo.....	12
Tabla resumen de artículos seleccionados.....	13
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	25
ANEXOS.....	28
Anexo 1. Ficha técnica para las revisiones bibliográficas.....	28
Anexo 2: Tabla completa de artículos seleccionados para la revisión.....	66
Anexo 3: Tablas de nivel de evidencia SIGN y grados de recomendación.....	72

INTRODUCCIÓN.

Los Trastornos de Ansiedad se definen como dichos trastornos que presentan una preocupación intensa, excesiva y persistente clínicamente significativa que no es restringida en un momento o situación particular (4). Presenta una prevalencia global de 27,4%. Es una de las más frecuentes en relación a los problemas de salud mental que afecta a un 10,4% de la población española, con una relación 2:1 entre los sexos, siendo mayor en las mujeres (3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera los trastornos de ansiedad como el sexto mayor contribuyente al deterioro de la salud a nivel mundial (1), tanto a nivel psicológico como físico, ya que a causa de dicha sensación de agitación y tensión, o incluso de pánico, puede afectar la funcionalidad de otros sistemas u órganos e incluso en los estilos de vida, por lo que podrían padecer problemas gastrointestinales, problemas alimenticios (aumento o disminución de la ingesta) insomnio, sudoración, temblores, entre otros. Este trastorno se ve incrementado según las vivencias de cada individuo, y la manera de afrontar los problemas depende fundamentalmente de los determinantes sociales de la salud de cada sujeto, teniendo en cuenta el umbral de estrés que presenta como el tipo de problema que está sufriendo (económico, social, familiar, político, cultural, etc.) (3).

Una escala muy conocida que se usa como herramienta en la evaluación clínica, es la *Escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A)*, empleada para evaluar el nivel de ansiedad que padece un sujeto (9). En investigaciones científicas sobre la ansiedad realizadas en ratas, existen otras pruebas en las cuales la finalidad es estudiar el comportamiento de los roedores frente a factores ambientales que producen ansiedad y así, medir el nivel de éste con el uso de diversas pruebas, como la *prueba del laberinto en cruz elevado* o el del *enterramiento de canicas* (13)(5).

Existen diferentes diagnósticos con cuadros clínicos similares que se caracterizan por presentar un estado mental en el que se presenta una elevada preocupación excesiva y miedo que tiende a inquietar al individuo. Algunos de los diferentes trastornos de ansiedad son: agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad por separación, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad inducida por sustancias, trastorno obsesivo compulsivo, entre otros (1)(2)(4).

El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) es un trastorno de ansiedad severo, debilitante y crónico (1)(7). Es el cuarto trastorno psiquiátrico con una incidencia del 2,5% en la población general (20). En la población española, afecta un 1,1% de los individuos, con un predominio mayor en el sexo masculino (3). Dicho trastorno se caracteriza por tener obsesiones que se caracterizan mediante pensamientos, imágenes e impulsos persistentes, intrusivos o no deseados que causan mucho estrés, ansiedad y malestar (1)(5). Dichas obsesiones son seguidas por compulsiones que se basan en comportamientos o actos mentales repetitivos que la persona realiza con la finalidad de suprimir o neutralizar las obsesiones, y consecuentemente, disminuir la ansiedad que estas producen (6). Dichos actos varían mucho, desde lavarse las manos rigurosamente y ordenar, hasta contar o repetir palabras o frases en voz alta para evitar algún suceso o situación temida (1). Por ello, este trastorno puede llegar a ser debilitante y podría afectar al día a día del sujeto que lo padezca, en cualquier ámbito, ya sea laboral, social, personal y/o familiar, empeorando su calidad de vida (7). Para poder medir la gravedad de los síntomas que padece un individuo, existe una escala ampliamente usada llamada *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS), que consiste en una serie de preguntas teniendo en cuenta las diversas dimensiones de dicho trastorno (6)(7)(16).

Según las guías disponibles y los tratamientos basados en la evidencia, indican que el tratamiento de primera línea son los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). Al ser el TOC una enfermedad heterogénea, al variar según la neurobiología, la sintomatología, presentación clínica, comorbilidades y la respuesta al tratamiento, se observó que un 40-60% de los sujetos no responden adecuadamente a dicho tratamiento, y que, además, sólo un 20-40% de individuos presentan una leve mejoría en los síntomas característicos del TOC (6)(15). Cabe destacar que, a falta de respuesta ante los ISRS, se comenzó a aplicar diferentes estrategias para aumentar la respuesta y la remisión del TOC. Algunas de las estrategias son el aumento de dosis de los ISRS y el uso adicional de tratamientos de aumento, añadiendo diferentes fármacos (antipsicóticos, benzodiazepinas, entre otros) para conseguir una eficacia mayor (18). Hay que tener en cuenta los riesgos que existen a la hora de aplicar estas terapias, como es el caso de una mayor prevalencia de efectos secundarios que dificultan la adherencia terapéutica y conseguir una remisión satisfactoria. Aun así, hay una gran falta de estudios realizados ante dicho trastorno y es necesaria la búsqueda de otros métodos farmacológicos de los que son actualmente tratados, siendo necesario una mejor aproximación a los individuos

que no responden al tratamiento y minimizar los efectos secundarios, como es el aumento a la dependencia, resistencia, sedación y malestar general (4).

Por este motivo, se han comenzado a estudiar diferentes métodos terapéuticos, incluyendo una amplia gama de plantas medicinales. Una de las que más ha destacado, en función a su potencial terapéutico en trastornos de ansiedad, es una planta medicinal originaria del sistema medicinal tradicional indio denominado Ayurveda, ampliamente usada en países del Este (9)(10). El nombre de la planta es *Withania somnifera*, o también denominada Ashwagandha, Indian ginseng o Winter Cherry.

Desde hace cientos de años atrás, se lleva consumiendo dicha planta por sus propiedades rejuvenecedoras y revitalizantes, que ayuda a la mejoría de la habilidad del cuerpo a adaptarse ante ciertos tipos de estrés (5). Además, el extracto de la raíz se puede usar para la mejora de la salud física como mental, atribuyéndola propiedades ansiolíticas, antiinflamatorias y antiestrés, y usada para la mejoría de diversas patologías, tales como la diabetes, artritis, ciertos tipos de cáncer, hipertensión, disfunción sexual, deterioro cognitivo, pérdida de memoria... (11). La actividad ansiolítica es debida a que podría estar asociada con una posible acción gabaérgica, induciendo así dicha actividad (10). Cabe destacar que se ha observado cierta influencia de la raíz de *Withania somnifera* ante la transmisión serotoninérgica, por lo que, puede ser útil para el tratamiento del TOC (5)(7). Asimismo, no se ha encontrado ningún efecto secundario significativo relacionado con dicha planta, por lo que su consumo es completamente seguro (20).

Teniendo en cuenta los aspectos mencionados anteriormente, la intención de este trabajo es proporcionar la suficiente evidencia científica para responder a los objetivos de éste, mencionados en el apartado siguiente.

El TOC ha sido mi tema de interés principal, a causa de padecer dicho trastorno desde la infancia. Al reconocer por mi propia experiencia lo incapacitante que puede llegar a ser para el día a día, me pareció interesante investigar los distintos tipos de tratamientos que existen a día de hoy. Nunca me he medicado para tratar dicho trastorno, ya que, al conocer la cantidad de efectos secundarios a los que uno se podría someter al tomar el tratamiento de primera línea, que son los ISRS, y sin siquiera saber si formaré parte del porcentaje bajo que presenta una respuesta y efectividad terapéutica idónea, nunca me he atrevido a comenzar ningún tratamiento farmacológico. Por ello, decidí investigar el porqué de la

falta de respuesta a los ISRS y la existencia de otros métodos más naturales, y en dado caso, fomentar dicho uso tanto a nivel personal como a nivel poblacional. Al descubrir la existencia de la planta de origen indio, *Withania somnifera*, que desconocía por completo, y conocer la cantidad de propiedades beneficiosas que presenta cada una de las partes de la planta, decidí centrarme en el extracto de la raíz, ya que presenta efectos ansiolíticos e incluso posibles efectos al sistema serotoninérgico, por lo que me ha causado un gran interés para fomentar una búsqueda más allá del interés académico. Por ello, decidí realizar mi Trabajo de Fin de Grado (TFG) a partir de dicho tema, para así, en un futuro fomentar el uso de la hierba medicinal, un método más natural y con menores efectos adversos en comparación con otros tratamientos farmacológicos existentes en la actualidad.

OBJETIVOS.

Como objetivo general, dicho trabajo pretende explorar la efectividad del consumo de la Ashwagandha root en comparación del consumo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en las personas diagnosticadas con Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Los objetivos específicos son los siguientes:

- Examinar la eficacia del consumo de la Ashwagandha en trastornos de ansiedad.
- Analizar el efecto de la Ashwagandha juntamente con los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) en personas diagnosticadas con Trastorno Obsesivo Compulsivo.

ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en profundidad en 3 distintas bases de datos, los cuales son el metabuscador EBSCOHost, la base de datos específica PUBMED y la base de datos de revisiones de COCHRANE. Cabe destacar que se han obtenido artículos mediante la búsqueda inversa.

A partir de la pregunta PICO “¿Es igual de efectivo el consumo de la Ashwagandha root en comparación con el consumo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en personas diagnosticadas con Trastorno Obsesivo Compulsivo?” se han obtenido las siguientes palabras clave:

Idioma	Palabra clave
Castellano	Withania somnifera, Ashwagandha, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Trastorno de Ansiedad, Inhibidores de la recaptación de serotonina.
Català	Withania somnifera, Ashwagandha, Trastorn Obsesiu Compulsiu, Trastorn d'Ansietat, Inhibidors de la recaptació de serotonina.
Inglés	Withania somnifera, Ashwagandha, Obsessive-Compulsive Disorder, Anxiety Disorder, Serotonin Reuptake inhibitors.

Una vez adjudicadas las palabras clave, se han buscado en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y en el Medical Subject Headings (MeSH) para conseguir una lista de descriptores traducidos a un lenguaje documental que permitirá posteriormente la ejecución de una correcta estrategia de búsqueda.

Los descriptores primarios (DP1) y descriptores secundarios (DP2) obtenidos, son los siguientes:

DP1	
Castellano	Withania, trastorno obsesivo compulsivo
Inglés	Withania, obsessive-compulsive disorder
MeSH	Ashwagandha (supplementary concept)
DP2	
Castellano	Trastornos de ansiedad, inhibidores de la captación de serotonina
Inglés	Anxiety disorders, serotonin uptake inhibitors.

Una vez obtenidos los descriptores necesarios, se procede a la unión de éstos juntamente con los operadores booleanos, para así poder obtener la fórmula de búsqueda y comenzar con ella.

Primer nivel	Segundo nivel
Withania AND obsessive-compulsive disorder	Withania AND anxiety disorders Obsessive compulsive disorder AND serotonin uptake inhibitors
("Withania"[Mesh] OR "Ashwagandha" [Supplementary Concept]) AND "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh])	("Withania"[Mesh] OR "Ashwagandha" [Supplementary Concept]) AND ("Anxiety Disorders"[Mesh]) ("Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh]) AND "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[Mesh]

Además de lo mencionado anteriormente, es igual de crucial mencionar los límites, los criterios de inclusión y exclusión que se tuvieron en cuenta para la consideración de los artículos consultados.

Primero, se han incluido los artículos publicados en los últimos 10 años (2012-2022). Al no haber sido suficientes las que se incluyeron, se amplió la búsqueda 5 años más (2007-2012). En ambas búsquedas, los artículos estaban en inglés o en castellano.

Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta son:

- Personas diagnosticadas con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) independientemente de padecer otras comorbilidades.
- Diagnóstico de cualquier trastorno de ansiedad independientemente de padecer otras comorbilidades.
- Ambos sexos y cualquier rango de edad.
- En tratamiento o no con antidepresivos ISRS.
- Estrés crónico.
- Independientemente del método de preparación del extracto de la raíz de la Ashwagandha y la vía de administración.

Los criterios de exclusión que se tuvieron en cuenta son:

- Ashwagandha en combinación con otras plantas.
- Parte de la planta de la Ashwagandha que no constituya la raíz.
- Excluida cualquier otra enfermedad mental, como el trastorno bipolar, la esquizofrenia, la epilepsia, cualquier enfermedad neurodegenerativa y que pueda inducir a una pérdida de memoria.

La selección de dichos artículos se ha realizado de la siguiente manera.

En primer lugar, se comenzó con la búsqueda utilizando los descriptores de primer nivel y segundo nivel en los metabuscadores, bases de datos específicas y bases de datos de revisiones mencionadas anteriormente. En dicha primera búsqueda, se realizó la lectura de los títulos de los artículos y se incluyeron los que cumplían con el propósito, mencionado en el resumen y la introducción de este estudio.

En segundo lugar, se realizó la lectura de los resúmenes y se descartaron aquellos artículos y estudios no relevantes en función de los objetivos, además de los estudios duplicados.

En tercer lugar, se completó la lectura total de los artículos y se excluyeron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión y de exclusión y los que no responden a los objetivos planteados.

Por último, una vez seleccionados los artículos definitivos que constituyen este trabajo, se han resumido en una ficha técnica (Anexo 5-24) y se ejecutó una evaluación de calidad de la evidencia científica a cada uno de ellos según el nivel de evidencia (mediante la escala SIGN) (Anexo 25) y el grado de recomendación (Anexo 26).

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

Teniendo en cuenta la estrategia de búsqueda mencionada anteriormente, se incluyeron en la primera fase 51 artículos de EBSCOHost, de los cuales 13 son del primer nivel y 38 son del segundo nivel. Además, se añadieron 18 artículos de PUBMED, 2 del primer nivel y 16 del segundo nivel. Asimismo, 1 artículo de segundo nivel de Cochrane se incluyó.

Metabuscador	Nivel de búsqueda	Total	Incluidos en 1 fase
EBSCOHost	Primer nivel	13	13
	Segundo nivel (Withania AND anxiety disorders)	23	21
	Segundo nivel (Obsessive compulsive disorder AND serotonin uptake inhibitors)	1484	17

Base de datos científica	Nivel de búsqueda	Total	Incluidos en 1 fase
PUBMED	Primer nivel	2	2
	Segundo nivel ("Withania"[Mesh] OR "Ashwagandha" [Supplementary Concept]) AND ("Anxiety Disorders"[Mesh])	6	6
	Segundo nivel ("Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh]) AND "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[Mesh]	688	10

Base de datos de revisiones	Nivel de búsqueda	Total	Incluidos en 1 fase
COCHRANE	Primer nivel	0	0
	Segundo nivel (Withania AND anxiety disorders)	0	0
	Segundo nivel (Obsessive compulsive disorder AND serotonin uptake inhibitors)	3	1

En total se han incluido 20 artículos en la revisión, que rondan entre los años 2007 y 2020. La mayoría de los estudios están en inglés con excepción de uno, que está en español. Con respecto al lugar de procedencia, se realizaron 9 en la India, 3 en Italia, 3 en USA, 2 en Irán, 1 en Canadá, 1 en España y un artículo que incluyó información de diferentes lugares de manera internacional (Canadá, España, Bulgaria, Israel, Italia, Turquía, Sudáfrica).

Según la tipología de estudio, 9 son Ensayos clínicos, 3 Estudios cuasiexperimentales, 2 Estudios de cohortes, 2 Metaanálisis, 2 revisiones bibliográficas y 2 estudios transversales.

En el *Anexo 2*, se observa una ampliación de la Tabla resumen de los artículos. Según el nivel de evidencia SIGN, hay 10 artículos de nivel 1+, hay 3 artículos de nivel 2+, hay 2 artículos de nivel 3, hay 2 artículos de nivel 4 y hay 1 artículo de nivel 2++, otro de 2- y otro de 1-. En relación al grado de recomendación, hay 10 artículos con grado de recomendación B, 2 de grado de recomendación C, 6 de grado de recomendación D y 2 artículos sin grado de recomendación al ser estudios clasificados como 1- y 2-.

A continuación, estará disponible el diagrama de flujo de la búsqueda y la tabla resumen de los artículos seleccionados.

Figura 1. Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática:

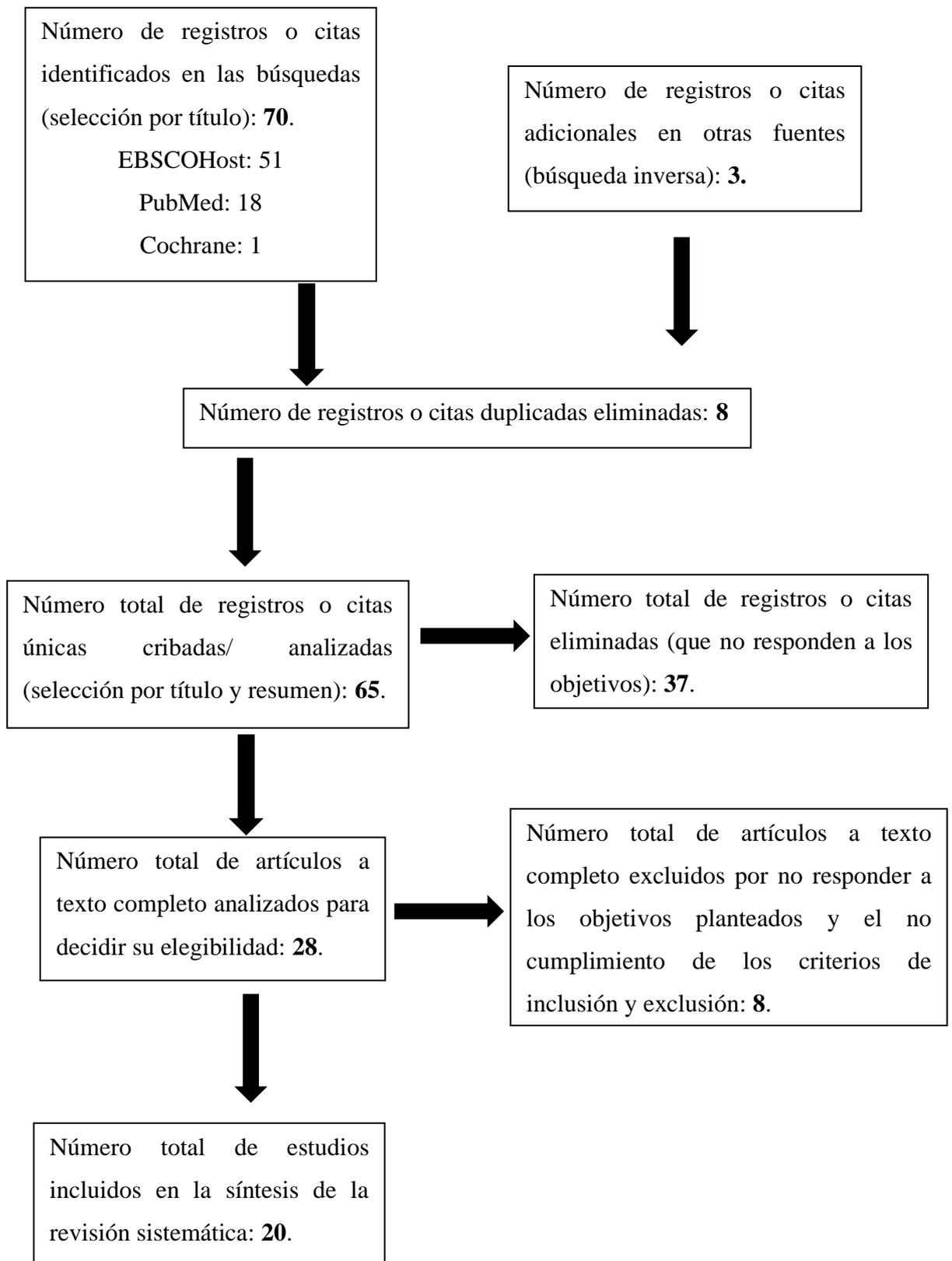


Tabla 1. Artículos seleccionados para la revisión.

