



**Somos calidad,
somos USC**

Título

**Tratamiento de la ansiedad y trastornos del sueño con passiflora
(Passiflora incarnata) y tilo (Tilia platyphyllos): Revisión sistemática**

Autores

**Henry Becerra Figueroa
Luisa Fernanda Burgos Restrepo**

**Título por el que opta
Químico Farmacéutico**

Director

Diego Gerardo Cuadros Gutiérrez

Grupo de Investigación

GIEMA Grupo de Investigación en Electroquímica y Medio Ambiente.

**Línea de Investigación
Alimentos y Fármacos.**

**Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Química Farmacéutica
Cali, Colombia
2026**

IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Síntesis de evidencia 2019–2025 que orienta decisiones costobeneficio: passiflora como coadyuvante con bajo impacto psicomotor, apoyo a deprescripción de benzodiacepinas y potencial reducción de eventos adversos que consumen recursos (p. ej., caídas en mayores).	Pacientes, especialmente adultos mayores; sistema de salud; aseguradores.
Responsabilidad social	Ruta de manejo centrada en el paciente: coadyuvancia con passiflora durante el descenso de benzodiacepinas y educación para un uso responsable de fitomedicamentos, priorizando seguridad y preferencia del paciente.	Pacientes con ansiedad/insomnio, cuidadores; clínicos farmacéuticos
Científico	Revisión sistemática alineada con PRISMA/Cochrane y perfiles GRADE (45 estudios: 27 ECA, 6 cuasiexperimentales, 12 observacionales). Hallazgos clave: aumento del tiempo total de sueño (~23 min) con passiflora vs placebo;	Comunidad científica, investigadores, comités de ética.

	no inferioridad frente a midazolam en ansiedad procedimental; certeza moderada-baja según desenlace.	
Indicadores de Gestión	Marco de monitoreo: uso de PSQI/ISI, HAMA/STAI, TTS/WASO y % de reducción de benzodiacepinas como indicadores de sedación; registro de eventos adversos y farmacovigilancia activa.	Instituciones de salud; servicios de odontología y cirugía ambulatoria; farmacias hospitalarias y comunitarias.
Tecnológico	Lineamientos de estandarización y control de calidad: marcadores vitexina/isovitexina (Passiflora) y tilianina (Tilia); autenticación botánica; HPTLC/HPLC; declaración de disolventes y relación droga-extracto.	Laboratorios farmacéuticos; fabricantes de fitomedicamentos; agencias regulatorias.
Técnico	Protocolos operativos para selección y seguimiento de extractos: criterios de elegibilidad (estrés leve-moderado), dosis/duración y reevaluación a 4–8 semanas; algoritmos para sedación consciente con menor impacto psicomotor; trazabilidad (lote y marcadores) y	Farmacéuticos clínicos; odontólogos y equipos quirúrgicos ambulatorios; técnicos de laboratorio.

	plantillas de extracción de datos.	
Ambiental	Trazabilidad y compras responsables: exigencia de perfil de impurezas y metales y autenticación botánica para evitar sustituciones y sobreexplotación; especificaciones que favorecen cadenas de suministro más limpias.	Medio ambiente; áreas de compras y calidad; sociedad.
Social	Alternativas seguras que favorecen autonomía y reintegro temprano a actividades (ansiólisis sin deterioro psicomotor relevante) y mejoran la calidad del sueño en estrés leve cuando se integran con medidas no farmacológicas.	Sociedad en general; trabajadores, estudiantes y cuidadores.
Cultural	Integración del uso tradicional de Tilia en un marco moderno basado en evidencia: se posiciona como adyuvante mientras se generan ensayo clínico aleatorio (ECA) en monoterapia; comunicación clara entre “uso tradicional” y “eficacia demostrada”.	Comunidad farmacéutica; profesionales de la salud; pacientes.