Código de referencia interna	Año publicación	Lugar	Tipo de estudio	Sujetos a estudio
1	2012	India	Ensayo clínico de grupos paralelos	Ratones albinos suizo (22-25gr) de ambos sexos.
2	2016	Irán	Ensayo clínico de grupos paralelos	30 pacientes con diagnóstico de TOC de acuerdo de la DSM-IV-TR y tratados con fármacos tipo ISRS con dosis y duración adecuada.
3	2019	India	Estudio antes/después (cuasiexperimental)	Pacientes entre 16-60 años y fueron escogidos por el criterio diagnóstico de DSM-IV de TOC.
4	2013	India	Ensayo clínico de grupos paralelos	Pacientes entre los 16-60 años que cumplan los criterios del DSM IV del diagnóstico para el trastorno de ansiedad generalizada.
5	2020	Irán	Ensayo clínico de grupos paralelos	Pacientes que cumplan los criterios del DSM IV del diagnóstico para el trastorno de ansiedad generalizada con asignación a un tratamiento de ISRS con una dosis y duración adecuadas.
6	2020	Italia	Ensayo clínico cruzado	Ratones adultos de sexo masculino (22-24gr).
7	2016	India	Ensayo clínico de grupos paralelos	Sujetos seleccionados de varias clínicas ambulatorias de India (Prune), entre 18 y 60 años, con una escala de estrés percibido mayor o igual a 20 y un índice de masa corporal entre 25 y 39,9 kg/m ² .
8	2015	USA	Estudio antes/después (cuasiexperimental)	Cerebros de ratas Sprague Dawley adultas en las que se testó y observó la actividad del extracto acuoso de Withania somnifera (aqWS) en los canales GABA _A que fueron microtransplantados teniendo en cuenta el sistema de modelo utilizado.
9	2008	India	Ensayo clínico de grupos paralelos	Ratas albinas de sexo masculino (150-189gr).
10	2009	Canadá	Ensayo clínico de grupos paralelos	Participantes con un BAI que resultó ser de ansiedad moderada o grave.

11	2013	India	Estudio de cohortes prospectivo	Sujetos ambulatorios con un diagnóstico primario de DSM-IV de TOC atendidos por la clínica National Institute of Mental Health en Bangalore, India. Todos respondieron al tratamiento de ISRS y no recibieron otro tratamiento previamente.
12	2013	USA	Metaanálisis	Estudios aleatorizados con doble ciego controlado con placebo, adultos con TOC, comparación de la farmacoterapia ISRS con placebo, medición de la severidad de los síntomas del TOC mediante la escala Y-BOCS.
13	2010	USA	Metaanálisis	Ensayos clínicos aleatorizados comparando al menos dos dosis fijas de ISRS entre estos y placebo, participantes diagnosticados con TOC por criterios de DSM-IV y severidad de los síntomas se midieron antes y después con la escala Y-BOCS.
14	2019	Italia	Estudio de cohortes retrospectivo	Pacientes adultos (mayor o igual a 18 años) con un diagnóstico principal de TOC (de acuerdo con el criterio DSM-IV) y con un puntaje mayor o igual a 16 en el Y-BOCS, que acudieron al Departamento y son tratados de acuerdo a las pautas internacionales.
15	2008	España	Estudio transversal.	Pacientes ambulatorios mayores de 18 años en tratamiento con ISRS como fármaco principal que acudían a una visita habitual al centro de salud.
16	2019	Italia	Revisión bibliográfica.	Estudios con muestra clínica de adultos y niños/adolescentes, diagnóstico de TOC fiable acorde con entrevistas y criterio estandarizado, evaluación confiable de las medidas de resultado.
17	2016	India	Revisión bibliográfica.	Población adulta que esté diagnosticada con TOC y no hayan sido tratados con una terapia adicional junto con los ISRS (terapia cognitiva conductual, risperidona etc).
18	2014	Canadá, España, Bulgaria, Israel, Italia, Turquía, Sudáfrica.	Estudio transversal.	Pacientes con TOC en diferentes estadios de tratamiento fueron reclutados en 8 centros internacionales de atención terciaria. Recibieron una evaluación transversal completa y única a través de una entrevista clínica detallada mediante la entrevista estructurada de DSM-IV y una entrevista Mini neuropsiquiátrica internacional.
19	2012	India	Estudio antes/después (cuasiexperimental).	18 sujetos aparentemente sanos en que cada uno recibía 3 diferentes dosis de la Ashwagandha que iba aumentando cada 10 días. Primeros 10 días se tomaban 750mg/día. Los siguientes 10 días 1000mg/día. Y los últimos 10 días, 1250mg/día.
20	2007	India	Ensayo clínico de grupos paralelos	Ratas masculinas albinas Wister (150-180gr) aisladas o alojadas en grupo.

DISCUSIÓN.

Un 40-60% de los sujetos que presentan Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico de primera línea, es decir, a los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) (20)(21). La respuesta ante los ISRS puede ser interceptada por diferentes predictores, que se mencionaran a continuación (16)(17)(18)(19)(20)(21). Cabe destacar un estudio de cohortes prospectivo realizado entre los años 2004 y 2006, que según Cheri et al. (15), observó que las probabilidades acumulativas de conseguir una remisión completa y remisión parcial fueron de un 65% y 93% respectivamente, un porcentaje mucho más elevado que no va acorde con otros estudios realizados. Hay ciertas limitaciones como fue la inhabilidad de controlar el cumplimiento del tratamiento durante el seguimiento y la muestra de pacientes ambulatorios estudiados. Aun así, estos resultados probablemente son a causa de que los sujetos fueron auto referidos en su gran mayoría, sin antecedentes de falta de respuesta en ISRS, un 41% de la muestra no recibió ningún tratamiento previo al ingreso y se incluyeron sujetos que presentaron una duración menor de la enfermedad al comienzo del estudio.

En base a esto, se hipotetiza que pacientes moderadamente enfermos con una duración corta de la enfermedad y que nunca habían comenzado tratamiento, presentan un resultado mejor. Dicha hipótesis se contrasta en otro estudio de cohortes retrospectivo del 2019 (18), en el que se observó que, a menor intervalo de tiempo de la enfermedad no tratada (DUI), es decir, desde que comenzaron los primeros síntomas hasta recibir el primer tratamiento, mejor será la respuesta a dicho tratamiento. Se demostró que los que presentaban un DUI menor, respondían 9,6 veces más que los que tenían un DUI mayor. Según la revisión bibliográfica de Hazari et al., dicho parámetro fue un predictor de baja respuesta en 3 estudios, pero en 7 estudios no se encontró dicha relación (21). Éste predictor podría estar relacionado con otros factores como el inicio temprano de la enfermedad y la resistencia al tratamiento. El intervalo de tiempo puede depender de la falta de búsqueda de ayuda en pacientes con TOC, la vergüenza de los síntomas referidos, el conocimiento de los profesionales acerca del trastorno y la falta de diagnóstico y selección del tratamiento idóneo para el TOC (18).

Por otra parte, según Cheri et al. (15), observó que un 33% recayeron de los que han remitido, un porcentaje bastante bajo en comparación con otros estudios. Este estudio apoya la evidencia de la dimensión de los síntomas siendo un predictor único ante la respuesta al tratamiento. Según Hazari et al. (21), ha observado que los pensamientos y síntomas de la dimensión sexual y/o religiosa, se ha asociado a una mejor respuesta, aunque también con malos resultados a largo plazo y refractariedad al tratamiento. No obstante, las obsesiones de simetría, orden, contaminación y limpieza predijeron una peor respuesta, ya que, a veces se atribuye a un trastorno de tic comórbido, aunque dicha asociación no fue replicada debidamente.

Asimismo, un estudio del 2013 incluido en la revisión de Hazari et al. (21), encontró que la respuesta temprana a las 4 semanas predice una buena respuesta a corto plazo, sobre las 12 semanas de tratamiento. Este dato se ve contrastado en un metaanálisis del 2013, que según Issari et al. (16), se observó una asociación fuerte. Además, menciona que la mejoría significativa de los síntomas del TOC se inicia a partir de la segunda semana después del inicio de la farmacoterapia. Es necesario examinar la utilidad de pronóstico en la respuesta temprana de los ISRS usando datos individuales de los pacientes antes de implementarlo en una guía de recomendación clínica. Aun así, los resultados aumentan la probabilidad que la respuesta temprana de los ISRS puede tener un valor pronóstico importante, reduciendo hasta un 20% el puntaje en la escala de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) a la cuarta semana.

Adicionalmente, se observó que, a mayor dosis, más efectivo será ante el TOC (16), sobre todo si dicho aumento es al inicio del tratamiento (22). Un metaanálisis realizado en 2008 por Bloch MH et al. (17), demuestra que dosis elevadas de ISRS son más efectivas que las dosis bajas en el tratamiento del TOC, ya que mostró una reducción significativamente mayor en comparación con la de las dosis bajas y medias. Un paciente podría experimentar una reducción de 9-7% de síntomas con una pauta de dosis elevada. No obstante, el aumento de dosis de ISRS conlleva un aumento del riesgo de padecer efectos adversos, como la prolongación del intervalo QT en el citalopram y escitalopram (16). Del mismo modo, según Soler Insa et al., existen efectos secundarios más banales en el consumo de dosis recomendadas de ISRS, que pueden afectar la calidad de vida, dificultando y disminuyendo la adherencia terapéutica (19). Según este estudio transversal realizado en 2008, un 81% de los participantes refirieron algún tipo de efecto

secundario, presentándose con una mayor frecuencia las sofocaciones en un 20,7%, anorgasmias, impotencias y disminución de la libido (19). Además, referían un aumento de sudoración siendo un 24,1%. Dicha sudoración es confirmada a causa de un efecto en la termorregulación hipotalámica, es decir un efecto vasomotor de predominio nocturno con sudoración profusa desde medio tórax hacia la cabeza. Las mujeres, sobre todo, observaron un aumento del apetito y disminución de la sensación de saciedad, lo cual podría provocar un aumento de peso y otras patologías consecuentes a largo plazo. Se debe tener en cuenta las limitaciones presentes en el estudio, siendo éstos un bajo número de tamaño muestral y la consecuente baja capacidad de detectar diferencias, el descarte de información de la duración del tratamiento, la falta de grupo control y el sesgo de mayor prevalencia sexual femenina.

Igualmente, según Hazari et al., otro predictor que produce una peor respuesta ante el tratamiento de ISRS son las enfermedades comórbidas (trastorno de personalidad o esquizotípico) en el TOC (21). Según Cherian et al., la inclusión de pacientes con una cronicidad de la enfermedad y con altas probabilidades de comorbilidad, podría ser la causa por la cual estudios anteriores a éste del 2013, muestren resultados peores en los tratamientos con ISRS (15).

No obstante, en una revisión bibliográfica realizada en 2018, según Marazziti et al., la falta de respuesta ante los ISRS puede ser mediada por factores individuales que influyen la respuesta farmacológica como los parámetros farmacocinéticos, o también llamados los citocromos genéticos involucrados en el metabolismo de los fármacos (20). Sobre todo, el CYP2D6 (en el cromosoma 22, responsable de la rapidez metabólica) y el CYP2D9 (en el cromosoma 10, responsable de una mayor o menor actividad enzimática) juegan un papel fundamental en el metabolismo de la fluoxetina, influyendo en la concentración sanguínea de dicho fármaco. Según Hazari et al., revisión bibliográfica del 2016, se ha mostrado en 2 estudios la asociación de CYP2D6 involucrado en el metabolismo de ISRS (21). La fluvoxamina es un potente inhibidor de 3 citocromos y, juntamente con la sertralina, inhibe la acción del CYP2D6, por lo que, otros fármacos que se metabolizan con dichas enzimas, pueden aumentar las concentraciones en el plasma, como son la Warfarina, los antidepresivos tricíclicos, alprazolam, diazepam, terfenadina (aumentaría el intervalo QT), entre otros (20). Aun así, los datos farmacocinéticos en el TOC son escasos, pero es importante estudiar el perfil de tolerabilidad de cada

componente, los factores individuales y las condiciones fisiológicas que influyen a la respuesta de un fármaco y la aparición de efectos secundarios, ya sea por el ISRS tomado o la interacción farmacocinética con otros medicamentos (20).

En un estudio transversal del 2014 obteniendo datos de 9 centros internacionales (22), se examinó la eficacia de diferentes estrategias farmacológicas en el TOC para personas que no respondieran adecuadamente al tratamiento de primera línea. Un 77,6% de los sujetos tomaban ISRS de primera opción. El uso actual de al menos un agente de aumento fue un 49,5%, el cual los antipsicóticos, benzodiazepinas y antidepresivos eran los más usados. La única diferencia significativa que se observó en la severidad de los síntomas en la monoterapia con ISRS en comparación con agentes de aumento, fue un aumento del impedimento funcional observado en la Sheehan Disability Scale. No se observaron diferencias significativas en la mejoría clínica comparando ambos grupos. No obstante, presenta limitaciones, siendo primero un estudio transversal que sólo observa a los pacientes que reciben tratamiento en ese mismo instante, y, no se incluyeron los pacientes que abandonaron el tratamiento.

En relación a la eficacia de la Ashwagandha en el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) se estudió en 1 solo estudio cuasiexperimental realizado en humanos en el año 2018, en la India (7). Según Neha Saini, al haber estudiado el extracto de la raíz después de finalizar el tratamiento de 30 días y después de un período de seguimiento de 30 días adicionales, en sujetos que fueron escogidos de acuerdo al criterio diagnóstico de DSM-IV del TOC, se observaron mejoras en porcentajes de algunos síntomas y alivio general ante ciertas compulsiones, incrementando el 12,62% a un 27,77%. Aun así, ninguno consiguió una mejora completa y comprobada teniendo en cuenta la puntuación de la Y-BOCS. Después de unos 30 días de tratamiento, sólo un 11,11% mostró una mejoría leve mientras que un 88,71% no presenta cambios ni algún tipo de alivio. Después del período de seguimiento, el porcentaje de mejora aumentó, es decir, un 33% presentó una leve mejora, un 4,9% una mejora moderada y un 61,5% no presentó ningún cambio. Ciertas limitaciones de dicho estudio son la falta de grupo de control, un seguimiento de un período de corto plazo y un tamaño muestral bajo.

Sin embargo, en estudios anteriores (7) se confirmó la eficacia del extracto de la raíz de la planta como tratamiento adyuvante con los ISRS, tanto en ratones como en humanos.

Por un lado, según Kaurav BPS et al., se realizó un ensayo clínico de grupos paralelos realizado en ratones albinos en el año 2011. Se observó que dos tipos de preparados del extracto de la raíz de Ashwagandha redujeron el enterramiento de las canicas, es decir, una prueba en la que la inhibición de dicha conducta de entierro de un objeto no conocido, muestra que los extractos exhiben actividad ansiolítica y, por ende, un efecto antiTOC (5). Dicho efecto se comprobó con la introducción de la dosis de fluoxetina única en comparación con la combinación de una dosis de fluoxetina (5mg/kg) con cada uno de los extractos (ambos de 50 mg/kg), observando una mayor reducción del comportamiento de enterramiento en la de los extractos incluidos. Los ratones previamente tratados con paraclorofenilalanina (agente antagonista de la serotonina) y los ratones pretratados con ritanserina (antagonista de los receptores 5HT), atenuaron significativamente el efecto inhibitorio de los extractos sobre las ratas, por lo que, los extractos podrían influir en la recaptación de los receptores 5HT e intervenir en la acción de transmisión serotoninérgica en receptores postsinápticos de la serotonina (5).

Por otra parte, según Jahanbakhsh et al., un ensayo clínico de grupos paralelos realizado a 30 sujetos con TOC que ya estaban en tratamiento con ISRS en el año 2015, los resultados demostraron que *Withania somnifera* (WS) redujo significativamente el puntaje de YBOCS en comparación con el grupo de tratamiento y de placebo (6). Por ello, puede ser una terapia adyuvante efectiva para el tratamiento estándar del TOC. Sin embargo, se debe tener en cuenta que sólo se observó 1 dosis, por lo que, no se sabe en este estudio si es dosis dependiente, por ello se debe de estudiar en futuras investigaciones añadiendo un período de seguimiento más largo. Cabe mencionar que la respuesta de la WS no se vio interrumpida en pacientes con trastornos de ansiedad comórbidos, es decir, redujeron puntaje de YBOCS independientemente de la presencia de éstos (6).

Ahora bien, en el mismo año del estudio mencionado anteriormente, se realizó un ensayo clínico de la dosis de 1gr de extracto de Ashwagandha en personas diagnosticadas con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) con asignación previa a un tratamiento de ISRS (9). En el seguimiento de 6 semanas, se observó una reducción del 50% en la escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) en el grupo de tratamiento. En un estudio realizado en el 2000, se corrobora dicha respuesta siendo un 85% en el de tratamiento y un 50% en el de placebo, habiendo mejorado el test de ansiedad en pacientes que consumieron WS. Según Fuladi et al. (9), al comparar la reducción de resultados en ambos grupos en la

segunda semana, el grupo de tratamiento fue mayor, siendo 4 unidades más. A la semana 6, se redujo incluso más siendo la unidad diferencial de ambos grupos de 6 unidades, siendo mayor en el de tratamiento. Aun así, estudios previos indicaron que, a causa de una elevada incidencia de otras comorbilidades psicológicas, una proporción considerable de pacientes con TAG no muestran mejoría significativa en conseguir una determinación correcta del resultado final y la remisión completa. Además, se debe tener en cuenta las limitaciones como la investigación realizada en una dosis singular, por lo que no se sabe si es dosis dependiente, la realización en un período corto de tiempo y el número pequeño del tamaño muestral.

Así mismo, según Sud Khyati et al. (8), ensayo clínico de grupos paralelos en pacientes con ansiedad generalizada realizado en el año 2013, se observó que los gránulos de la Ashwagandha mostraron un aumento de la mejora en casi todos los parámetros de la Escala HAM-A, en ambos grupos (tratamiento y placebo). Dicha respuesta ante el placebo no es conocida con certeza, pero se deduce que es por la sugestionabilidad la cual provoca efectos como el alivio. Sin embargo, el grupo de tratamiento fue mayor, sobre todo los parámetros de tensión y estado ansioso se han reducido en los 60 días de período de tratamiento y en los 30 días posteriores de seguimiento. Al sumar el puntaje de impulso, se demostró una mejora en el alivio general después del tratamiento y del seguimiento, siendo un 12,62% y 27,77% respectivamente. Según la escala HAM-A se mostró una mejora leve en 60,46% de sujetos, una mejora moderada en 29,07% y ningún cambio referido en un 10,46%.

Además, según Saini et al. (7) y Sud Khyati (8), ambos estudios realizados en personas, se observó que el extracto de *Withania somnifera* (WS) presenta actividad GABA (aminoácido neurotransmisor con capacidad inhibitoria del sistema nervioso central), aliviando la ansiedad mediante la modulación de dicho neurotransmisor.