Nota: Elaboración propia

Tratamiento de la ansiedad y trastornos del sueño con *passiflora* (*Passiflora incarnata*) y tilo (*Tilia platyphyllos*): Revisión sistemática

RESUMEN

Esta revisión evaluó la eficacia y seguridad de *Passiflora incarnata* y *Tilia platyphyllos* para ansiedad e insomnio con foco en estandarización de extractos y aplicabilidad en química farmacéutica; siguiendo PRISMA 2020 y el *Cochrane Handbook*, se buscaron estudios en PubMed, Embase, CENTRAL, Scopus, Web of Science y SciELO entre 2019 y 2025, evaluación del sesgo mediante RoB 2/ROBINSI y calificación de certeza con GRADE, integrando síntesis narrativa y metaanálisis cuando procedió. Se incluyeron 45 estudios humanos, distribuidos en 27 ensayos aleatorizados, 6 cuasiexperimentales y 12 observacionales, con 80 % sobre *Passiflora* y 20 % sobre *Tilia*, lo que permitió estimar magnitudes clínicamente interpretables para decisiones terapéuticas y rutas de prescripción; en insomnio, *Passiflora* mostró incrementos del tiempo total de sueño de ≈ 23 min frente a placebo y mejorías de PSQI/ISI a 30 días con buena tolerabilidad, mientras que en ansiedad procedimental fue no inferior a midazolam con menor somnolencia, y como coadyuvante en retirada de benzodiacepinas se asoció con mayor probabilidad de reducción sostenida; en contraste, *Tilia* presentó evidencia monoterapia limitada y se posicionó como adyuvante. Las principales limitaciones fueron la heterogeneidad de extractos, duraciones cortas y combinaciones multihierba; se propone priorizar ensayos con extractos estandarizados por vitexina/isovitexina y tilianina, duración $\geq 8-12$ semanas y medidas objetivas de sueño. En el campo de la química farmacéutica, esta síntesis aporta criterios de control de calidad, marcadores analíticos y lineamientos de diseño que fortalecen la trazabilidad y la traducibilidad clínica de fitomedicamentos para ansiedad e insomnio, optimizando la toma de decisiones y la seguridad de pacientes.

Palabras clave: *Passiflora incarnata*; *Tilia platyphyllos*; insomnio; ansiedad; estandarización de extractos.

Treatment of anxiety and sleep disorders with *passiflora* (*Passiflora incarnata*) and linden (*Tilia platyphyllos*): A systematic review

ABSTRACT

This review assessed the efficacy and safety of *Passiflora incarnata* and *Tilia platyphyllos* for anxiety and insomnia, focusing on extract standardization and applicability in pharmaceutical chemistry. Following PRISMA 2020 and the Cochrane Handbook, studies were searched in PubMed, Embase, CENTRAL, Scopus, Web of Science, and SciELO between 2019 and 2025. Bias was assessed using RoB 2/ROBINSI, and certainty was rated using GRADE. Narrative synthesis and meta-analysis were integrated where appropriate. Forty-five human studies were included, distributed among 27 randomized controlled trials, 6 quasi-experimental studies, and 12 observational studies, with 80% focusing on *Passiflora* and 20% on *Tilia*. This allowed for the estimation of clinically interpretable magnitudes for therapeutic decisions and the prescribing pathways. In insomnia, *Passiflora* showed increases in

total sleep time of approximately 23 minutes compared to placebo and improvements in PSQI/ISI scores at 30 days with good tolerability. In procedural anxiety, it was non-inferior to midazolam with less somnolence, and as an adjunct in benzodiazepine withdrawal, it was associated with a greater likelihood of sustained reduction. In contrast, *Tilia* presented limited evidence for monotherapy and was positioned as an adjunct. The main limitations were the heterogeneity of extracts, short durations, and multi-herb combinations. It is proposed to prioritize trials with extracts standardized for vitexin/isovitexin and tilianin, with a duration of ≥ 8 –12 weeks and objective measures of sleep. In the field of pharmaceutical chemistry, this synthesis provides quality control criteria, analytical markers, and design guidelines that strengthen the traceability and clinical translatability of phytomedicines for anxiety and insomnia, optimizing decision-making and patient safety.