Cabe mencionar que se observó dicha actividad en varios estudios realizados en animales, específicamente en ratas y ratones. En un estudio cuasiexperimental realizado en ratas en 2015, se estudió la actividad GABA de la Ashwagandha en la corteza membranal de dichos roedores (12). Se demostró que el extracto acuoso de la raíz de la Ashwagandha (AqWS) presenta un 20% de eficacia del neurotransmisor endógeno GABA, y una actividad diferencial GABA mimética en receptores GABA_A y GABA_B1. Los resultados mostraron una mayor afinidad de AqWS en los receptores GABA_B1, al haber provocado corrientes internas de similar amplitud que los de GABA. Además, el hecho de que la

bicuculina (antagonista competitivo de los receptores GABA_A) ha disminuido las corrientes provocadas por AqWS por un 98,75%, indica que presenta actividad agonista con receptores GABA_A. El extracto AqWS redujo la respuesta máxima producida por GABA, lo que sugiere que presenta un componente con actividad agonista parcial del receptor GABA_A, que pueda presentar propiedades antagonistas en vivo (12). Según un ensayo clínico del 2007 (24), se observó que la *Withania somnifera* puede modular una disminución en los receptores GABA_A con un efecto similar a la GABA en un aislamiento inducido. Demostró que el diazepam, la WS y la combinación de ambos, consiguen una inhibición de la ansiedad inducida por el aislamiento social en los grupos de ratas alojadas y aisladas. Además, la WS puede aumentar la acción ansiolítica del diazepam observándose un aumento de la respuesta en la prueba de laberinto en cruz elevado, ya que actúa en el sitio de unión de GABA y aumenta la unión de las benzodiazepinas en los receptores GABA_A. Por lo que se cree que potenció la acción del diazepam mediante un efecto similar de GABA. Según Maccioni et al. (10), al comparar el diazepam y un éster de WS (*docosanyl ferulate*), no presenta diferencias significativas en relación a la respuesta ansiolítica, pero sí en la actividad locomotora, siendo inhibida por el diazepam y aumentando el tiempo de la pérdida de reflejo de enderezamiento. El hecho de que la WS no presente los efectos secundarios o las propiedades inhibitorias en la actividad y coordinación locomotora como las benzodiazepinas, sea posiblemente a causa de la interacción de éste en subunidades de receptores GABA que presentan una estequiometría distinta a las responsables de mediar los efectos secundarios (10).

En otro ensayo clínico realizado en ratas en 2007 (13), se demostró el efecto mimético GABA de WS induciendo la ansiolisis provocada por etanol e inhibiendo la ansiedad por abstinencia en el etanol crónico. La administración de WS en dosis de 100, 200 y 500 mg/kg en ratas mostró ser significativa en la prueba de laberinto en cruz elevado (EPM), aumentando el tiempo usado y las entradas en brazos abiertos, mostrando dicho efecto ansiolítico. Incluso en la combinación de dosis de etanol (1,5 o 2gr/kg) juntamente con la dosis de WS (50mg/kg) se observó un aumento marcado del efecto ansiolítico, aumento en el tiempo y número de entradas en brazos abiertos. Cabe mencionar que las ratas que presentan abstinencia crónica de etanol, al administrar 200 o 500mg/kg, produjo un efecto ansiolítico significativo. Dichas respuestas fueron estudiadas previamente, en la cual surgieron varios paradigmas de ansiedad y sobre su mecanismo de acción que están mediados por los receptores GABA_A, en los que sugiere que seguramente los efectos

GABA miméticos de WS son los que consiguieron revertir la disminución de la transmisión de GABA implicada por los síntomas de abstinencia del etanol.

Es necesario realizar investigaciones futuras para saber con más certeza qué componentes producen dicha respuesta, ya que, según Candelario et al. (12), los componentes investigados witaferina A y withanolide A, no provocaron dicha actividad. No obstante, según Maccioni et al. (10), un ensayo clínico cruzado realizado en ratones en 2020, demostró por primera vez que un éster de ácido ferúlico aislado en *Withania somnifera*, llamado *Docosanyl Ferulate* (DF), es encontrado capaz de mejorar corrientes postsinápticas inhibitoras de receptores GABA en el hipocampo de ratones. Se revela en el laberinto elevado en cruz que el flumazenilo (antagonista de las benzodiazepinas) bloquea completamente el efecto de DF al interactuar con éste, mostrando la presencia de una actividad compleja de modulación en los receptores. El DF es un componente seguro, al no presentar los efectos secundarios en la actividad locomotora como la de las benzodiazepinas (10).

No obstante, dicha seguridad y tolerabilidad del extracto de Ashwagandha fue observada tanto a nivel hematológico como bioquímico en sujetos aparentemente sanos, en un estudio cuasiexperimental realizado en 2012 (23). Según Raut et al. (23), los aumentos de dosis, que rondan entre los 6 y 10 gramos del extracto de raíz pulverizada, fueron de manera gradual y no se observaron efectos secundarios en 17 sujetos estudiados. En cambio, 1 sí refirió sintomatología clínica (actividad alucinógena) que desapareció a los pocos días de retirar la medicación. En general, los sujetos toleraban adecuadamente dicho extracto, con excepción de Choudhary et al., en el que 2 sujetos de 52 en total presentaron efectos secundarios moderados y temporales, como visión borrosa, vértigo, pesadez de cabeza e hiperacididad (11) y en Cooley K (14), en el que se observaron en menor medida efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal y un sentimiento de sobreestimulación. Algunos pocos sujetos refirieron un aumento de la libido y de la actividad de la fuerza muscular (12).

Del mismo modo, según Choudhary et al. (11), la Ashwagandha es capaz de provocar una disminución de peso en personas que presentan un aumento de consumo de alimentos consecuente de un estrés crónico. En dicho ensayo clínico realizado en 2015, se observó un cambio en los niveles de cortisol, que consecuentemente, conlleva a una disminución de la deposición de grasa visceral en las personas. Gracias al potencial ansiolítico y

antiestrés beneficioso que presenta la raíz, este estudio demuestra la posibilidad del mantenimiento del peso adecuado, según parámetros individuales de cada individuo, e incluso la pérdida de peso, al demostrar una mejora en la ingesta incontrolada y emocional, y, sobre todo, en la pérdida de control de la ingesta. Según Cooley K. et al., ensayo clínico del 2007, el grupo de sujetos que recibió un cuidado neuropático que incluía extractos de WS, presentaba efectos beneficiosos a la calidad de vida de los individuos, en comparación con el grupo que recibió psicoterapia (14). Los parámetros que mostraron una mejora considerable fueron la fatiga física y motivación, y varios puntos de la encuesta *Short-form 36*, que incluyen la vitalidad, salud general, salud mental y preocupaciones de los participantes. Hay varias limitaciones presentes, como el número bajo del tamaño muestral, la falta de grupo sin tratamiento al no poder observar los cambios espontáneos en niveles de ansiedad o regresión y la heterogeneidad de los participantes al impactar negativamente la predictibilidad y habilidad de detectar diferencias grupales.

CONCLUSIONES.

Al finalizar la revisión de los artículos incluidos, se puede concluir que, la Ashwagandha no es efectiva en el TOC, al no mostrar una mejora significativa en un único estudio que se realizó. Por lo que es necesario investigar más a fondo su verdadera efectividad al no ser suficiente la existente en la actualidad.

En cambio, los ISRS, en comparación con la Ashwagandha, sí muestran una leve eficacia en el TOC, aunque su respuesta está interceptada por diferentes parámetros que dificultan o impiden la respuesta adecuada y la adherencia terapéutica.

Aunque el extracto de raíz de la Ashwagandha a solas no se observó que era eficaz en el TOC, como terapia adyuvante a los ISRS sí es beneficiosa, potenciando el efecto del tratamiento estándar. Los extractos pueden influir en la recaptación de los receptores 5HT e intervenir en la acción de transmisión serotoninérgica en receptores postsinápticos. Dicho extracto juntamente con los ISRS en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) también puede ser beneficioso como terapia adyuvante.

Cabe destacar que el extracto de la raíz de la *Withania somnifera*, además, presenta propiedades ansiolíticas, al observar y confirmar que tiene una eficacia similar al neurotransmisor endógeno GABA. Por este motivo, extractos de la WS aumentan el nivel de alivio general y responden a diferentes tipos de ansiedad tanto en estudios realizados en humanos como en ratas.

Es muy importante fomentar la educación poblacional sobre los trastornos mentales, y, sobre todo, sobre el TOC, que son escasos en la actualidad. Esto conlleva a una falta de conocimientos propios y de la enfermedad que padece el sujeto, la vergüenza de los pensamientos y síntomas referidos, el aumento de estigmas y la consecuente falta de búsqueda de ayuda en pacientes con TOC. Asimismo, la falta de conocimiento por parte de los profesionales retrasa el diagnóstico real, y la selección adecuada y comienzo precoz de un tratamiento para el TOC.

BIBLIOGRAFÍA.

1. American Psychiatric Association, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría; 2013. Disponible en: <https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>
2. World health organization and OCD [Internet]. Ocduk.org. Disponible en: <https://www.ocduk.org/ocd/world-health-organisation/>
3. Nacional De Salud S, Latorre MA, Fernando J, Montalvo M, Félix M, García M, et al. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de los registros clínicos de atención primaria Base de Datos Clínicos de Atención Primaria-BDCAP [Internet]. Gob.es. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud_mental_datos.pdf
4. Anxiety disorders [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/anxiety/symptoms-causes/syc-20350961>
5. Kaurav BPS, Wanjari MM, Chandekar A, Chauhan NS, Upmanyu N. Influence of *Withania somnifera* on obsessive compulsive disorder in mice. *Asian Pac J Trop Med* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Dec 5];5(5):380–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546655/>
6. Jahanbakhsh SP, Manteghi AA, Emami SA, Mahyari S, Gholampour B, Mohammadpour AH, et al. Evaluation of the efficacy of *Withania somnifera* (Ashwagandha) root extract in patients with obsessive-compulsive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2016 Aug 1;27:25–9.
7. Saini N (2018). A clinical trial for the efficacy of Ashwagandha powder in obsessive compulsive disorder. *Current Medical and Drug Research*, 2 (2), Article ID 188.
8. Sud Khyati S.; Thaker Anup B. A randomized double-blind placebo-controlled study of Ashwagandha on generalized anxiety disorder. *IAMJ*, 2013; Volume 1; Issue 5;1-7.
9. Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of the efficacy of *withania somnifera* root extract in patients with generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebocontrolled trial. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021 May 1;16(2):191–6.
10. Maccioni R, Cottiglia F, Maccioni E, Talani G, Sanna E, Bassareo V, et al. The biologically active compound of *Withania somnifera* (L.) Dunal, docosanyl

- ferulate, is endowed with potent anxiolytic properties but devoid of typical benzodiazepine-like side effects. *J Psychopharmacol*. 2021 Oct 1;35(10):1277–84.
11. Choudhary D, Bhattacharyya S, Joshi K. Body Weight Management in Adults Under Chronic Stress Through Treatment With Ashwagandha Root Extract: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Feb 7];22(1):96–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055824/>
 12. Candelario M, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM, Darabedian N, Feimeng Z, Miledi R, et al. Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABAA and GABA_A receptors. *J Ethnopharmacol*. 2015 Aug 2;171:264–72.
 13. Effect of *Withania somnifera* Dunal in ethanol-induced anxiolysis and withdrawal anxiety in rats – PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18697607/>
 14. Cooley K, Szczurko O, Perri D, Mills EJ, Bernhardt B, Zhou Q, et al. Naturopathic care for anxiety: a randomized controlled trial ISRCTN78958974. *PLoS One* [Internet]. 2009 Aug 31 [cited 2023 Mar 20];4(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19718255/>
 15. Cherian A V., Math SB, Kandavel T, Reddy YCJ. A 5-year prospective follow-up study of patients with obsessive-compulsive disorder treated with serotonin reuptake inhibitors. *J Affect Disord*. 2014 Jan;152–154(1):387–94.
 16. Issari Y, Jakubovski E, Bartley CA, Pittenger C, Bloch MH. Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Mar 22];77(5):e605–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27249090/>
 17. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Mar 22];15(8):850–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19468281/>
 18. Albert U, Barbaro F, Bramante S, Rosso G, De Ronchi D, Maina G. Duration of untreated illness and response to SRI treatment in Obsessive-Compulsive Disorder. *Eur Psychiatry*. 2019 May 1;58:19–26.
 19. Soler Insa PA, Simón Martín O, Safont Lacal G. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. *Psiquiatr biol (Ed impr)*. 2008;101–8.
 20. Marazziti D, Avella MT, Basile L, Mucci F, Dell’Osso L. Pharmacokinetics of serotonergic drugs: focus on OCD. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2019 Apr 3 [cited 2023 Feb 27];15(4):261–73. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30793987/>

21. Hazari N, Narayanaswamy JC, Arumugham SS. Predictors of response to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother*. 2016 Oct 2;16(10):1175–91.
22. Van Ameringen M, Simpson W, Patterson B, Dell’Osso B, Fineberg N, Hollander E, et al. Pharmacological treatment strategies in obsessive compulsive disorder: A cross-sectional view in nine international OCD centers. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 26];28(6):596–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429223/>
23. Raut AA, Rege NN, Tadvi FM, Solanki P V., Kene KR, Shirolkar SG, et al. Exploratory study to evaluate tolerability, safety, and activity of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in healthy volunteers. *J Ayurveda Integr Med* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 28];3(3):111–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23125505/>
24. Protective effect of *Withania somnifera* dunal root extract against protracted social isolation induced behavior in rats - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18476388/>

ANEXOS.

Anexo 1: Ficha técnica para revisiones bibliográficas.

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
5	1	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Kaurav BPS, Wanjari MM, Chandekar A, Chauhan NS, Upmanyu N. Influence of Withania somnifera on obsessive compulsive disorder in mice. Asian Pac J Trop Med [Internet]. 2012 May [cited 2022 Dec 5];5(5):380–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546655/	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) es uno de los trastornos mentales más incapacitantes de la comunidad que estén relacionados con la ansiedad. La Withania somnifera (WS) es considerada una planta con propiedades ansiolíticas, por lo que, mediante la intervención en diferentes grupos de ratas con extractos de la WS y fluoxetina y el uso del test de comportamiento de enterramiento de canicas en ratones, se observó una mejora significativa en la prueba, por lo que, dicho extracto de WS presenta una acción en la transmisión serotoninérgica y podría ser efectiva para el tratamiento del TOC.
	Objetivos del estudio	Estudiar la influencia del extracto metanólico y acuoso de la raíz de la Withania somnifera en el comportamiento del enterramiento de canicas, un modelo bien aceptado sobre el comportamiento del TOC.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico de grupos paralelos.
	Año de realización	2011
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Test de comportamiento del enterramiento de canicas y test de la actividad locomotora.
	Población y muestra	Ratones albinos suizo (22-25gr) de ambos sexos los cuales fueron divididos en diferentes grupos; uno que tomaba varias dosis de Fluoxetina, otro con extracto acuoso de la planta (AEWS) y otro con extracto metanólico (MEWS). El grupo control recibió 0,9% salino. Algunas fueron pretratadas con PCPA (300mg/kg) (paraclorofenilalanina) y después tratadas con AEWS o MEWS (50mg/kg) o fluoxetina (15mg/kg). En otro experimento fueron pretratadas con fluoxetina (5mg/kg) y después de 30min con AEWS o MEWS (10mg/kg). En otro grupo, fueron tratadas con ritanserina (10mg/kg) y 30 minutos después con MEWS o AEWS (50mg/kg).

<p>Resultados relevantes</p>	<p>Tanto el extracto de AEWS como el de MEWS (25, 50, 100mg/kg) redujo significativamente el número de canicas enterradas. Aunque la dosis más baja de AEWS y MEWS (10mg/kg) no redujo el número significativamente. Además, ambos con la dosis de 100mg/kg suprimieron la actividad locomotora.</p> <p>La fluoxetina (10 y 15mg/kg) de forma dosis dependiente redujo el enterramiento de canicas sin efecto en la actividad locomotora. La dosis más baja (5mg/kg) fue inefectiva.</p> <p>La administración combinada de AEWS o MEWS juntamente con fluoxetina, presenta una influencia significativa, atenuando en el comportamiento el enterramiento de canicas y no presenta un efecto sobre la actividad motora.</p> <p>La PCPA (parachlorophenylalanine) es un agente antagonista de la serotonina, por lo que, los ratones tratados con PCPA y que después ingirieron AEWS/MEWS y fluoxetina, se observó que atenuó parcial pero significativamente la acción de los extractos de WS y eliminó completamente los de la fluoxetina, sin efecto en la actividad locomotora.</p> <p>El tratamiento previo con ritanserina en ciertas ratas, afectó significativamente la influencia inhibitoria de AEWS o MEWS sobre el enterramiento de canicas, sin observar cambios en la actividad locomotora.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>AEWS y MEWS redujeron el enterramiento de las canicas y exhibió un efecto antiTOC. Dicho efecto fue comparado con un fármaco estándar llamado fluoxetina, la cual también redujo dicho comportamiento. La dosis efectiva máxima de AEWS y MEWS fue la de 50mg/kg sin cambio en la actividad locomotora. La dosis de 100mg/kg también actuó efectivamente al enterramiento, pero también a la locomoción.</p> <p>El efecto antiTOC de AEWS y MEWS se confirmó aún más por observar que la dosis subefectiva de éstos (50mg/kg) potenció el efecto de la dosis subefectiva (5mg/kg) de fluoxetina y exhibió un comportamiento significativo del enterramiento de canicas.</p> <p>Se observa que actúan muy parecido a la fluoxetina a través del sistema serotoninérgico, aunque no está ilustrado la actividad antiTOC en este estudio de dichos extractos de WS, pero fue corroborada por el pretratamiento de las ratas con PCPA la cual atenuó parcial pero significativamente el efecto inhibitorio de AEWS y MEWS.</p> <p>Es posible que dichos extractos puedan influir en la recaptación de 5HT, y datos fitoquímicos de la planta revelaron la presencia del triptófano (precursor importante de 5HT en neuronas serotoninérgicas). Además, el antagonista de 5HT $2^a/2c$ (ritanserina) atenuó el efecto de los extractos sobre el comportamiento de las ratas por lo que, indica la intervención y acción de la transmisión serotoninérgica en el nivel de los receptores postsinápticos 5HT $2^a/2c$.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>Se exhibe en los extractos de la raíz de la W. somnifera un efecto antiobsesivo significativo en la prueba de comportamiento de enterramiento de canicas en ratas. Dicho efecto puede atribuirse a una función serotoninérgica mejorada y la facilitación de la transmisión serotoninérgica. Por lo que, puede ser efectiva en el tratamiento del TOC.</p>

	<p>Se ha observado que se cree que los esteroides (lactona esteroidea) es responsable por la variedad de acciones farmacológicas, por ejemplo, ansiolíticas, antidepresivas, antitumorales, entre otros.</p> <p>WS exhibe un efecto ansiolítico y antidepresivo, y esta planta puede tener influencia en el comportamiento del TOC, trastorno relacionado con la ansiedad. Es necesario evaluar el efecto de WS en el comportamiento obsesivo-compulsivo.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
6	2	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Jahanbakhsh SP, Manteghi AA, Emami SA, Mahyari S, Gholampour B, Mohammadpour AH, et al. Evaluation of the efficacy of Withania somnifera (Ashwagandha) root extract in patients with obsessive-compulsive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Complement Ther Med. 2016 Aug 1;27:25–9.	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	Una desregulación del sistema serotoninérgico suele estar ligada a un trastorno psiquiátrico crónico, que es el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). Los Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) suelen tener una eficacia leve general (40-60%) en los pacientes con TOC. Por ello, es necesaria la búsqueda de otros tratamientos coadyuvantes. Se comprobó si era eficaz un extracto de Withania somnifera (WS) en sujetos con TOC que ya tomaban ISRS. En la comparación del resultado de Y-BOCS antes y después de la introducción del extracto, se observó que puede ser beneficioso y efectivo como tratamiento adyuvante.
	Objetivos del estudio	Investigar la eficacia del extracto de la raíz de la Withania somnifera como terapia adjunta del tratamiento estándar del TOC (ISRS).
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico de grupos paralelos.
	Año de realización	Entre marzo 2015 y septiembre 2015.
	Técnica de recogida de datos	Encuesta/Cuestionario validado: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS).
	Población y muestra	30 pacientes con diagnóstico de TOC de acuerdo de la DSM-IV-TR y tratados con fármacos tipo ISRS con dosis y duración adecuada. Grupo A (tratamiento): cápsulas con 30mg de extracto de la raíz. Comenzaron a tomar 1 cápsula al día y por día, iban aumentando las cápsulas hasta llegar a las 4 recomendadas al día.