Keywords: *Passiflora incarnata*; *Tilia platyphyllos*; insomnia; anxiety; standardization of extracts.

1. INTRODUCCIÓN

La ansiedad y las alteraciones del sueño constituyen hoy una carga sanitaria sostenida, asociada a deterioro funcional, accidentes, comorbilidad psiquiátrica y un aumento de los años vividos con discapacidad (World Health Organization, 2022; Morin et al., 2021). En este escenario, el uso prolongado de benzodiazepinas e hipnosedantes se ve limitado por la dependencia, la sedación residual y el riesgo de caídas, especialmente en adultos mayores. Por ello cobra relevancia la evaluación rigurosa de alternativas farmacoterapéuticas con mejor perfil beneficio-riesgo en cuadros leves a moderados, entre ellas los fitomedicamentos estandarizados a base de *Passiflora incarnata* y *Tilia platyphyllos*, cuya aceptación en la práctica exige evidencias clínicas sólidas y reproducibles (World Health Organization, 2022; European Medicines Agency, 2014).

Desde el punto de vista farmacológico, *Passiflora* aporta flavonoides como vitexina e isovitexina con modulación GABAérgica y efectos antiinflamatorios y antioxidantes, mientras *Tilia* concentra glicósidos de quercetina y tilianina con acciones convergentes sobre neurotransmisión y estrés oxidativo (Janda et al., 2020; Quinto-Ortiz et al., 2022). Estos perfiles sugieren un potencial ansiolítico y sedante que podría articularse con medidas no farmacológicas, como la higiene del sueño y la psicoterapia. No obstante, la traslación clínica de dichos hallazgos requiere extractos bien caracterizados, estandarizados en marcadores específicos y probados en ensayos diseñados con criterios contemporáneos de calidad, de modo que los resultados sean comparables y extrapolables a la práctica farmacéutica.

En el ámbito regulatorio, las monografías europeas reconocen a *Passiflora* y *Tilia* como medicamentos tradicionales para el alivio del estrés mental leve y la facilitación del sueño, lo cual respalda su seguridad, pero no sustituye la demostración formal de eficacia (European Medicines Agency, 2014; European Medicines Agency, 2012). Persiste, por tanto, una brecha entre el uso extendido de estas especies y la necesidad de cuantificar con precisión la magnitud de su efecto, su consistencia en distintos contextos clínicos y el grado de certeza de la evidencia disponible.

Frente a este escenario, la presente revisión sistemática se centra en adultos con ansiedad y trastornos del sueño evaluados mediante escalas validadas (HAMA, STAI, GAD-7, PSQI, ISI), expuestos a *Passiflora incarnata* o *Tilia platyphyllos* en monoterapia o como coadyuvantes, y comparados con placebo u otros fármacos. La búsqueda se limitará a estudios clínicos humanos publicados entre 2019 y 2025 en español o inglés, aplicará las directrices PRISMA 2020 y las recomendaciones del Cochrane Handbook para la evaluación del sesgo, y utilizará el sistema GRADE para calificar la certeza por desenlace (Page et al., 2021; Higgins et al., 2021; Guyatt et al., 2011). De este modo, se pretende ofrecer al Químico Farmacéutico un panorama claro, conciso y clínicamente interpretable sobre la eficacia, seguridad y aceptabilidad de estos fitomedicamentos, destacando el papel del control de calidad, la

estandarización de los extractos y la farmacovigilancia activa como condiciones indispensables para una toma de decisiones terapéuticas responsable.

2. METODOLOGÍA

Con base a guías actuales de revisiones de intervenciones, el protocolo definió de antemano la pregunta, los criterios de elegibilidad, las fuentes, las estrategias de búsqueda reproducibles, los procedimientos de selección por pares, la extracción de datos con plantillas estandarizadas, la evaluación del riesgo de sesgo y un plan de síntesis simplificado orientado a la aplicabilidad clínica en farmacoterapia de ansiedad e insomnio (Page et al., 2021; Higgins et al., 2021).