		Grupo B (placebo): cápsula con lactosa, mismas indicaciones que el grupo caso.
Resultados relevantes	<p>En el grupo de tratamiento el resultado de Y-BOCS era de 26 y de 18 en el grupo de placebo. Al final del estudio, se observó una reducción de Y-BOCS mayor en el grupo de tratamiento (14) que en el de placebo (16). 7 pacientes del grupo de tratamiento y 5 del de placebo sufrían de trastornos de ansiedad comórbidos. En cada grupo se dividieron en 2, los que presentaban trastornos de ansiedad comórbidos y los que no. En ambos grupos (de tratamiento y placebo) no se observaron cambios significativos en la reducción de Y-BOCS de los pacientes con trastornos de ansiedad comórbidos con los que no lo presentaban.</p>	
Discusión planteada	<p>Los resultados demostraron que WS puede ser una terapia adyuvante efectiva para el tratamiento estándar del TOC y puede mejorar la severidad de los síntomas. El tratamiento psicológico de prevención a exposición y respuesta es una de las técnicas más efectivas para pacientes que no responden al tratamiento de ISRS, pero se ha observado que un número considerado de personas no presenta una mejora significativa con dicha técnica. Por lo que es importante buscar opciones adicionales para el manejo del TOC.</p> <p>El manejo del sistema serotoninérgico en la fisiopatología del TOC es importante tener en cuenta ya que se demostró que el TOC es causa de una desregulación de la homeostasis de serotonina. En un estudio realizado en ratones los resultados revelaron que el triptófano (precursor de 5Hidroxitriptamina) en las neuronas serotoninérgicas están presentes en el extracto de WS. Por lo que sugiere que el consumo de triptófano puede incrementar la biosíntesis de serotonina, lo cual producirá un efecto antiTOC. Otra investigación mostró que la formulación polihierbal que contiene WS (sobre todo las lactonas esteroideas) puede normalizar niveles de 5HT y de norepinefrina, que están aumentados en el estrés crónico. Se demostró que el extracto de la planta presenta efecto antiTOC cuando se combina con el tratamiento estándar de ISRS. Además, se concluyó que la respuesta a la planta no se ve interrumpida en pacientes con trastornos de ansiedad comórbidos. Hay ciertas limitaciones, como que no se realizó ningún análisis fitoquímico en el extracto. En investigaciones futuras se debe de tener en cuenta los ingredientes activos de la planta que podrían ser responsables de los efectos antiTOC observados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la actividad farmacológica del extracto que puede deberse a los efectos aditivos y sinérgicos de varios ingredientes en lugar de uno solo. Además, se observó en este estudio 1 sola dosis por lo que no se sabe si el efecto es dosis dependiente. Por último, debido al período de seguimiento relativamente corto es necesario confirmar la eficacia y seguridad en cursos de tratamiento a más largo plazo (ensayos a gran escala y multicéntricos).</p>	
Conclusiones del estudio	<p>Los resultados de este estudio sugieren que el extracto de W.somnifera puede ser beneficioso como terapia complementaria a los tratamientos habituales del TOC.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Bibliografía (revisión dirigida)	Kaurav BPS, Wanjari MM, Chandekar A, Chauhan NS, Upmanyu N. Influence of Withania somnifera on obsessive compulsive disorder in mice. Asian Pac J Trop Med [Internet]. 2012 May [cited 2022 Dec 5];5(5):380–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546655/
---	--

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
7	3	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Saini N (2018). A clinical trial for the efficacy of Ashwagandha powder in obsessive compulsive disorder. Current Medical and Drug Research, 2 (2), Article ID 188.	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	El TOC llega a influenciar el 1% de la población adulta. La Ashwagandha presenta ciertos componentes fitoquímicos que se podría asumir que provocan un impacto beneficioso al tratamiento de los trastornos de ansiedad. Al investigar durante 30 días el resultado del tratamiento con dicho extracto de la raíz de dosis 9gr/día y comparándolo con el período de seguimiento posterior (30 días adicionales), se observó que hubo una leve mejoría en algunas personas en la sintomatología (24,66%), pero no era clínicamente significativo.
	Objetivos del estudio	Examinar la eficacia del extracto de la raíz de la Ashwagandha como tratamiento secundario para el TOC.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio antes/después (cuasiexperimental)
	Año de realización	2018
	Técnica de recogida de datos	Encuesta/Cuestionario validado: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Yale_Brown Obsessive Compulsive Symptom Checklist (Y-BOCSSC).
	Población y muestra	Pacientes entre 16-60 años y fueron escogidos por el criterio diagnóstico de DSM-IV de TOC. Polvo de la raíz de Ashwagandha con la dosis de 9g al día (2 veces 4,5g día) durante 30 días.
Resultados relevantes	Después de los 30 días de tratamiento, se observó un alivio en el tiempo dedicado a obsesiones, de un 16,26% y de compulsiones un 14,15%. Después del período de seguimiento, se observó un alivio mayor en el tiempo dedicado a la fijación 27,7% y por el control sobre fijaciones a un 24,24% de alivio. Después del tratamiento hubo un alivio general significativo sobre fijaciones, que fue del 11,91% y después del seguimiento aumentó a un 23,23%. Se observó que tras terminar el tratamiento aumentó el porcentaje de alivio y protección contra las compulsiones (18,24% a 31,24%) seguido por el control sobre las compulsiones (14,15% a 30,38%).	

	<p>En el tiempo invertido a compulsiones y la impedancia de las compulsiones, el alivio que se observó fue de un 28,75% y un 26,15% respectivamente.</p> <p>Al sumar el puntaje de impulso, el alivio general después del tratamiento y después del seguimiento fueron 12,62% y 27,77% respectivamente, por lo que mejoró.</p> <p>El efecto general de dicha terapia teniendo en cuenta la puntuación de Y-BOCS, después del período de tratamiento ninguno consiguió una mejora completa y comprobada. El 11,11% demostró una mejoría leve mientras que el mayor número de los pacientes 88,71% estaban sin cambios o sin ningún alivio. Después del seguimiento, se observaron ciertas mejoras comprobadas y moderadas (4,9%), aunque el 33% obtuvo una leve mejora y el 61,5% seguían sin cambios o sin mejora.</p>		
Discusión planteada	<p>En estudios anteriores se confirmó la eficacia del extracto de la raíz de la planta como tratamiento adicional junto con el tratamiento estándar del TOC.</p> <p>Además, se observó que algunos fitoquímicos tienen potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Otro estudio revisó las propiedades de dicha raíz, presentando características antitumorales, musculotrópicas, promulgador de macrófagos, inhibidor de la resistencia a la morfina, entre otras actividades neurofarmacológicas.</p> <p>Otro estudio investigó los micronutrientes (hierro, cobre, zinc, manganeso, cobalto, cadmio) que están presentes en ciertas partes de la planta y pueden favorecer la salud de manera general y su falta podría provocar ciertos desórdenes homeostáticos.</p>		
Conclusiones del estudio	<p>Los resultados muestran que el polvo de la Ashwagandha mostró un 24,66% de mejora en el Y-BOCS, por lo que no se considera clínicamente significativo. Dicho extracto presenta actividad GABA por lo que podría ser la respuesta ante sus propiedades ansiolíticas. Ashwagandha puede ser un buen tratamiento adyuvante con los ISRS para el TOC.</p>		
Valoración (escala Likert)	<table border="1"> <tr> <td>Likert 4</td> <td>Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.</td> </tr> </table>	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.		
Bibliografía (revisión dirigida)	<p>Kaurav BPS, Wanjari MM, Chandekar A, Chauhan NS, Upmanyu N. Influence of Withania somnifera on obsessive compulsive disorder in mice. Asian Pac J Trop Med [Internet]. 2012 May [cited 2022 Dec 5];5(5):380–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546655/</p> <p>Jahanbakhsh SP, Manteghi AA, Emami SA, Mahyari S, Gholampour B, Mohammadpour AH, et al. Evaluation of the efficacy of Withania somnifera (Ashwagandha) root extract in patients with obsessive-compulsive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Complement Ther Med. 2016 Aug 1;27:25–9.</p>		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna
8	4
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Sud Khyati S.; Thaker Anup B. A randomized double-blind placebo-controlled study of Ashwagandha on generalized anxiety disorder. IAMJ,

	2013; Volume 1; Issue 5;1-7. Disponible en: http://www.iamj.in/posts/images/upload/01.05.14_IAMJ.pdf	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	En los últimos años se han introducido varios fármacos para el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada, pero la gran mayoría con muchos efectos secundarios. Se planteó si la Ashwagandha era efectiva en el manejo de dicho trastorno, por lo que se realizó un estudio mediante la toma de dicho extracto comparándolo con un grupo placebo. No se encontró ninguna diferencia significativa en la Hamilton's Anxiety Rating Scale en ambos grupos excepto en el síntoma de estado ansioso del Grupo de tratamiento, que mostró una mejoría significativa. Por ello, la Ashwagandha tiene un porcentaje de mejora mayor que el grupo placebo.
	Objetivos del estudio	Investigar la eficacia clínica de los gránulos de la Ashwagandha en el manejo del trastorno de ansiedad generalizada y mostrar una evidencia clínica del efecto ansiolítico de la Withania somnifera (WS).
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico de grupos paralelos.
	Año de realización	2013
	Técnica de recogida de datos	Escala validada: Hamilton's Anxiety Rating Scale.
	Población y muestra	Pacientes entre los 16-60 años que cumplan los criterios del DSM IV del diagnóstico para el trastorno de ansiedad generalizada. Grupo A (tratamiento): 4 gramos 3 veces al día durante 60 días con seguimiento posterior de 30 días. Grupo B (placebo): placebo 4 gr 3 veces al día durante 60 días con seguimiento posterior de 30 días.
Resultados relevantes	En el Grupo A, con 44 pacientes, se observaron mejoría significativa en los parámetros de la escala de Hamilton de la ansiedad (HAM-A) en síntomas como tensión y estado ansioso. Mejoría máxima se observó en los síntomas respiratorios (88,63%) seguido por síntomas musculares (83,67%), ánimo depresivo (80,24%), quejas sensoriales (78,79%) e insomnio (77,31%). En el Grupo B, con 42 pacientes, también se observó una leve mejoría sobre todo en los síntomas musculares (40%). Comparando el efecto en ambos grupos no se observó una diferencia significativa en ningún síntoma, excepto en el síntoma de "Estado ansioso". Según la escala de HAM-A mostró una mejora moderada en 29,07% de pacientes, una leve mejora en 60,46% y ningún cambio observado en 10,46% de los pacientes.	
Discusión planteada	Los gránulos de la Ashwagandha mostraron un aumento de la mejora significativa en casi todos los parámetros de la Escala de HAM-A. Esto enfatiza la actividad ansiolítica, inotrópica y antiestrés de la planta de la cual se cree que es lo que produce la reducción de los síntomas del	

	<p>trastorno de ansiedad generalizada. En otros estudios se observó que alivia la ansiedad mediante la modulación de la neurotransmisión de GABA.</p> <p>En estudios experimentales con animales se valoró el estrés físico, el cual demostró la actividad anabólica y antiestrés de la Ashwagandha.</p> <p>Además, el grupo placebo también demostró una buena respuesta ante el manejo del trastorno, por lo cual se podría deducir una relación causal entre el efecto placebo y la ansiedad, aun así, no hay certeza acerca de cómo podrían actuar los placebos para reducir la ansiedad, pero se cree que podría ser por la sugestionabilidad que presenta efectos en el alivio de este trastorno.</p>	
Conclusiones del estudio	<p>Aunque se presente diferencia estadística insignificativa en ambos grupos, el grupo A mostró una mejora mayor en el porcentaje que el Grupo B. Por lo que, Ashwagandha demostró resultados superiores en el manejo del trastorno de ansiedad generalizada. Por ello, se acepta la hipótesis de que la planta es efectiva en el manejo de dicho trastorno.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
9	5	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of the efficacy of withania somnifera root extract in patients with generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebocontrolled trial. <i>Curr Rev Clin Exp Pharmacol.</i> 2021 May 1;16(2):191–6	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	La discontinuación de la medicación en los trastornos de ansiedad provoca un 25% y 80% de recurrencia en el primer mes y en el primer año respectivamente. Por lo que es necesario buscar otros métodos terapéuticos con menores efectos secundarios. La W.somnífera (WS) presenta propiedades GABA por lo que podría desencadenar una respuesta ansiolítica. En este estudio, mediante el consumo del extracto de la planta en pacientes tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), se observó que presenta posibles ventajas como extracto seguro y eficaz juntamente con el tratamiento estándar del trastorno de ansiedad generalizada.
	Objetivos del estudio	Investigar el efecto del extracto de la raíz de la Withania somnífera como terapia alternativa para reducir los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico de grupos paralelos.
	Año de realización	2015

	Técnica de recogida de datos	de de	Escala validada: Hamilton's Anxiety Rating Scale.
	Población y muestra	y	Pacientes que cumplan los criterios del DSM IV del diagnóstico para el trastorno de ansiedad generalizada con asignación a un tratamiento de ISRS con una dosis y duración adecuadas. Grupo A (tratamiento): una cápsula de 1gr de extracto de WS al día. Grupo B: grupo placebo.
Resultados relevantes	<p>Antes de comenzar el tratamiento, el resultado del cuestionario HAM-A fue 29,11 en el grupo de tratamiento y 30,31 en el grupo placebo. Después de la 2 semana y la 6 (final), el grupo de tratamiento tuvo un resultado de 18,55 y 15,27 respectivamente. En cambio, el grupo B un 24,36 y 22,22 respectivamente. Se comparó la reducción de resultados del HAM-A en ambos grupos en la segunda semana y se observó una reducción de 10,5 unidades en el grupo A y 6 en el grupo B. La misma comparación se realizó en la sexta semana, lo cual demostró una reducción de 14 unidades en el grupo A y 8 en el grupo B.</p> <p>Dichos resultados demuestran una reducción significativamente mayor en el grupo A que en el B. Aunque el nivel de ansiedad disminuyó en la mayoría de pacientes a un TAG moderado (en ambos grupos), fue significativamente mayor en el de tratamiento.</p>		
Discusión planteada	<p>A causa de la alta incidencia de otras comorbilidades psicológicas en pacientes con TAG, es complicado de determinar el resultado final. Aun así, estudios indicaron que una proporción considerable de pacientes con TAG no muestran mejoría significativa en conseguir un período de remisión seguro.</p> <p>En este estudio en el seguimiento de 6 semanas, se observó una reducción del 50% de la escala de HAM-A en el grupo de tratamiento, el cual fue significativo en comparación con el de placebo. Las investigaciones de dicho estudio se corroboran con otro realizado en el 2000, en el que al final de la sexta semana, en el de tratamiento hubo una respuesta de 85% y en el de placebo un 50%, estadísticamente significativo. Además, en comparación con la psicoterapia en sí misma, el test de ansiedad mejoró en pacientes que consumieron W.somnifera.</p> <p>Ciertas limitaciones son que no hubo ningún análisis fitoquímico del extracto, por lo que en investigaciones futuras se debe de identificar qué ingredientes son responsables de provocar los efectos antiTAG observados. No está claro si sigue un patrón de dosis-respuesta, ya que, se estudió una dosis singular. Además, el seguimiento debería de ser realizado en un período mayor para confirmar la eficacia y seguridad de la planta. Por último, el número bajo de participantes fue otra limitación.</p>		
Conclusiones del estudio	<p>Puede ser beneficioso el extracto de la W.somnifera como adjunto del tratamiento regular del TAG. Se toleró correctamente, no hubo efectos secundarios a destacar. Futuros estudios clínicos con un número mayor de la población y duraciones más largas con relaciones dosis-dependientes son necesarios para confirmar dicha investigación.</p>		
Valoración (escala Likert)	Likert 4		Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.

Bibliografía (revisión dirigida)	Candelario M, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM, Darabedian N, Feimeng Z, Miledi R, et al. Direct evidence for GABAergic activity of Withania somnifera on mammalian ionotropic GABAA and GABA _B receptors. J Ethnopharmacol. 2015 Aug 2;171:264–72.
---	--

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
10	6	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Maccioni R, Cottiglia F, Maccioni E, Talani G, Sanna E, Bassareo V, et al. The biologically active compound of Withania somnifera (L.) Dunal, docosanyl ferulate, is endowed with potent anxiolytic properties but devoid of typical benzodiazepine-like side effects. J Psychopharmacol. 2021 Oct 1;35(10):1277–84.	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	Varios estudios clínicos y experimentales avalan el potencial terapéutico de la Withania somnifera. En este estudio se investiga un componente activo de la raíz llamado Docosanyl Ferulate (DF). Se observó que presenta actividad ansiolítica al responder a los receptores GABA, sin presentar los efectos secundarios inducidos por las benzodiazepinas. Esto se pudo demostrar con diferentes tests como: el laberinto elevado en cruz, static rods test, prueba de reconocimiento de objeto novedoso, acondicionamiento del lugar y potenciador de la inducción de la pérdida de reflejo de enderezamiento por etanol.
	Objetivos del estudio	Investigar si el componente activo de la raíz de Withania somnifera, Docosanyl Ferulate, presenta efectos ansiolíticos sin la presencia de efectos secundarios de las benzodiazepinas.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico cruzado.
	Año de realización	2020
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Laberinto elevado en cruz (Elevated plus maze). Static Rods test para la coordinación motora. Prueba de reconocimiento de objeto novedoso (novel object recognition). Place Conditioning (condicionamiento de lugar). Pérdida del reflejo de enderezamiento.
	Población y muestra	Ratones adultos de sexo masculino (22-24gr). Se realizan dos pruebas/protocolos, en el primero se asigna a uno de estos grupos: grupo vehículo (placebo), con DF al 0,05mg/kg, DF 0,25mg/kg, DF 2mg/kg y diazepam. En la segunda se asignan a vehículo/vehículo, flumazenilo 10mg/kg/vehículo, vehículo/DF 2mg/kg, flumazenilo/DF 2mg/kg. El vehículo/flumazenilo se toma primero y a los 15 minutos, la siguiente dosis (vehículo o DF).

Resultados relevantes	<p>DF a 0,25 y 2mg/kg significativamente y dosis-dependiente aumenta el tiempo usado en brazos abiertos, en comparación con vehículo y DF 0,05mg/kg. Entre DF 2mg/kg y diazepam no hubo diferencias significativas en los brazos abiertos.</p> <p>DF no impide la coordinación motora, en cambio, diazepam si, aumentando significativamente en el tiempo orientado y el total del tiempo transitado. Los grupos tratados con vehículo y DF usaron significativamente más tiempo explorando el objeto nuevo en comparación con los objetos familiares. En cambio, en el diazepam era menor.</p> <p>Tanto DF (en todas las dosis) como VEH no mostró diferencias significativas en la pérdida del reflejo de enderezamiento, en cambio, diazepam aumentó el tiempo y disminuyó la latencia. Se mostró que en el 100% de los ratones tratados con diazepam, el etanol consiguió potenciar la pérdida de reflejo.</p>		
Discusión planteada	<p>Este estudio demostró por primera vez que un éster de ácido ferúlico de cadena larga, aislado recientemente de <i>Withania somnifera</i>, es encontrado capaz de mejorar las corrientes postsinápticas inhibitoras de receptores GABA en el hipocampo de ratones.</p> <p>Los resultados con el laberinto elevado en cruz revelan que DF presenta efectos ansiolíticos modulando la actividad compleja de los receptores GABA, interactuando con el flumazenilo (antagonista de benzodiazepinas) de manera que éste bloquea completamente el efecto del DF.</p> <p>Además, como el número de entradas en brazos cerrados muestra los efectos de los tratamientos en la actividad locomotora, revela que el DF está desprovisto de propiedades inhibitorias o estimulantes en este componente conductual, señalando así su acción ansiolítica.</p> <p>Cabe destacar que DF no presenta la propiedad de impedimento de la coordinación motora y memoria anterógrada como las benzodiazepinas. Es posible que DF interactúa en subunidades de receptores GABA que presentan una estequiometría diferente a las responsables de mediar los efectos adversos del diazepam. Aun así, es necesario realizar más estudios funcionales y electrofisiológicos para explicar por qué DF, a diferencia del diazepam, no potencia la actividad depresora del etanol.</p>		
Conclusiones del estudio	<p>Señala por primera vez un solo posible efector en los receptores GABA con propiedades ansiolíticas y que, además, sugiere la posibilidad de que el ácido ferúlico interactúa eficientemente con receptores GABA induciendo efectos parecidos a las benzodiazepinas. En general DF muestra un perfil farmacológico prometedor digno para futuros estudios que sugiere que es un compuesto ansiolítico seguro y sin efectos secundarios que podrían reducir el cumplimiento terapéutico.</p>		
Valoración (escala Likert)	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Likert 4</td> <td>Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.</td> </tr> </table>	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.		
Bibliografía (revisión dirigida)			

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna
11	7

Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Choudhary D, Bhattacharyya S, Joshi K. Body Weight Management in Adults Under Chronic Stress Through Treatment With Ashwagandha Root Extract: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Evid Based Complementary Altern Med [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Feb 7];22(1):96–106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055824/	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	El estrés crónico se asoció a muchas enfermedades, incluyendo la obesidad. Ashwagandha es un adaptógeno conocido por la reducción de estrés y ansiedad. En este estudio, mediante diferentes escalas, cuestionarios y otros parámetros se observó mejorías significativas en los 52 sujetos estudiados. Por lo que, el extracto de raíz de la Ashwagandha puede ser usado para el manejo del peso corporal en personas bajo estrés crónico.
	Objetivos del estudio	Evaluar la seguridad y eficacia de un extracto estandarizado de la raíz de la Ashwagandha en el manejo del peso corporal en adultos bajo estrés crónico.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico de grupos paralelos.
	Año de realización	2015
	Técnica de recogida de datos	Escala validada: Estrés percibido (PSS). Tolerabilidad global del paciente durante la terapia (PGATT). Encuesta/cuestionario validado: Cuestionario-rasgo de antojos de alimentos (FCQ-T), Cuestionario de felicidad de Oxford (OHQ), Cuestionario alimentario de tres factores (TFEQ). Registro de datos cuantitativos: niveles de cortisol sérico, peso corporal inicial y final, índice de masa corporal.
Población y muestra	Sujetos seleccionados de varias clínicas ambulatorias de India (Prune), entre 18 y 60 años, con una escala de estrés percibido mayor o igual a 20 y un índice de masa corporal entre 25 y 39,9 kg/m ² . Grupo A (tratamiento): 300mg extracto raíz Ashwagandha, 2 veces al día por 8 semanas. Grupo B: placebo.	
Resultados relevantes	En la escala PSS, antes de iniciar el tratamiento en ambos grupos presentaban puntajes similares. Después de la 4 y 8 semana hubo una reducción en ambos grupos en la escala de PSS, pero en el grupo A hubo una mayor reducción significativa. En el cuestionario FCQ, en el apartado de “ <i>Planning</i> ”, no se observó un cambio significativo en la semana 4, pero en la semana 8 se observó una disminución en dicha escala en ambos grupos, siendo estadísticamente significativo en el grupo A. En el FCQ apartado de “ <i>Reforzamiento positivo</i> ” y “ <i>Reforzamiento negativo</i> ”, la diferencia observada de la base a la 4 y 8 semana, fue una reducción suficientemente significativa en el grupo A.	

	<p>Además, se observó una reducción en los apartados de: <i>pérdida de control, emoción, ambiente</i>. En cambio, en <i>pensamientos sobre comida, culpabilidad y fisiológico</i> no se observaron diferencias significativas.</p> <p>En la OHQ se observaron mejorías en ambos grupos, pero entre la semana 4 y la 8 mejoró significativamente en el grupo A (19,18%).</p> <p>Ambos grupos presentaban niveles de cortisol sérico similares en la base. En la semana 4 y la 8 hubo una disminución significativa del cortisol en el grupo de tratamiento, siendo 16,05% y 22,2% respectivamente.</p> <p>En la pérdida de peso fue significativa en ambos grupos, presentando una reducción 3,03% del grupo A y 1,46% del grupo B.</p> <p>La reducción del índice de masa corporal fue significativa y mayor en el grupo de tratamiento que en el de placebo.</p> <p>En el TFEQ no hubo diferencias significativas, aunque en los aspectos “ingesta incontrolada” e “ingesta emocional” al final de la 4 semana, la reducción fue significativamente mayor en el grupo A.</p> <p>Ashwagandha no hubo cambios significativos en las constantes vitales comparado con el grupo placebo.</p> <p>En referencia al test de PGATT, ambos grupos reportaron una tolerabilidad excelente. Sólo 2 sujetos, excluidos del estudio posteriormente, presentaron efectos secundarios moderados y temporales como visión borrosa, vértigo, pesadez de cabeza e hiperacidez.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>Los resultados indican que el tratamiento con Ashwagandha fue más efectivo que el de placebo, con una reducción marcada en el puntaje del PSS en comparación con los valores de base. Dichos resultados van acordes con otro estudio en el que se observó una reducción de un 44% del puntaje de PSS al final del estudio de 60 días. Este incluye medidas como felicidad, antojos de comida, niveles de cortisol sérico y peso.</p> <p>El estrés crónico puede conllevar a provocar un aumento de la consumición de comida y, por ende, un aumento de peso, es decir, estos antojos están relacionados con mediar el estrés crónico que padecen los sujetos. Los resultados indican que, a causa de las propiedades ansiolíticas y antiestrés de la Ashwagandha, los sujetos rechazan la comida como método de hacer frente al estrés. La reducción del peso y del índice de masa corporal apoya la hipótesis que la raíz presenta actividad antiestrés, resultando a una reducción de antojos de comida y mejoría en el comportamiento de la comida (igualmente reflejado en FCQ y TFEQ).</p> <p>Además, el aumento de los niveles de cortisol a causa del estrés, conlleva a un aumento de deposición de grasa visceral en las personas. Este estudio además de demostrar el potencial ansiolítico y antiestrés de la raíz, presenta un beneficio adicional que es el apoyo del mantenimiento del peso normal o pérdida de peso. Hay ciertas limitaciones como el número bajo de participantes y la duración debería de incrementarse en estudios posteriores para observar efectos a largo plazo de la raíz.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>Demuestra que el extracto de la raíz presenta una reducción de los parámetros de estrés tanto psicológicos como fisiológicos, aumentando el bienestar mental y la reducción de niveles de cortisol sérico y los antojos de comida.</p> <p>Se observó una disminución del peso corporal y el índice de masa corporal, por lo que se puede concluir que el extracto puede ser útil para el manejo del peso en pacientes bajo estrés crónico. Aunque es necesario</p>

	realizar investigaciones futuras para observar el potencial para prevenir el aumento de peso causado por estrés crónico de largo plazo.	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por metodología, resultados y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
12	8	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Candelario M, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM, Darabedian N, Feimeng Z, Miledi R, et al. Direct evidence for GABAergic activity of Withania somnifera on mammalian ionotropic GABAA and GABAp receptors. J Ethnopharmacol. 2015 Aug 2;171:264–72.	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	Withania somnifera (WS) se ha utilizado tradicionalmente en la medicina como remedio para la debilidad, estrés, ansiedad, entre otros. Este estudio proporciona evidencia empírica para apoyar el uso tradicional de WS para ayudar en el proceso neurológico que esté involucrada la señalización GABérgica. Se testó en los cerebros de ratas para poder observar la respuesta del extracto de aqWS en receptores GABAa y GABAp1. Se obtuvo una mayor respuesta en los receptores últimos, demostrando la actividad en dichos receptores mediante el extracto de raíz de la WS.
	Objetivos del estudio	Evaluar el extracto acuoso de la raíz de la Withania somnifera (WS) y sus dos principales componentes (withaferin A y withanolide A) como principales inhibidores de los receptores del sistema nervioso central (receptores ionotrópicos GABAa).
Metodología	Tipo de estudio	Estudio antes/después (cuasiexperimental)
	Año de realización	2015
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Sistema modelo de abrazadera de voltaje de dos electrodos de ovocitos de Xenopus.
	Población y muestra	Cerebros de ratas Sprague Dawley adultas en las que se testó y observó la actividad del extracto acuoso de Withania somnifera (aqWS) en los canales GABA que fueron microtransplantados teniendo en cuenta el sistema de modelo utilizado.
Resultados relevantes	Primero se quería valorar si los ovocitos Xenopus inyectados con preparaciones de corteza membranal de las ratas expresan receptores GABA de forma endógena, lo cual se pudo confirmar. Una vez se confirmó la funcionalidad en los receptores microtransplantados, se aplicó el extracto de aqWS diluido entre 1:10 a 1:1000. Se observó que la dilución de 1:43 fue capaz de mostrar 50% de	

	<p>la respuesta máxima. Acorde el método de preparación, esta dilución corresponde a una infusión acuosa de 4,7mg/ml del polvo de la raíz.</p> <p>Para valorar si las corrientes de aqWS son mediadas por la activación de los receptores GABA_A, se aplicó al ovocito una dilución con bicuculina (antagonista de GABA_A). Se observó que la bicuculina disminuyó las corrientes provocadas por aqWS en un 98,75%.</p> <p>AqWS presenta una eficacia menor que el GABA en receptores GABA_A. Se ha visto que al preaplicar 1:10 de aqWS se produjo un antagonismo reversible de la respuesta GABA, es decir las respuestas disminuyeron un 88% de la GABA en comparación previa a la aplicación. Esto indica que la menor eficacia de aqWS tiene una compleja actividad moduladora negativa de las respuestas provocadas por GABA.</p> <p>AqWS provocó corrientes internas de similar amplitud que los de GABA en el receptor GABA_A1, por lo que presentan una eficacia similar.</p> <p>No se sabe qué componente exacto provoca una respuesta ya que se usó el extracto de raíz completo en aqWS, aun así, la comparación de cambios actuales provocados por aqWS en los ovocitos que expresan receptores GABA_A y GABA_A1, muestra que aqWS tiene una mayor afinidad en GABA_A1 que en los receptores GABA_A.</p> <p>Por último, se investigó si dos componentes que se deduce que podrían ser los responsables de la actividad al receptor GABA, pueden serlos. Estos son la withaferina A (WA) y la withanolide A (WLA). Ninguna de las dos activó los receptores, por lo que debe de ser otro constituyente de la raíz que provoque dicha actividad.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>En este estudio se demuestra que el extracto aqWS presenta una actividad diferencial GABA_Amimética en receptores GABA_A y GABA_A1. Primero, se estudió la actividad en ovocitos inyectados con una preparación de corteza membranal de ratas.</p> <p>El hecho que la bicuculina bloqueó gran parte de la corriente de aqWS, indica claramente que presenta actividad agonista con receptores GABA_A. Aun así, se observó que dicho extracto sólo presenta un 20% de eficacia del neurotransmisor endógeno GABA.</p> <p>AqWS redujo la respuesta máxima producida por GABA, sugiriendo que presente un componente con actividad agonista parcial del receptor GABA_A que puedan presentar propiedades antagonistas in vivo. Es necesario realizar investigaciones futuras para saber con más certeza qué componentes producen dicha respuesta. Sugiere además que la WS puede presentar efectos de neuroprotección adicionales a través de la activación de receptores GABA_A1. También, mostró mayor afinidad en este receptor que en el de GABA_A, es decir, los resultados indican que aqWS presenta eficacia farmacológica similar sobre GABA_A1 que el agonista endógeno GABA.</p> <p>La diferencia en activación de los receptores GABA puede describir parcialmente el mecanismo en el que la Withania somnifera expresa sus propiedades adaptógenas.</p> <p>Tanto WA como WLA recibieron mucha atención ya que poseen propiedades de neuroprotección, pero los resultados demuestran que ninguna es responsable de los efectos en los receptores GABA. Por lo que, al tampoco presentar GABA en el extracto de la raíz, dicha actividad y potencial lo podrían presentar unos 100 diferentes componentes.</p>

Conclusiones del estudio	<p>El modelo de los ovocitos Xenopus ideal para la investigación de la actividad de sustancias derivadas de plantas en receptores de neurotransmisores. Estudios biofisiológicos son realizados directamente en receptores nativos de mamíferos que aún están incorporados en los lípidos originales y con su propia cohorte asociada a proteínas.</p> <p>Dicho estudio favorecerá el avance en la determinación del perfil farmacológico en plantas medicinales complejas con múltiples componentes activos como la Withania somnifera y así, investigar para introducir nuevos fármacos en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.</p> <p>Los resultados proporcionan evidencia que indica que los constituyentes de la WS pueden tener un importante papel en el desarrollo de tratamientos farmacológicos para los trastornos neurológicos asociados con disfunción de señalización GABAérgica, como trastornos de ansiedad general, espasmos, entre otros. Además, la activación diferencial de subtipos de receptores GABA aclara un potencial mecanismo por el cual WS logra sus propiedades adaptógenas reportadas.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por metodología, resultados y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
13	9	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Effect of Withania somnifera Dunal in ethanol-induced anxiolysis and withdrawal anxiety in rats - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18697607/	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	Withania somnifera (WS) o su preparación psicotrópica desempeña un papel fundamental en el alcohol, morfina y adicción a las benzodiazepinas. Este estudio investiga el rol de la WS en el etanol agudo y la abstinencia crónica de etanol mediante el uso del paradigma del laberinto elevado en cruz en ratas albinas. Se observaron acciones ansiolíticas en dosis de WS juntamente con dosis bajas de etanol. Además, la ansiedad por abstinencia se vio antagonizada mediante una dosis dependencia de WS (200 y 500mg/kg) o dosis elevadas de etanol (2,5gr/kg).
	Objetivos del estudio	Investigar el efecto ansiolítico de la Withania somnifera en la inducción de ansiólisis por el etanol y la ansiedad causada por la abstinencia del consumo crónico de etanol.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico de grupos paralelos
	Año de realización	2007

	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Prueba de laberinto en cruz elevado (EPM).
	Población y muestra	Ratas albinas de sexo masculino (150-189gr). <i>Para ver efecto etanol y WS en EPM:</i> Grupo A: vehículo (agua destilada) Grupo B: WS (extracto etanólico con agua destilada 0,5%) + etanol. <i>Efecto ansiedad en abstinencia:</i> Grupo tratamiento: etanol + WS Grupo control: etanol
Resultados relevantes	<p>Se observó que la administración de etanol a 1,5-2g/kg aumentó significativamente el tiempo usado y el número de entradas. Si se aumenta la dosis mayor a 2,5g/kg, disminuye significativamente el tiempo usado y el número de entradas en brazos abiertos y cerrados a causa de la sedación moderada y la incoordinación motora que provoca.</p> <p>WS también mostró un aumento significativo en el tiempo y número de entradas en los brazos abiertos comparado con el vehículo. La dosis baja de WS (50mg/kg) no mostró cambios.</p> <p>El tratamiento previo con la dosis subefectiva de WS (50mg/kg) aumentó significativamente el efecto ansiolítico de la dosis subefectiva de etanol (0,5 o 1gr/kg) al aumentar el tiempo y número de entradas en brazos abiertos comparado con etanol a solas.</p> <p>En las ratas con abstinencia crónica de etanol, cuando se les administró WS, las dosis con efecto ansiolítico significativo fueron 200 y 500mg/kg, al observar un aumento en el tiempo y número de entradas en brazos abiertos. Dicha ansiedad por abstinencia también se vio invertida con una dosis de 2,5g/kg de etanol.</p> <p>Con la combinación de dosis de etanol (1,5 o 2gr/kg) y la dosis de WS (50mg/kg) se observó un aumento marcado del efecto ansiolítico, aumento en el tiempo y número de entradas en brazos abiertos.</p>	
Discusión planteada	<p>WS aumentó la inducción de ansiólisis provocada por etanol e inhibió la ansiedad por abstinencia en el etanol crónico como revela el paradigma de EPM. Administración aguda del etanol con dosis 1,5 o 2gr/kg mostró significativamente efectos ansiolíticos. Aunque la dosis más alta de 2,5 gr/kg resultó provocar sedación leve o descoordinación motora.</p> <p>La administración aguda de WS de 100, 200 y 500 mg/kg mostró ser significativa al aumentar el tiempo usado y las entradas incrementadas en los brazos abiertos, y mostró un efecto ansiolítico. Dichos efectos fueron estudiados previamente, en la cual surgieron varios paradigmas de ansiedad y sobre su mecanismo de acción que están mediados por los receptores GABAa.</p> <p>La dosis subefectiva de WS moduló las dosis subansiolíticas de etanol mediante la potenciación de la respuesta en EPM. Esto sugiere que el efecto ansiolítico del etanol puede ser potenciado por el efecto mimético GABA de WS. La respuesta de ansiedad inducida por abstinencia del etanol se observa casi siempre asociada con una disminución de la actividad general medida en EPM. Se observó que con una alta dosis de etanol se ha revertido la ansiedad por abstinencia.</p>	

Conclusiones del estudio	<p>WS revirtió la ansiedad inducida por la abstinencia del etanol como potenció las respuestas ansiolíticas con bajas dosis del etanol. La disminución de la transmisión de GABA estuvo implicada en los síntomas de abstinencia del etanol, por lo que sugiere que los efectos de WS GABA miméticos y adaptógenos pueden disminuir más regulaciones a la baja de receptores de GABAa.</p> <p>Como no se observó ninguna influencia en los brazos cerrados en ratas que recibieron WS con etanol agudo o crónico, puede descartarse la implicación del componente locomotor en su acción sobre la modulación de la ansiedad.</p> <p>La WS potencia el efecto ansiolítico de etanol y el tratamiento con WS y/o la combinación con la dosis más baja de etanol, puede prevenir la ansiedad por abstinencia de etanol.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por metodología, resultados y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
14	10	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Cooley K, Szczurko O, Perri D, Mills EJ, Bernhardt B, Zhou Q, et al. Naturopathic care for anxiety: a randomized controlled trial ISRCTN78958974. PLoS One [Internet]. 2009 Aug 31 [cited 2023 Mar 20];4(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19718255/	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	La ansiedad es un estado de salud personal grave que provoca una disminución de la calidad de vida de la persona. Este estudio investigó si el cuidado naturopático es eficaz en comparación con la psicoterapia. En dicho tratamiento naturopático se incluyen extractos de raíz de <i>Withania somnifera</i> . Se observaron mejoras en la sintomatología ansiosa de los participantes en ambos grupos, siendo mayor en la naturopática. A causa de las limitaciones que presenta este estudio, se debe de investigar en un futuro con una mayor examinación de los componentes individuales.
	Objetivos del estudio	Explorar la efectividad del cuidado neuropático en síntomas de ansiedad en comparación con una intervención de psicoterapia estándar.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico de grupos paralelos.
	Año de realización	Marzo a julio del 2006.
	Técnica de recogida de datos	Encuesta/cuestionario validado: Inventario de ansiedad de Beck (BAI), Cuestionario de fatiga (FQ), <i>Short form 36</i> (SF-36), <i>Measure Yourself Medical Outcomes Profile</i> (MYMOP).
	Población y muestra	Participantes con un BAI que resultó ser de ansiedad moderada o grave.