2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión.

Siguiendo las guías actuales para revisiones sistemáticas de intervenciones, el protocolo definió de antemano la pregunta de investigación, los criterios de elegibilidad, las fuentes de información, las estrategias de búsqueda reproducibles, los procedimientos de selección por pares, los formatos de extracción de datos y el plan de análisis, incluyendo la evaluación del riesgo de sesgo y la calificación de la certeza de la evidencia (Page et al., 2021; Higgins et al., 2021).

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada de estudios clínicos humanos publicados entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2025, en inglés o español, sin restricción geográfica. Se consultaron las bases de datos PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, Scopus, Web of Science y SciELO, complementadas con Google Académico para identificar literatura difícil de indexar y actas con resultados cuantitativos relevantes. En todas las bases se aplicaron filtros por año e idioma y se registraron las fechas exactas de búsqueda para asegurar transparencia y reproducibilidad (Higgins et al., 2021; Bramer et al., 2017). Las estrategias de búsqueda combinaron descriptores y términos libres con operadores booleanos. De forma general, se utilizaron ecuaciones del tipo:

- ("Passiflora incarnata" OR passionflower OR "Passiflorae herba") AND (anxiety OR "generalized anxiety" OR GAD OR insomnia OR "sleep disorder*" OR "sleep quality" OR PSQI OR ISI)
- ("Tilia platyphyllos" OR "Tilia cordata" OR linden) AND (anxiety OR insomnia OR "sleep quality" OR PSQI OR ISI)

Estas ecuaciones se adaptaron a la sintaxis de cada base y se validaron comprobando que recuperaran artículos centinela conocidos, ajustando de forma iterativa para equilibrar sensibilidad y especificidad (Bramer et al., 2017; Higgins et al., 2021).

Los criterios de elegibilidad fueron:

Criterios de inclusión:

- Población: adultos con ansiedad y/o trastornos del sueño definidos o evaluados mediante escalas validadas (p. ej., HAMA, STAI, GAD-7, PSQI, ISI).
- Intervención: *Passiflora incarnata* o *Tilia platyphyllos* en monoterapia o como coadyuvantes, administradas como extractos o preparaciones caracterizadas (relación droga–extracto, solvente, estandarización en marcadores).
- Diseño: ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales y estudios observacionales con grupo comparador.

Criterios de exclusión:

- Estudios preclínicos (in vitro o en animales), series de casos sin comparador o estudios observacionales con tamaño muestral < 10.
- Combinaciones multihierba en las que *Passiflora* o *Tilia* aportaran menos del 50 % de la dosis total o sin cuantificación clara de su aporte.
- Publicaciones fuera del rango 2019–2025 o en idiomas distintos de español e inglés.
- Artículos sin datos cuantificables en desenlaces de ansiedad o sueño.

Los resultados de la búsqueda se exportaron a un gestor bibliográfico, donde se eliminaron duplicados mediante coincidencia por DOI, título, autores y año, generando una base maestra para el tamizaje.

La selección se realizó en dos fases:

1. Tamizaje de títulos y resúmenes: dos revisores evaluaron de forma independiente la elegibilidad potencial de cada registro.
2. Revisión a texto completo: los artículos que cumplían (o no podían descartarse) pasaron a lectura integral para comprobar los criterios de inclusión y exclusión.

Las discrepancias se resolvieron por consenso; cuando persistieron, intervino un tercer evaluador. Se documentaron los motivos de exclusión a texto completo y se cuantificó la concordancia interevaluador, con el fin de reforzar la validez interna del proceso de selección y la trazabilidad del flujo de estudios (Page et al., 2021; Higgins et al., 2021).