		<p>Grupo cuidado neuropático (NC): tratamiento compuesto por ejercicio regular, dieta equilibrada y consumo de 2 suplementos (Withania somnifera 300mg 2 veces al día y multivitaminas).</p> <p>Grupo psicoterapia (PT): terapia de comportamiento cognitivo, cápsulas placebo, ejercicio regular, dieta equilibrada.</p>
Resultados relevantes	<p>El total de suplementos no tomados fueron de 6,83 pastillas (94,3%) en el grupo NC y de 6,43 pastillas (94,6%) en el de PT.</p> <p>Mejoras significativas en ambos grupos se han podido observar. Aunque hubo una mejoría significativamente mayor en el BAI del grupo de NC que en el de PT. Además, se observó una gran mejora en el grupo de NC comparado con el PT en parámetros del FQ como fatiga subjetiva, fatiga física y motivación. Otros parámetros que mejoraron significativamente más en el grupo de NC que de PT fueron observadas en el SF-36, “componente mental agregado”, “vitalidad”, “salud mental”, “general health”. Se observaron en ambos grupos efectos secundarios como en el sistema gastrointestinal y el sentimiento de “sobreestimulación”.</p>	
Discusión planteada	<p>Los resultados indican una reducción de los niveles de ansiedad significativos en ambos grupos.</p> <p>Además, en el grupo de NC, la Withania somnifera presenta efectos adicionales en la calidad de vida de los individuos en el trabajo, incluyendo una reducción significativa del estrés, mejorando la vitalidad, motivación, salud general y las preocupaciones de los participantes.</p> <p>Una limitación de este estudio es el número bajo del tamaño de la muestra. Además, se recomienda realizar investigaciones futuras aislando y estudiando los efectos singulares de cada componente del tratamiento combinado.</p> <p>La falta de un grupo sin tratamiento limita la validez interna del estudio, no se pudo observar los cambios espontáneos en niveles de ansiedad o regresión. Aun así, ambos grupos de tratamiento demostraron reducciones significativas en el resultado del BAI. Además, la heterogeneidad de los participantes impacta negativamente la predictibilidad y habilidad para detectar diferencias grupales. Hay que destacar que se observaron mejorías en sintomatología de ansiedad reportada por pacientes.</p>	
Conclusiones del estudio	<p>El tratamiento de NC resulta ser una terapia segura y eficaz con beneficio sobre la psicoterapia estándar en el tratamiento de ansiedad generalizada moderada o grave. Es necesario realizar investigaciones futuras para examinar los efectos de los componentes individuales de los tratamientos.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por metodología, resultados y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna
15	11
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Cherian A V., Math SB, Kandavel T, Reddy YCJ. A 5-year prospective follow-up study of patients with obsessive-compulsive disorder treated

	with serotonin reuptake inhibitors. J Affect Disord. 2014 Jan;152–154(1):387–94.	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) es considerada una enfermedad crónica, aun así, no hay suficientes estudios sobre los resultados a largo plazo de dicho trastorno ni sobre los predictores de remisión y recaída. Por ello, en este estudio se observan a 106 sujetos durante 5 años investigando la adherencia terapéutica de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) en personas con una enfermedad moderada y autoreferida (89%). Un tratamiento regular en un período extenso, puede conllevar a la remisión. Uno de los factores que favorece dicha remisión es la detección precoz.
	Objetivos del estudio	Observar durante 5 años prospectivos los predictores de remisión y recaídas en pacientes con diagnóstico de DSM-IV Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) tratados mayoritariamente con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS).
Metodología	Tipo de estudio	Estudio de cohortes prospectivo.
	Año de realización	Mayo 2004 a mayo 2006.
	Técnica de recogida de datos	Encuesta/Cuestionario validado: Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Yale-Brown Obsessive compulsive scale (YBOCS), Clinical Global Impression scale (CGI).
	Población y muestra	Sujetos ambulatorios con un diagnóstico primario de DSM-IV de TOC atendidos por la clínica National Institute of Mental Health en Bangalore, India. Todos respondieron al tratamiento de ISRS y no recibieron otro tratamiento previamente.
Resultados relevantes	<p>Un 54% de la muestra estuvo enferma por menor o igual a 5 años. Los pacientes recibieron ISRS mayoritariamente (87%) y otras estrategias de aumento farmacológico (59%).</p> <p>Es evidente que, en 12 meses, menos de tres cuartos de la muestra consiguieron al menos remisión parcial. Una mayoría consiguió remisión parcial a los 2 años. En el final del seguimiento un total de 53% llegaron a remisión total y un 28% en remisión parcial. El porcentaje de tiempo en tratamiento y el estado de sin tratamiento previo predijo al menos una remisión parcial, mientras que solo el porcentaje de tiempo en tratamiento predijo una remisión total. Los pacientes sin tratamiento previo, 91% lograron al menos remisión parcial, mientras que los que estaban en tratamiento al ingreso 75% lograron una remisión parcial.</p> <p>Se observó que los remitieron por completo, presentaron una duración menor de la enfermedad al ingreso, aun así, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Presentar síntomas de dudas/comprobación y lograr la remisión completa fue asociada con una menor probabilidad de recaída.</p>	
Discusión planteada	Probabilidades acumulativas para la remisión completa y al menos remisión parcial fueron 65% y 93% respectivamente, y la probabilidad de	

	<p>recaída un 36%. Además, cuanto mayor tiempo de tratamiento presenta durante el seguimiento y según el estado sin tratamiento en el comienzo del ingreso predijo remisión.</p> <p>Este estudio encontró un alto porcentaje de remisión lo cual no va acorde con estudios previos. En uno realizado en 2013 se consiguió un 39% de remisión y un 17% de remisión total. En otros estudios, la remisión varía entre 39-65%.</p> <p>Probablemente es a causa de que los sujetos de este estudio fueron en su mayoría autoreferidos, sin antecedentes de falta de respuesta a los ISRS. Una proporción significativa de la muestra tampoco había recibido tratamiento previo al ingreso (41%). Además, la duración de la enfermedad al ingreso fue relativamente corta en comparación con la cronicidad de la enfermedad descrita en muchos estudios. Por ello, los resultados bajos de estudios anteriores podrían ser a causa de la inclusión de pacientes que presentan una cronicidad de la enfermedad con altas probabilidades de comorbilidad como trastornos de personalidad o trastornos esquizofrénicos entre otros. En base a los resultados de este estudio, se hipotetiza que pacientes moderadamente enfermos que nunca habían comenzado tratamiento con una duración relativamente corta de la enfermedad presentan un resultado mejor.</p> <p>Hay literatura limitada de los predictores de remisión, pero son, sobre todo: duración larga de la enfermedad, mayor severidad de la enfermedad al inicio, presencia de trastorno esquizofrénico suelen estar vinculados a un peor resultado. En este estudio sugiere que los recién diagnosticados pacientes con TOC con una menor duración de la enfermedad pero que continúan recibiendo regularmente un tratamiento pueden presentar un resultado mejor.</p> <p>Sólo un 33% de los que han remitido recayeron, un porcentaje muy bajo en comparación con el de otros estudios (59% y 60%). Un estudio observó que el predictor con menor probabilidad de recaída es presentando obsesiones primarias como un exceso de responsabilidad de daño.</p> <p>Este estudio apoya la evidencia de que la dimensión de los síntomas puede tener características únicas acerca de la respuesta del tratamiento. Es importante continuar el tratamiento para favorecer la probabilidad a la remisión. Una de las limitaciones incluye la inhabilidad de controlar el tratamiento durante el seguimiento por el diseño naturalista y la baja utilización de la terapia del comportamiento cognitivo (CBT).</p> <p>Es importante determinar la relación entre síntomas y la respuesta a tratamiento y el resultado a largo plazo en estudios controlados. Además, se debe de examinar el resultado en diferentes muestras de pacientes con TOC (no solo ambulatorios) ya que, el resultado depende de la muestra estudiada y esto debe de ser una fuente importante de la heterogeneidad en el resultado.</p>	
Conclusiones del estudio	<p>El resultado del TOC parece ser mejor que el asumido generalmente, al menos en la enfermedad moderadamente severa y de corta duración. Como la mayoría de pacientes que remiten, lo hacen en los primeros 2 años del diagnóstico de la enfermedad, con una detección precoz e intervención temprana que puede ser vital para mejorar el pronóstico.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante para la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.

Bibliografía (revisión dirigida)	
---	--

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
16	12	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Issari Y, Jakubovski E, Bartley CA, Pittenger C, Bloch MH. Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Mar 22];77(5):e605–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27249090/	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	Los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) es un tratamiento de primera línea recomendado para las personas con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). Se cree que dicha respuesta al tratamiento está demorada en el TOC. En este metaanálisis se observó lo contrario, hay una respuesta muy temprana a los ISRS, y a mayor dosis, mayor respuesta.
	Objetivos del estudio	Examinar la trayectoria de la respuesta al tratamiento de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y cómo dicha trayectoria es modulada por la dosis.
Metodología	Tipo de estudio	Metaanálisis.
	Año de realización	Mayo 22, 2013.
	Técnica de recogida de datos	Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pubmed y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) con los términos de búsqueda “ <i>serotonin uptake inhibitors</i> ”(MESH) OR “ <i>serotonin uptake inhibitors</i> ”(Pharmacologic Action) AND “ <i>obsessive compulsive disorder</i> ”. Sin límite de idioma.
	Población y muestra	Se incluyeron: estudios aleatorizados con doble ciego controlado con placebo, adultos con TOC, comparación de la farmacoterapia ISRS con placebo, medición de la severidad de los síntomas del TOC mediante la escala Y-BOCS.
Resultados relevantes	Se incluyeron 18 estudios entre los años 1989 y 2007, en el que se examinaron diferentes agentes de ISRS, como fluvoxamina (en 6 estudios), fluoxetina (2 estudios), paroxetina (4 estudios), sertralina (4 estudios), citalopram y escitalopram (1 estudio cada uno). Se demostró un beneficio significativo de los ISRS comparando con el placebo después de 2 semanas de tratamiento. Se observó un incremento del efecto del tratamiento en la primera semana con un descenso gradual en la magnitud del incremento por cada semana, es decir, se observó una disminución del puntaje del cuestionario Y-BOCS. Los modelos logarítmicos proporcionan una buena descripción de la mejora desde la base en Y-BOCS en el placebo y ISRS, siendo mayor el del grupo de tratamiento.	

	<p>Además, se observó que a mayor dosis de ISRS, se asoció un mayor efecto significativo en los tratamientos. Se demuestra que un mayor beneficio del uso de un aumento de dosis es observado entre las semanas 2 y 4, con el beneficio mayoritario observado en la semana 6.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes agentes individuales de los ISRS.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>Mejoría estadísticamente significativa de los síntomas del TOC es observada a partir de la 2 semana después del inicio de la farmacoterapia. Cuanto mayor es la dosis del ISRS, mayor será la mejora de los síntomas. Dicho dato se hace evidente a la 3-6 semana.</p> <p>La respuesta temprana de los ISRS a la cuarta semana, se mostró previamente que está fuertemente asociado con la respuesta al tratamiento a corto plazo. Dichos resultados son relevantes para pacientes con TOC que relatan beneficio clínico significativo poco antes de empezar el tratamiento con ISRS. Se demostró en los resultados que es posible ya que se observa el mejor incremento del beneficio justo después de empezar con los ISRS. La experiencia clínica relata que un pequeño porcentaje que lo presenta es a causa del efecto placebo.</p> <p>Los resultados indican que la observación de <i>“la mayoría de pacientes no van a presentar una mejora subclínica hasta la 4-6 semana después de comenzar la medicación, y algunos responderán con una pequeña mejora a las 10-12 semanas”</i>, no es apoyada por datos de ensayos clínicos. Es decir, la mejora de síntomas del TOC con ISRS va disminuyendo en el tiempo. En general, más de un 80% de la mejora a corto plazo experimentado por pacientes con TOC fue evidente a la 6 semana, y un 75% de los pacientes fueron tratados con la mayor dosis recomendada desde el inicio del tratamiento.</p> <p>Es necesaria la investigación sobre la examinación de la utilidad de pronóstico en la respuesta temprana de los ISRS usando datos individuales de los pacientes antes de que se cambien pautas clínicas. Para así, saber con más precisión cómo de predictivo es la mejora temprana con ISRS. Más de la mitad de los adultos con TOC no responden a los ISRS, y la duración recomendada es de 10-12 semanas como mínimo.</p> <p>Los resultados aumentan la probabilidad que la respuesta temprana de los ISRS puede tener un valor pronóstico importante. La mejora temprana (20% de reducción del YBOCS en la 4 semana) predijo significativamente la respuesta al tratamiento en la semana 12 con fluoxetina.</p> <p>Metaanálisis previos también sugieren que las dosis máximas son más efectivas que las de dosis bajas. Pero existen riesgos a causa de los efectos secundarios como la alargación del intervalo QT en el citalopram y escitalopram.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>Este metaanálisis establece que las ganancias en el tratamiento de ISRS en el TOC están presentes a las 2 semanas después del inicio y que la respuesta sigue un patrón logarítmico, indicando un descenso en el beneficio en los ISRS con el tiempo. Con esto se contrasta la hipótesis que la respuesta en ISRS es demorada.</p> <p>75-80% de las ganancias de dicho tratamiento comparado con placebo, son evidentes a las 6 semanas, independientemente de la dosis objetivo. La mayoría de ganancias ocurren al inicio del tratamiento, por ello hay una posibilidad fuerte que la respuesta temprana a ISRS en TOC puede</p>

	presentar valor pronóstico para la previsión de los resultados. Es necesario investigar sobre los datos individuales de pacientes para así, favorecer el acortamiento de ensayos fútiles largos.	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
17	13	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Mar 22];15(8):850–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19468281/	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	Para poder determinar las diferencias en eficacia y tolerabilidad entre las diferentes dosis de los inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS), se han recopilado 9 estudios entre los años 1993 y 2007, con un total de 2268 sujetos de diversos ensayos clínicos aleatorizados con dosis fijas de ISRS comparándolo con otros agentes y con placebo. Se encontró que el uso de dosis mayores de ISRS se asoció con una mejora en la eficacia del tratamiento.
	Objetivos del estudio	Examinar la relación dosis-respuesta en el tratamiento de ISRS en adultos con TOC.
Metodología	Tipo de estudio	Metaanálisis.
	Año de realización	Noviembre 1, 2008.
	Técnica de recogida de datos	Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pubmed con los términos de búsqueda “(serotonin uptake inhibitors OR fluoxetine OR sertraline OR paroxetine OR citalopram OR escitalopram OR fluvoxamine) AND obsessive-compulsive disorder”. Con una limitación de ensayo clínico aleatorizado. Sin límite de idioma.
	Población y muestra	Se incluyen: ensayos clínicos aleatorizados comparando entre al menos dos diferentes dosis fijas de ISRS y placebo, participantes diagnosticados con TOC por criterios de DSM-IV y severidad de los síntomas se midieron antes y después con la escala Y-BOCS.
Resultados relevantes	Ninguno de los 9 estudios incluidos demostró una curva de dosis-respuesta de ISRS con un incremento de mejoría en el puntaje de Y-BOCS. 3 estudios examinaron la fluoxetina, 2 la sertralina, 1 la fluvoxamina, 1 citalopram, 1 escitalopram y 1 paroxetina.	

	<p>Altas dosis de ISRS mostraron una mejoría significativa en el YBOCS que la dosis baja. Las dosis medianas no mostraron ninguna diferencia significativa en comparación con la dosis baja.</p> <p>Aun así, las 3 categorías de dosis eran estadísticamente superiores en comparación con el placebo. No hubo evidencia de heterogeneidad ni sesgos de publicación.</p> <p>Tanto las dosis altas como medianas condujeron a una gran cantidad significativa de abandonos a causa de los efectos secundarios en comparación con placebo. En las dosis bajas no se observaron cambios significativos.</p>	
Discusión planteada	<p>Este metaanálisis demuestra que dosis elevadas de ISRS son más efectivas que dosis bajas en el tratamiento del TOC, ya que mostró una reducción significativa en YBOCS en comparación con las dosis bajas y medias.</p> <p>Un paciente con TOC buscando tratamiento podría experimentar un 9-7% de reducción en los síntomas con una dosis elevada de ISRS.</p> <p>No obstante, se asoció la dosis elevada con un mayor número de abandonos a causa de un aumento de los efectos secundarios, comparado con dosis bajas de ISRS o placebo. Por cada 17 pacientes con TOC, tratados con una dosis elevada, uno abandonará dicho tratamiento.</p> <p>No se observaron diferencias significativas en los diferentes agentes de ISRS en función de la eficacia en el TOC. Había pocos estudios que examinaron la duración del tratamiento que influencia la eficacia del ISRS, aunque todos los que se incluyeron tenían una duración parecida (8-13 semanas).</p>	
Conclusiones del estudio	<p>Dichos resultados apoyan la opinión de expertos que las dosis elevadas de ISRS son más efectivos en el tratamiento del TOC. Investigaciones futuras son necesarias para abordar la utilidad de dichas dosis elevadas de ISRS y para examinar la relación dosis-respuesta en poblaciones específicas.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
18	14	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Albert U, Barbaro F, Bramante S, Rosso G, De Ronchi D, Maina G. Duration of untreated illness and response to SRI treatment in Obsessive-Compulsive Disorder. Eur Psychiatry. 2019 May 1;58:19–26.	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	<p>La duración de la enfermedad no tratada (DUI), es un parámetro modificable asociado al peor pronóstico en enfermedades psiquiátricas, y poco investigado en el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). Dicho parámetro comienza desde que presentaron los primeros síntomas hasta que se adjudicó al individuo el primer tratamiento adecuado.</p> <p>El DUI se comparó con un intervalo menor a 24 meses (corto) o mayor a 24 meses (largo). Los análisis de</p>

		regresión confirman que un DUI largo predice una respuesta peor y un YBOCS mayor a las 12 semanas.
	Objetivos del estudio	Estimar el parámetro del DUI en una muestra amplia de individuos con TOC y el impacto de la respuesta del primer tratamiento de ISRS según este parámetro.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio de cohortes retrospectivo.
	Año de realización	1998-2017.
	Técnica de recogida de datos	Escala validada: Y-BOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Disorder), Anxiety Rating Scale (HAM-A), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D).
	Población y muestra	Pacientes adultos (mayor o igual a 18 años) con un diagnóstico principal de TOC (de acuerdo con el criterio DSM-IV) y con un puntaje mayor o igual a 16 en el Y-BOCS, que acudieron al Departamento y son tratados de acuerdo a las pautas internacionales.
Resultados relevantes	<p>Se observó que, en la muestra de 251 individuos con TOC, el tiempo sin enfermedad tratada (DUI) se calculó que eran 106,19 meses. En la media de la muestra de este estudio, eran aproximadamente de 60 meses. Se formaron dos grupos dependiendo de si el DUI era mayor o menor de 24 meses. Un DUI significativamente largo se asociaba a la falta de respuesta en el primer tratamiento. La ratio de respuesta de los sujetos con largo o medio DUI fue significativamente reducido, los resultados de YBOCS eran mayores a las 12 semanas y el porcentaje de cambios menor. Se mostró que un DUI menor (menos de 24 meses) respondían 9,6 veces más que los que presentaban un DUI mayor.</p>	
Discusión planteada	<p>Se observó que el intervalo de tiempo general entre el comienzo de dicho trastorno (primeros síntomas) hasta recibir un tratamiento adecuado es de 9 años (106,1 meses). Dicho intervalo está relacionado con varios factores ya sea por la falta de búsqueda de ayuda en pacientes con TOC, la vergüenza sobre los síntomas presentados, miedo en relación a estigmas, factores cognitivos (no aceptación de que hay un problema). En el futuro, campañas de educación acerca la enfermedad de TOC podría prevenir en gran medida el no acudir para la búsqueda de ayuda o tratamiento.</p> <p>Entre el tiempo que tardan en buscar ayuda hasta que reciben el primer tratamiento, se necesitaron 2 años de intervalo de tiempo. Por ello, habrá alguna barrera en los profesionales sanitarios o psiquiátricos a la hora de diagnosticar apropiadamente el TOC y de prescribir un tratamiento adecuado.</p> <p>Se enfocó el análisis en el primer tratamiento de ISRS recibido y se observó que las respuestas se redujeron considerablemente cuando el DUI es mayor a 24 meses o mayor al valor de la media (60 meses). Los puntajes de YBOCS eran mayores y los porcentajes de cambio menores en individuos con mayor DUI. Las explicaciones acerca de este posible fenómeno son varias, primero, es posible que mayores casos benignos de TOC son más propensos de buscar ayuda o tratamiento adecuado comparado con casos severos o resistentes. Además, la biología de la enfermedad puede progresar en el tiempo, como la complejidad de la clínica. Otro estudio observó recaídas después de la discontinuidad del fármaco que aumentan la resistencia a tratamientos.</p>	