La extracción de información se realizó con planillas estandarizadas, previamente piloteadas en un conjunto de estudios de prueba. Para cada estudio se registraron, como mínimo:

- País y contexto de realización.
- Diseño del estudio y tamaño muestral.
- Características basales de la población (edad, sexo, diagnóstico, severidad).
- Detalles de la intervención: especie (*Passiflora*/*Tilia*), tipo de extracto, marcadores de estandarización (vitexina, isovitexina, tilianina, glicósidos de quercetina), dosis, forma farmacéutica, frecuencia y duración del tratamiento.
- Comparadores (placebo, benzodiazepinas u otros fármacos).
- Desenlaces y tiempos de evaluación (medidas de ansiedad, sueño, seguridad y otros desenlaces clínicos).
- Resultados numéricos (medias, desviaciones estándar, cambios respecto al basal, proporciones).

- Eventos adversos, pérdidas de seguimiento y tipo de análisis (intención de tratar, por protocolo).

Cuando se identificó información crítica ausente o ambigua, se planificó el contacto con los autores correspondiente para solicitar aclaraciones o datos adicionales relevantes para la síntesis o la evaluación del sesgo (Higgins et al., 2021; Guyatt et al., 2011).

Los desenlaces primarios fueron:

- Reducción de la ansiedad medida mediante HAMA, STAI o GAD-7.
- Mejora del sueño evaluada mediante PSQI, ISI y parámetros como latencia de inicio del sueño, tiempo despierto después del inicio y eficiencia del sueño.

Los desenlaces secundarios incluyeron somnolencia diurna, calidad de vida, cambios en el consumo de benzodiazepinas (especialmente en contextos de desescalada farmacológica) y seguridad global (eventos adversos, retiradas por efectos adversos) (Guyatt et al., 2011; Morin et al., 2021).

Dado el carácter aplicado de la revisión, el análisis priorizó una síntesis narrativa por planta (*Passiflora*, *Tilia*) y por tipo de desenlace, resaltando:

- Direccionalidad y consistencia de los efectos.
- Comparabilidad de extractos, dosis y duración.
- Contexto clínico (insomnio leve, ansiedad de procedimiento, deprescripción de benzodiazepinas, etc.).

Se planificó realizar metaanálisis únicamente cuando al menos tres estudios fueran clínicamente homogéneos en cuanto a preparación del extracto, población y medida de resultado. En esos casos, se emplearía un modelo de efectos aleatorios, utilizando diferencia de medias (DM) o diferencia de medias estandarizada (DME) con intervalos de confianza del 95 %, y se evaluaría la heterogeneidad con el estadístico I^2 , interpretado conforme a umbrales convencionales (Higgins et al., 2021; Borenstein et al., 2021).

Desde la perspectiva farmacéutica, se predefinieron análisis de subgrupos según:

- Grado de estandarización de los extractos (por ejemplo, *Passiflora* con vitexina e isovitexina cuantificadas; *Tilia* con tilianina y glicósidos de quercetina).
- Forma farmacéutica, posología y duración del tratamiento.

Estos subgrupos permiten explorar cómo la calidad del control de proceso se traduce en diferencias de eficacia y seguridad, aspecto central para la evaluación técnica del Químico Farmacéutico (Janda et al., 2020; Quinto-Ortiz et al., 2022).

El riesgo de sesgo se evaluó por tipo de diseño:

- En ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la herramienta RoB 2, analizando aleatorización, desviaciones de la intervención, datos faltantes, medición de desenlaces y reporte selectivo.

- En estudios no aleatorizados se aplicó ROBINS-I, evaluando confusión, clasificación de la intervención, desviaciones, datos incompletos, medición y reporte selectivo (Sterne et al., 2019; Sterne et al., 2016).

Los juicios se formularon por dominio y a nivel global para cada estudio y, cuando fue posible, por desenlace específico.

Cuando existieron diez o más estudios dentro de un mismo análisis, se consideró la inspección de diagramas de dispersión (funnel plots) para explorar sesgo de publicación, interpretando cualquier asimetría con cautela y reconociendo la incertidumbre residual, sobre todo en contextos con pocos estudios (Higgins et al., 2021; Borenstein et al., 2021).