	Es posible que cuanto mayor es el DUI, menor será el grado de conocimiento de los pacientes acerca de la patología de los síntomas del TOC. La diferencia entre las respuestas no se atribuye a las diferencias de las dosis recibidas, ya que, se tuvo en cuenta la indicación de dosis mínimamente efectivas.	
Conclusiones del estudio	Se confirmó en una muestra mayor y en el primer tratamiento recibido, que el DUI largo está asociado a menores respuestas. Es posible que el tiempo de no tratamiento sintomático puede determinar un daño biológico responsable de la resistencia o una mayor acomodación familiar que aumente dicha resistencia. También es posible que a mayor DUI, menor será el grado de conocimiento de la enfermedad. Cabe destacar la importancia de mejorar y continuar una educación general de la población acerca del TOC y mejorar la habilidad del cuidado primario de los profesionales sanitarios de salud mental y/o psiquiatras en reconocer, diagnosticar y tratar adecuadamente el TOC. Estas acciones serán fundamentales para que dichas personas con TOC fomenten la búsqueda de ayuda para disminuir la brecha del tratamiento adecuado recibido.	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
19	15	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Soler Insa PA, Simón Martín O, Safont Lacal G. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. <i>Psiquiatr biol</i> (Ed impr). 2008;101–8.	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son fármacos ampliamente usados, con un elevado riesgo de padecer efectos secundarios, algunos más graves que otros. En este estudio se observó los efectos adversos de menor importancia, pero que una vez aparecidos, pueden afectar considerablemente la calidad de vida de quien lo padezca. Se realizó un estudio observacional preguntando directamente a los pacientes la sintomatología que presenta o ha presentado. Dichos efectos secundarios son comunes y se deben de evitar al máximo para aumentar la adherencia terapéutica.
	Objetivos del estudio	Valorar la frecuencia de aparición de determinados efectos secundarios derivados del uso de los ISRS que aumenta el abandono terapéutico.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio transversal.
	Año de realización	2008

	Técnica de recogida de datos	Cuestionario de elaboración propia: en el que se recogían datos sociodemográficos, diagnóstico TOC por DSM-IV, tratamiento psicofarmacológico que reciben y preguntas directas a pacientes si presentan o no sintomatología.
	Población y muestra	Pacientes ambulatorios mayores de 18 años en tratamiento con ISRS como fármaco principal que acudían a una visita habitual al centro de salud.
Resultados relevantes	<p>50,9% de pacientes tomaban benzodiacepinas asociadas y presentaban una edad mayor que los que no recibían. El diagnóstico de TOC, trastorno de ansiedad generalizada eran 3,5% y 6,1% respectivamente.</p> <p>No se observaron diferencias significativas en la aparición de efectos secundarios en el tratamiento concomitante con benzodiacepinas o no.</p> <p>81% de los pacientes presentaron algún tipo de efecto secundario. Los sujetos con mayor edad presentaban una mayor frecuencia de sofocaciones y anorgasmias, impotencia y disminución de la libido. Respecto al sexo, las mujeres presentaban más sofocos y una repentina ansia de comer, en cambio los hombres mayoritariamente impotencia.</p> <p>La fluvoxamina no presentó muchos efectos secundarios seguramente porque 3 de los 116 pacientes ingerían dicho fármaco. Por lo que se excluyó del análisis.</p> <p>El fármaco mejor tolerado fue escitalopram, sertralina y citalopram.</p> <p>Los que tomaron fluoxetina tenían un 30% más de presentar monoclonías que los que recibían escitalopram. Con la paroxetina hubo un 37% más de sequedad bucal que los que recibían escitalopram.</p> <p>Hubo un 39% mayor de aumento del apetito en sujetos que tomaban sertralina en comparación con escitalopram.</p>	
Discusión planteada	<p>Hay literatura escasa acerca de los efectos adversos ya que la mayoría se centran en efectos más graves para la salud (efectos anticolinérgicos, gastrointestinales, entre otros). En otros estudios se observaron efectos secundarios como náuseas, cefalea, diarrea y como más frecuentes eran insomnio, sequedad bucal, ansiedad y taquicardia.</p> <p>En este estudio la presencia de sofocaciones y de sudoración eran de 20,7% y 24,1% respectivamente.</p> <p>En varios estudios se confirmó un efecto en la termorregulación hipotalámica, es decir un efecto vasomotor de predominio nocturno (vasodilatación periférica, sobre todo facial) con sudoración profusa desde medio tórax hacia la cabeza. La frecuencia de la aparición de bostezos en este estudio es del 15,5%, pero se ha descrito que dichos bostezos desaparecen al reducir o retirar dicho fármaco.</p> <p>El apetito y la sensación de saciedad, regulados por varios neurotransmisores, puede ser un efecto secundario tras la administración de antidepresivos como los ISRS. Esto podría provocar un aumento de peso con mayores consecuencias a largo plazo. El aumento de apetito y las ansias de comer, son de 19% y 17,2% respectivamente en este estudio.</p> <p>Un efecto adverso muy habitual es la disfunción sexual, relacionados con mecanismos intrínsecos de inhibidores de la recaptación de serotonina y dopamina, entre otros, pudiendo provocar una insatisfacción sexual en su pareja (25% en un estudio de 502 adultos).</p>	

	<p>No se encontraron diferencias por sexo excepto en el caso de la impotencia. Algunos efectos secundarios evolucionan de manera distinta en el tiempo, náuseas presentes un 82% al principio van disminuyendo con el tiempo, hasta un 32% en 3 meses. Este caso no se aplica en la disfunción sexual.</p> <p>Presenta varias limitaciones como: reducción tamaño muestral y capacidad de detectar diferencias, descarte de información de la duración del tratamiento, sesgo mayor prevalencia sexual femenina y falta grupo control (no se sabe si se aplicaría en la población general).</p>	
Conclusiones del estudio	<p>81% de sujetos presentan algún efecto adverso sin gravedad pero que disminuye la calidad de vida, lo cual puede aumentar el incumplimiento del tratamiento con ISRS. En la mayoría hubo efectos secundarios de los agentes de ISRS, por lo que es necesario interrogar sobre dichas molestias, valorar en qué medida influyen en la calidad de vida y modificar la actitud frente a la medicación.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
20	16	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	<p>Marazziti D, Avella MT, Basile L, Mucci F, Dell’Osso L. Pharmacokinetics of serotonergic drugs: focus on OCD. Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet]. 2019 Apr 3 [cited 2023 Feb 27];15(4):261–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30793987/</p>	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	<p>Hay una gran proporción de pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) que no responden al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y aumenta la ratio de recaídas. Además, al ser una enfermedad crónica, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta los tratamientos farmacológicos a largo plazo y los cambios farmacocinéticos que se producen, los cuales podrían ser los responsables de efectos secundarios e interacciones severas con otros medicamentos.</p>
	Objetivos del estudio	<p>Revisar la literatura sobre la farmacocinética de los ISRS y examinar los parámetros farmacocinéticos en pacientes con TOC.</p>
Metodología	Tipo de estudio	Revisión bibliográfica.
	Año de realización	2018
	Técnica de recogida de datos	<p>Realizaron búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Scopus y Google Scholar de estudios realizados entre 1970 y 2018. Las palabras clave usadas y combinadas con “OCD” OR “cytochromes”, fueron: “Pharmacological</p>

		treatments”, “clomipramine”, “SSRIS”, “Pharmacokinetics”.
	Población y muestra	Estudios con muestra clínica de adultos y niños/adolescentes, diagnóstico de TOC fiable acorde con entrevistas y criterio estandarizado, evaluación confiable de las medidas de resultado.
Resultados relevantes	<p>Hay varios citocromos genéticos involucrados en el metabolismo de los ISRS, como CYP2D6 (en el cromosoma 22, responsable de la rapidez metabólica), CYP2C9 (en el cromosoma 10, responsables de una mayor o menor actividad enzimática), CYP2C19 (en el cromosoma 10q24, que también reduce actividad enzimática con unos alelos variantes), CYP1A2 (cromosoma 15, tiende a reducir más en africanos que en caucásicos), CYP3A4 (cromosoma 7, disminución o aumento de la actividad dependiendo de la raza).</p> <p>Según la farmacocinética de los ISRS, el CYP2D6 y CYP2C9 juegan un papel fundamental en el metabolismo de la fluoxetina, es decir, en la influencia de las concentraciones de fluoxetina en sangre. La presencia de ciertos genotipos provocaba un aumento de la dosis de concentraciones de fluoxetina.</p> <p>Pacientes adultos con TOC refractario a los que se les administró 400mg de sertralina al día, parecen tener una mala absorción o metabolizan rápidamente el fármaco, como lo demuestran los niveles sanguíneos que son más bajos que los terapéuticos.</p> <p>La farmacocinética de la paroxetina tiende a no ser lineal, por lo que la dosis puede no ser predecible. Además, se liga a las proteínas un 95% por lo que, gracias a sus propiedades lipofílicas, se distribuye en altas cantidades en los tejidos. Hay que tenerlo en cuenta en personas con edad avanzada y niños. Es un fuerte inhibidor de CYP2D6. Pacientes con TOC necesitan mayores dosis que los pacientes con depresión.</p> <p>Fluvoxamina aumenta ligeramente la concentración de los anticonceptivos orales, y el estradiol y progesterona pueden retardar la capacidad de la fluvoxamina para retardar la eliminación de 5HT en el cerebro. Fumar también afecta la biodisponibilidad de la fluvoxamina. Es un potente inhibidor de CYP1A2 y CYP3A4 y CYP2C y un efecto inhibitorio mínimo en CYP2D6. Por lo que los fármacos que se metabolizan con dichas enzimas, pueden aumentar las concentraciones en el plasma, como ejemplo aumentó la Warfarina, antidepresivos tricíclicos, alprazolam, diazepam, terfenadina (aumentando el intervalo QT). Es necesario unos niveles de plasma estables para conseguir una respuesta clínica satisfactoria.</p> <p>Tanto el citalopram como escitalopram no muestran diferencias significativas en la farmacocinética. El escitalopram se une a las proteínas un 56% y a causa de su baja actividad no produce interacciones con medicamentos con uniones elevadas a proteínas.</p>	
Discusión planteada	<i>No disponible.</i>	
Conclusiones del estudio	Aunque el tratamiento farmacológico del TOC fue promocionado significativamente por la demostración de su respuesta ante los ISRS aumentando la disponibilidad de 5HT, entre 40-60% de los pacientes fallan en responder. Esto puede ser por una intervención de un neurotransmisor fisiopatológico del TOC, pero también por factores	

	individuales que influyen a la respuesta farmacológica como los parámetros farmacocinéticos.	
Opinión del experto	Los datos farmacocinéticos en el TOC son escasos. Sobre todo, en el tratamiento a largo plazo, poco estudiado en pacientes con TOC, es importante tener en cuenta el perfil de tolerabilidad de cada componente y de la aparición de posibles efectos secundarios. Es necesario estudios futuros sobre la farmacocinética a largo plazo para mejorar el tratamiento al tener en cuenta factores individuales y condiciones fisiológicas que influyen a la respuesta de un medicamento.	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
21	17	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Hazari N, Narayanaswamy JC, Arumugham SS. Predictors of response to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. Expert Rev Neurother. 2016 Oct 2;16(10):1175–91.	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	Entre un 40-60% de pacientes con TOC no responden adecuadamente a los ISRS. Por ello, es importante identificar qué predictores son los responsables de la falta de respuesta a dichos fármacos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PUBMED. Se observaron ciertos predictores que podrían influenciar en la respuesta, pero no son posibles para el uso de la práctica clínica habitual, al requerir estudios con una muestra más amplia, con una metodología estandarizada y un análisis estadístico riguroso.
	Objetivos del estudio	Identificar predictores de respuesta al tratamiento de ISRS en pacientes con TOC para individualizar el tratamiento e identificar pacientes refractarios de manera precoz.
Metodología	Tipo de estudio	Revisión bibliográfica.
	Año de realización	2016
	Técnica de recogida de datos	Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PUBMED hasta Febrero del 2016, usando los términos MeSH “obsessive-compulsive disorder”, “drug therapy”, “treatment outcome”, “neuroimaging”, “genetics”, “cytokines”. Con límites del lenguaje (inglés), especie (humanos), ensayo clínico y ensayo clínico aleatorizado.
	Población y muestra	Población adulta que esté diagnosticada con TOC y no hayan sido tratados con una terapia adicional junto con los ISRS (terapia cognitiva conductual, risperidona etc).

Resultados relevantes	<p>Variables demográficas como edad y género, no han sido asociadas con una mejor respuesta al tratamiento, aunque se observó en 2 estudios que había mejores resultados en personas mayores.</p> <p>Una mayor duración de la enfermedad fue un predictor de baja respuesta en 3 estudios, aunque en 7 estudios no se encontró dicha relación. Esta mayor duración de la enfermedad podría estar confundido con otros factores como el inicio temprano de la enfermedad y la resistencia al tratamiento, siendo predictores individuales a destacar. La historia familiar fue asociada inconsistentemente con el resultado.</p> <p>Los pensamientos y síntomas de la dimensión sexual/religiosa ha sido asociada a una mejor respuesta, pero también se ha asociado con malos resultados a largo plazo y refractariedad al tratamiento. Aun así, se observó que en general presentan una mejor respuesta que las obsesiones de simetría y orden, contaminación y limpieza, ya que predijeron una mala respuesta. A veces se atribuye a la respuesta de orden/simetría con una asociación de un trastorno de tic comórbido, pero dicha asociación no fue constantemente replicada.</p> <p>Se observó un peor resultado en enfermedades comórbidas como los trastornos de personalidad o esquizotípico.</p> <p>Un estudio del 2013 también encontró que la respuesta parcial temprana a los ISRS a las 4 semanas predice una buena respuesta a las 12 semanas de tratamiento.</p> <p>Un predictor que resultó dar una baja respuesta a la fluoxetina era el hecho de presentar una flexibilidad mental mayor.</p> <p>Un volumen reducido de la corteza orbitofrontal, menor volumen de materia gris en el putamen y menor espesor de la base de la corteza orbitofrontal, se ha reportado ser un predictor en la respuesta de la medicación. En 2 estudios se mostró la asociación de CYP2D6 involucrado en el metabolismo de ISRS, pero es necesario realizar investigaciones futuras. Venlafaxina tiene una mayor afinidad para receptores noradrenérgicos y sertralina en los receptores dopaminérgicos. Otro predictor para la respuesta ante ISRS, es a mayor concentración de 5HT antes del tratamiento y a menor disminución de esta durante el tratamiento, mejor respuesta y resultado.</p>	
Discusión planteada	<i>No disponible.</i>	
Conclusiones del estudio	<i>No disponible.</i>	
Opinión de experto	<p>No son predictores robustos en la respuesta del tratamiento de ISRS, al no ser suficientes estudios, y que presentan varias limitaciones (tamaño muestral pequeño, falta de grupo control placebo o aleatorización, inclusión de pacientes con condiciones comórbidas como depresión y ansiedad, variación en la dimensión de los síntomas...).</p> <p>Es necesaria una evaluación consistente de predictores, con estudios sistemáticamente bien controlados con muestras homogéneas con menores trastornos comórbidos. Los predictores mencionados en este estudio ayudarán para entender mejor el mecanismo de acción de la medicación y fomentar el desarrollo de nuevos tratamientos más refinados.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.

Bibliografía (revisión dirigida)	
---	--

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
22	18	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Van Ameringen M, Simpson W, Patterson B, Dell’Osso B, Fineberg N, Hollander E, et al. Pharmacological treatment strategies in obsessive compulsive disorder: A cross-sectional view in nine international OCD centers. J Psychopharmacol [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 26];28(6):596–602. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429223/	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	La baja respuesta hacia el tratamiento de primera línea (Inhibidores de la recaptación de serotonina, ISRS) en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), hizo que surgieran diferentes estrategias de tratamiento como es el caso del tratamiento de aumento de agentes. Dicha estrategia se pensaba que era en cierto grado efectiva. Este estudio al valorar participantes de 9 centros internacionales distintos, ha mostrado que no presenta diferencias significativas en comparación con la monoterapia y el aumento de fármacos, y en los síntomas de severidad del TOC.
	Objetivos del estudio	Examinar las diferentes estrategias empleadas para personas con TOC que no responden al tratamiento de primera línea (ISRS).
Metodología	Tipo de estudio	Estudio transversal.
	Año de realización	2014
	Técnica de recogida de datos	Escalas validadas: Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), Mini International Neuropsychiatric Interview, Dimensional YBOCS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale, una versión de Clinical Global Impression, Improvement and Severity Scales. Sheehan Disability Scale, YBOCS-symptom checklist, Dutch Dimensional Obsessive Compulsive Scale, Compulsive Personality Assessment Scale.
	Población y muestra	Pacientes con TOC en diferentes estadios de tratamiento fueron reclutados en 9 centros internacionales de atención terciaria. Recibieron una evaluación transversal completa y única a través de una entrevista clínica detallada mediante la entrevista estructurada de DSM-IV y una entrevista Mini neuropsiquiátrica internacional.
Resultados relevantes	No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en el YBOCS. Se observó que los resultados del YBOCS era mayor en Europa en comparación con Canadá.	

	<p>La mayoría de la muestra tomaban como medicación de primera opción ISRS (77,6%). Un total de 160 participantes (44%) reportaron tratamiento de monoterapia actual para el TOC, el cual un 85% fueron tratados con ISRS. El uso actual de al menos un agente para aumento fue reportado en 157 participantes (49,5%), aproximadamente un 12% eran tratados con 3-5 agentes distintos. Los antipsicóticos eran los más frecuentemente reportados como agentes de aumento (30,3%), seguidos por benzodiazepinas (24,9%) y antidepresivos (21,9%). La clomipramina, fluvoxamina (17%) y bupropion eran los más comúnmente reportados como agentes antidepresivos de aumento.</p> <p>No hubo diferencias significantivas en términos de la severidad sintomática entre los grupos con agentes de aumento y monoterapia, pero sí se observó un aumento significativo de la Sheehan Disability Scale en el grupo de agentes de aumento, indicando un grado mayor de impedimento funcional. Participantes con aumento de estabilizadores del estado de ánimo presentaban una puntuación mayor en el YBOCS (mayor severidad) que los que se aumentaron con otros agentes, posiblemente por una mayor enfermedad depresiva.</p> <p>No se observaron diferencias significantivas en la mejoría clínica o la severidad de los síntomas cuando se compararon los grupos de monoterapia y el uso de 1-5 agentes de aumento.</p> <p>Individuos con trastorno de ansiedad generalizada, eran significativamente más propensos de reportar aumento con un estabilizador del estado de ánimo. Un grado menor de síntomas depresivos, remisión sugestiva era asociado con menores síntomas en el TOC y menor impedimento funcional en pacientes que recibían monoterapia o 1 agente de aumento.</p> <p>Presenta varias limitaciones, siendo la primera un estudio transversal, ya que, observa nada más a los pacientes que reciben tratamiento en este mismo instante. Los pacientes que no continuaron el tratamiento ya sea por falta de mejora sintomatológica o efectos secundarios, no fueron captados en este estudio.</p>
Discusión planteada	<i>No disponible.</i>
Conclusiones del estudio	<p>Al menos un 50% de la muestra de estudio es tratada con estrategias de aumento farmacológicas. Mejoría clínica no ha sido superior en agentes de aumento en comparación con monoterapia. Individuos usando estrategias de aumento, reportaron un aumento de impedimento funcional en comparación con sujetos tomando monoterapia, pero no se diferenciaron en severidad sintomatológica. Los resultados sugieren que las estrategias de aumento pueden impartir pocos beneficios terapéuticos para los que no responden a tratamientos de primera línea para el TOC.</p> <p>El análisis de escenarios de la vida real sugiere que la estrategia de aumento de tratamiento (considerada efectiva en el TOC), puede ser menos valiosa. Esto puede ser por diferentes factores relacionados con la población estudiada, las posibles comorbilidades, la duración de la enfermedad, el aumento de ensayos previos de tratamiento y el aumento de la severidad del TOC.</p> <p>Las diferencias regionales sobre el alto uso de agentes de aumento (Canadá) puede indicar que los pacientes con TOC presenten una historia de tratamiento mayor y un mayor curso refractario de la enfermedad.</p>

	<p>Se identificaron otros factores que impidan la respuesta ante tratamiento de aumento como comienzo temprano, mala percepción/conocimiento y comorbilidades. Aunque se observaron en otros estudios una respuesta diferencial entre sexos, en este estudio no ha sido demostrado.</p> <p>Hay evidencia que sugiere que dosis altas de ISRS durante un período prolongado de tiempo y al inicio del tratamiento puede mejorar los resultados y respuestas a dicho tratamiento.</p> <p>Los datos de este estudio muestran la necesidad de estudio en esta área. Avances en entender la neurobiología del TOC pueden ayudar a contribuir unas estrategias de tratamiento adecuadas y efectivas para dichos pacientes.</p>	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
23	19	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Raut AA, Rege NN, Tadví FM, Solanki P V., Kene KR, Shirolkar SG, et al. Exploratory study to evaluate tolerability, safety, and activity of Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>) in healthy volunteers. <i>J Ayurveda Integr Med</i> [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 28];3(3):111–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23125505/	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	La Ashwagandha es una planta ampliamente usada en la literatura Ayurveda, con diferentes propiedades. En este estudio analítico se investigó un extracto de raíz de dicha planta para explorar si es segura y tolerable en la población general. Después de haberla tomado durante 30 días incrementando la dosis cada 10 días, se observó una muy buena tolerancia de dicha planta, además de presentar beneficios en el aspecto hematológico y bioquímico, aumentando la calidad de vida.
	Objetivos del estudio	Evaluar la tolerabilidad, seguridad y actividad de la <i>Withania somnifera</i> en relación a la dosis en individuos aparentemente sanos.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio antes/después (cuasiexperimental).
	Año de realización	2012
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: tolerancia al ejercicio, fuerza muscular, porcentaje de grasa corporal y peso corporal magro. Hemograma completo, test funcional del hígado, función riñón, perfil lipídico, ECG, glucemia en ayunas.
	Población y muestra	18 sujetos aparentemente sanos en que cada uno recibía 3 diferentes dosis de la Ashwagandha que iba aumentando cada 10 días.

		Primeros 10 días se tomaban 750mg/día. Los siguientes 10 días 1000mg/día. Y los últimos 10 días, 1250mg/día.
Resultados relevantes	<p>Antes del tratamiento y durante el estudio no se observaron diferencias en síntomas o anormalidades significativas en los parámetros observados, manteniéndose dentro del rango normal.</p> <p>Aunque en la creatinina sérica ha aumentado y ha disminuido el nitrógeno ureico en sangre, de la visita 1 a la 5 (seguramente por la adversidad de la función renal). Además, en la visita 5 se observó una disminución significativa en el colesterol total y una disminución en cada visita en los triglicéridos. También el aumento de la fuerza de cuádriceps y el extensor de espalda fue gradual y estadísticamente significativo. Un aumento de peso corporal magro ha ido en aumento en cada visita, y el porcentaje de grasa ha ido disminuyendo en la visita 2 a la 5.</p>	
Discusión planteada	<p>Este estudio voluntario se mostró la seguridad de la función orgánica a nivel hematológico y bioquímico en dosis altas que rondan entre 6 a 10gr de la raíz pulverizada en un extracto acuoso de <i>Withania somnifera</i>.</p> <p>Dichos aumentos de dosis han sido administrados de manera gradual, sin observar intolerancia ni efectos secundarios en los 30 días.</p> <p>No hubo cambios significativos reportados por los voluntarios en relación al apetito, problemas gástricos ni urinarios. En la calidad del sueño se observó una mejora en 6 sujetos.</p> <p>Hubo un solo voluntario que refirió diversos síntomas clínicos (actividad alucinógena) en el tercer día de administración, se le retiró al sexto día y dichos síntomas desaparecieron en pocos días. Se necesita investigación futura de este individuo.</p> <p>Se observó un aumento de la libido y aumento de la actividad de la fuerza muscular. Además, otro estudio demostró la mejoría reportada en la actuación física y parámetros de fuerza en voluntarios sanos que recibían extracto acuoso de <i>Withania somnifera</i> 500mg/día durante 8 semanas.</p>	
Conclusiones del estudio	Dicho extracto acuoso dado en cápsulas de manera gradual escalando dosis de 750 a 1250mg/día, fue bien tolerado, siendo seguros en parámetros bioquímicos y hematológicos. Además, demostró un aumento de fuerza muscular, disminución de lípidos y mejoría en la calidad de sueño.	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Nº Ficha (por orden)	Código de referencia interna	
24	20	
Cita bibliográfica (Según Vancouver)	Protective effect of <i>Withania somnifera</i> dunal root extract against protracted social isolation induced behavior in rats – PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 28]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18476388/	
Introducción	Resumen (máx. 100 palabras)	El aislamiento social es una situación de estrés que provoca ansiedad y depresión. Este estudio investiga el efecto de un extracto de la raíz de la <i>Withania</i>

		somnífica (WS) en dicho comportamiento inducido por el aislamiento social comparando el efecto con el diazepam. Mediante el uso de dos pruebas comunes; prueba del laberinto cruzado elevado y prueba de nado forzado, se observó un potencial ansiolítico de la WS.
	Objetivos del estudio	Investigar el efecto del extracto de la raíz de <i>Withania</i> somnífica y el diazepam en el comportamiento inducido por el aislamiento social como la ansiedad y la depresión.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico de grupos paralelos.
	Año de realización	2007
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: cromatografía de finas capas, prueba del laberinto en cruz elevado para ratas (EPM), prueba de nado forzado para ratas (FST).
	Población y muestra	Ratas masculinas albinas Wistar (150-180gr) aisladas o alojadas en grupo. Grupo de vehículo: agua destilada. Grupo WS: 100, 200 o 500mg/kg. Grupo diazepam: 1 o 2 mg/kg.
Resultados relevantes	<p>Se observó una reducción significativa del tiempo usado y el número de entradas dentro de los brazos abiertos en ratas socialmente aisladas por 6 semanas en comparación con ratas alojadas en grupo. Las ratas aisladas mostraron significativamente un aumento del tiempo de inmovilidad.</p> <p>Diazepam en dosis 1-2mg/kg mostró un aumento significativo en el tiempo usado y el número de entradas de brazos abiertos. Las dosis altas 5mg/kg mostraron sedación y la pérdida en la actividad locomotora.</p> <p>Dependiente de la dosis de WS, aumentaron significativamente las entradas de brazos abiertos y disminuyó el número de entradas en brazos cerrados en socialmente aislados. Las mismas dosis aumentaron lo mismo en los brazos abiertos en las ratas alojadas en grupo. La dosis de 50mg/kg (más baja) de WS no mostró diferencias significativas.</p> <p>Una dosis de 50mg/kg de WS significativamente incrementó el efecto ansiolítico de diazepam (0,5,1,2 mg/kg) aumentando el tiempo usado en los brazos abiertos en comparación con la administración de sólo diazepam.</p> <p>WS mostró una disminución en la inmovilidad del tiempo en los grupos.</p>	
Discusión planteada	<p>En este estudio se observó que tanto el diazepam, WS y su combinación consiguen una inhibición de la ansiedad inducida por el aislamiento social en los grupos alojados y aislados.</p> <p>El aislamiento social puede inducir a una respuesta biocomportamental en animales.</p> <p>Diazepam y WS mostraron un aumento significativo en el tiempo usado y entradas dentro de los brazos abiertos y produjo un efecto ansiolítico en ambos grupos (aislados o no). Tanto diazepam como WS puede modular una disminución en los receptores GABA_A con un efecto similar a la GABA, en un aislamiento inducido.</p> <p>Una dosis subefectiva de WS moduló positivamente una acción ansiolítica del diazepam mediante su potenciación de la respuesta en la prueba EPM. Además, WS actúa en el sitio de unión de GABA y aumenta</p>	

	la unión de benzodiazepinas en sus receptores (GABA _A). Por lo que se cree que se potenció la acción del diazepam mediante el efecto similar de GABA que produce la WS.	
Conclusiones del estudio	Las investigaciones apoyan el uso de la WS como estabilizador del estado de ánimo en el comportamiento de aislamiento social como ansiedad y depresión, sin efectos secundarios a veces observados en medicación usada para la ansiedad y la depresión.	
Valoración (escala Likert)	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico.
Bibliografía (revisión dirigida)		

Anexo 2: Tabla completa de artículos seleccionados para la revisión.

N° Artículo (código referencia)	Año de publicación y autor principal	Lugar	Fecha recolección datos	Sujetos a estudio	Fuentes de datos	Tamaño muestra	Rango de edad	Nivel de evidencia y Grado de recomendación
1	2012 Bhanu PS Kaurav	India	2011	Ratones albinos suizo (22-25gr) de ambos sexos.	Test de comportamiento del enterramiento de canicas y test de actividad locomotora.	No aplicable	No aplicable	1+ B
2	2016 Seyedeh Pardis Jahanbakhs h	Iran	Entre marzo 2015 y septiembre 2015	Pacientes con diagnóstico de TOC de acuerdo de la DSM-IV-TR y tratados con fármacos tipo ISRS con dosis y duración adecuada.	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) checklist de síntomas.	30 pacientes	Media de 30 años	1+ B
3	2019 Neha Saini	India	2018	Pacientes entre 16-60 años y fueron escogidos por el criterio diagnóstico de DSM-IV de TOC.	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) Yale-Brown Obsessive Compulsive Symptom Checklist (Y-BOCSSC)	No aplicable	16-60 años	2-
4	2013 Sud Khyati S.	India	Septiembre a octubre 2013	Pacientes que cumplan los criterios del DSM IV del diagnóstico para el trastorno de ansiedad generalizada.	Escala de calificación de ansiedad de Hamilton.	86 pacientes	16-60 años	1+ B
5	2020 Sara Fuladi	Iran	2015	Pacientes que cumplan los criterios del DSM IV del diagnóstico para el trastorno de ansiedad generalizada con asignación a un tratamiento de ISRS con una dosis y duración adecuadas.	Escala de calificación de ansiedad de Hamilton.	40 pacientes	Media de 40 años	1+ B

6	2021 Riccardo Maccioni	Italia	2020	Ratones adultos de sexo masculino (22-24gr).	Laberinto elevado en cruz (Elevated plus maze). Static Rods test para la coordinación motora. Prueba de reconocimiento de objeto novedoso (novel object recognition). Place Conditioning (condicionamiento de lugar). Pérdida del reflejo de enderezamiento.	336 ratas	No aplicable	1+ B
7	2016 Dnyanraj Choudhary	India	2015	Sujetos seleccionados de varias clínicas ambulatorias de India (Prune), con una escala de estrés percibido mayor o igual a 20.	Escala de estrés percibido (PSS). Tolerabilidad global del paciente durante la terapia (PGATT). Cuestionario-rasgo de antojos de alimentos (FCQ-T), Cuestionario de felicidad de Oxford (OHQ), Cuestionario alimentario de tres factores (TFEQ). Niveles de cortisol sérico, peso corporal inicial y final, índice de masa corporal.	52 sujetos	Entre 18 y 60 años	1+ B
8	2015 Manuel Candelario	USA	2015	Cerebros de ratas Sprague Dawley adultas.	Sistema modelo de abrazadera de voltaje de dos electrodos de ovocitos de Xenopus.	No aplicable	No aplicable	2++ C
9	2008 Girdhari Lal Gupta	India	2007	Ratas albinas de sexo masculino (150-189gr).	Laberinto elevado en cruz (Elevated plus maze).	No aplicable	No aplicable	1+ B

10	2009 Kieran Cooley	Canada	Marzo a julio del año 2006	Participantes con un BAI que resultó ser de ansiedad moderada o grave.	Inventario de ansiedad de Beck (BAI), Cuestionario de fatiga (FQ), <i>Short form 36</i> (SF-36), <i>Measure Yourself Medical Outcomes Profile</i> (MYMOP).	75 participa ntes	Media de 50 años	1-
11	2013 Anis V. Cherian	India	Mayo 2004 a mayo 2006	Sujetos ambulatorios con un diagnóstico primario de DSM-IV de TOC atendidos por la clínica National Institute of Mental Health en Bangalore, India. Todos respondieron al tratamiento de ISRS y no recibieron otro tratamiento previamente.	Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Yale-Brown Obsessive compulsive scale (YBOCS), Clinical Global Impression scale (CGI).	106 participa ntes	No aplicable	2+ D
12	2013 Yasmin Issari	USA	1989-2007	Estudios aleatorizados con doble ciego controlado con placebo, adultos con TOC, comparación de la farmacoterapia ISRS con placebo, medición de la severidad de los síntomas del TOC mediante la escala Y-BOCS.	Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pubmed y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) con los términos de búsqueda “ <i>serotonin uptake inhibitors</i> ”(MESH) OR “ <i>serotonin uptake inhibitors</i> ”(Pharmacologic Action) AND “ <i>obsessive compulsive disorder</i> ”. Sin límite de idioma.	3276 sujetos	No aplicable	1+ B
13	2010 Michael H. Bloch	USA	1990-2008	Ensayos clínicos aleatorizados comparando al menos dos dosis fijas de ISRS entre estos y placebo, participantes diagnosticados con TOC por	Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pubmed con los términos de búsqueda “(serotonin uptake inhibitors OR fluoxetine OR	2268 sujetos	No aplicable	1+ B

				criterios de DSM-IV y severidad de los síntomas se midieron antes y después con la escala Y-BOCS.	sertraline OR paroxetine OR citalopram OR escitalopram OR fluvoxamine) AND obsessive-compulsive disorder”. Con una limitación de ensayo clínico aleatorizado. Sin límite de idioma.			
14	2019 Umberto Albert	Italia	1998-2017	Pacientes adultos (mayor o igual a 18 años) con un diagnóstico principal de TOC (de acuerdo con el criterio DSM-IV) y con un puntaje mayor o igual a 16 en el Y-BOCS, que acudieron al Departamento y son tratados de acuerdo a las pautas internacionales.	Y-BOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Disorder), Anxiety Rating Scale (HAM-A), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D).	251 sujetos	No aplicable	2+ D
15	2008 Pere Antoni Soler Insa	Barcelona, España.	2008	Pacientes ambulatorios mayores de 18 años en tratamiento con ISRS como fármaco principal que acudían a una visita habitual al centro de salud.	Datos sociodemográficos, diagnóstico TOC por DSM-IV, tratamiento psicofarmacológico que reciben y preguntas directas a pacientes si presentan o no sintomatología.	116 pacientes	Media de 47 años	3 D
16	2019 Donatella Marazziti	Italia	1970-2018	Estudios con muestra clínica de adultos y niños/adolescentes, diagnóstico de TOC fiable acorde con entrevistas y criterio estandarizado, evaluación confiable de las medidas de resultado.	Realizaron búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Scopus y Google Scholar de estudios realizados entre 1970 y 2018. Las palabras clave usadas y combinadas con “OCD” OR “cytochromes”, fueron:	No aplicable	No aplicable	4 D

					“Pharmacological treatments”, “clomipramine”, “SSRIS”, “Pharmacokinetics”.			
17	2016 Nandita Hazari	India	1997-2016	Población adulta que esté diagnosticada con TOC y no hayan sido tratados con una terapia adicional junto con los ISRS (terapia cognitiva conductual, risperidona etc).	Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de PUBMED hasta Febrero del 2016, usando los términos MeSH “obsessive-compulsive disorder”, “drug therapy”, “treatment outcome”, “neuroimaging”, “genetics”, “cytokines”. Con límites del lenguaje (inglés), especie (humanos), ensayo clínico y ensayo clínico aleatorizado.	No aplicable	No aplicable	4 D
18	2014 Michael Van Ameringen	España Canadá Israel Italia Bulgaria Turquía Sudáfrica	2014	Pacientes con TOC en diferentes estadios de tratamiento fueron reclutados en 8 centros internacionales de atención terciaria. Recibieron una evaluación transversal completa y única a través de una entrevista clínica detallada mediante la entrevista estructurada de DSM-IV y una entrevista Mini neuropsiquiátrica internacional.	Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), Mini International Neuropsychiatric Interview, Dimensional YBOCS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale, una versión de Clinical Global Impression, Improvement and Severity Scales. Sheehan Disability Scale, YBOCS-symptom checklist, Dutch Dimensional Obsessive Compulsive Scale, Compulsive Personality Assessment Scale.	361 sujetos	No aplicable	3 D
19	2012 Ashwinikumar A. Raut	India	2012	18 sujetos aparentemente sanos en que cada uno recibía 3 diferentes dosis de la	Tolerancia al ejercicio, fuerza muscular, porcentaje de grasa corporal y peso corporal magro.	18 sujetos	No aplicable	2+ C

				Ashwagandha que iba aumentando cada 10 días. Primeros 10 días se tomaban 750mg/día. Los siguientes 10 días 1000mg/día. Y los últimos 10 días, 1250mg/día.	Hemograma completo, test funcional del hígado, función riñón, perfil lipídico, ECG, azúcar en ayunas.			
20	2007 Girdhari Lal Gupta and Avtar Chand Rana	India	2007	Ratas masculinas albinas Wister (150-180gr) aisladas o alojadas en grupo. Grupo de vehículo: agua destilada. Grupo WS: 100, 200 o 500mg/kg. Grupo diazepam: 1 o 2 mg/kg.	Cromatografía de finas capas, prueba del laberinto en cruz elevado para ratas (EPM), prueba de nado forzado para ratas (FST).	No aplicable	No aplicable	1+ B

Anexo 3: Nivel de evidencia SIGN y grados de recomendación.

Tabla IV. Niveles de evidencia (SIGN) ⁽⁸⁾	
Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Tabla V. Grados de recomendación (SIGN) ⁽⁹⁾	
Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+.