2.2. Alineación PRISMA 2020

En concordancia con PRISMA 2020, el reporte se estructuró con lista de chequeo y diagrama de flujo, explicitando pregunta, criterios de elegibilidad, fuentes, fechas y ecuaciones de búsqueda por base, además de procesos de duplicación y selección por pares con resolución de discrepancias, lo que asegura transparencia y reproducibilidad conforme a estándares internacionales. La extracción con plantillas piloteadas y el análisis de riesgo de sesgo se realizaron con RoB 2 para ensayos y ROBINSI para no aleatorizados, con juicios por dominio y globales que alimentaron tablas de evidencia y perfiles GRADE por desenlace, de manera alineada con la metodología ya descrita en el manuscrito y con énfasis en aplicabilidad farmacéutica y estandarización de extractos para *Passiflora* y *Tilia*.

Al inicio se consignaron 2,436 registros identificados en bases y otras fuentes, 688 duplicados eliminados y 1,748 registros cribados por título y resumen; tras excluir 1,553, se evaluaron 195 textos completos y se excluyeron 150 por combinaciones con aporte menor al 50 por ciento o no cuantificado, estudios preclínicos, desenlaces no cuantificables, idioma no elegible, población pediátrica o ausencia de comparador, quedando 45 estudios incluidos para síntesis cualitativa y, cuando procedió, cuantitativa. La muestra final integró 27 ensayos aleatorizados, 6 cuasi experimentales y 12 observacionales con comparador; aproximadamente 80 por ciento abordó *Passiflora* y 20 por ciento *Tilia*, en este último caso principalmente formulaciones elegibles con aporte igual o superior al 50 por ciento, manteniendo la separación analítica por planta y desenlace clínico.

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

***Passiflora incarnata*: evidencia clínica**

La evidencia clínica reciente sitúa a *Passiflora incarnata* como la especie con datos más robustos en la intersección entre ansiedad y trastornos del sueño, especialmente cuando los estudios emplean escalas validadas y, en algunos casos, medidas objetivas de sueño. En población adulta con estrés e insomnio subclínico, la administración de cápsulas estandarizadas durante treinta días se asocia de manera

consistente con disminuciones significativas en la Escala de Estrés Percibido, mejorías en PSQI e ISI y aumentos del tiempo total de sueño autorreportado, con diferencias claras frente a placebo alrededor del día treinta y sin eventos adversos clínicamente relevantes (Harit et al., 2024; Lee et al., 2020). Este patrón es compatible con tamaños de efecto pequeños a moderados, pero clínicamente significativos en cuadros leves a moderados, siempre que se integren con medidas no farmacológicas de higiene del sueño.

Los datos más finos sobre arquitectura de sueño provienen del ensayo coreano doble ciego con polisomnografía, en el que *Passiflora* incrementó el tiempo total de sueño en 23.05 ± 54.26 minutos frente a una variación de -0.16 ± 53.12 minutos con placebo, con significancia estadística marginal ($p = 0.049$) (Lee et al., 2020). Aunque la eficiencia de sueño y el índice de tiempo despierto después del inicio (WASO) mostraron mejoras intragrupo, las diferencias entre grupos fueron limitadas, lo que sugiere un efecto modesto condicionado por una dosis de 60 mg y una duración de dos semanas. En conjunto con los ensayos de treinta días, la evidencia indica que la magnitud del beneficio en sueño es sensible tanto a la dosis como a la duración de la intervención, y que los incrementos de veinte a treinta minutos adquieren relevancia clínica cuando se acompañan de menos despertares nocturnos y mejoría en índices de insomnio (Lee et al., 2020; Harit et al., 2024; Ngan & Conduit, 2011).

En el campo de la ansiedad de procedimiento, la evidencia es más contundente. Ensayos en odontología y cirugía ambulatoria muestran que *Passiflora* alcanza una eficacia no inferior frente a midazolam en la reducción de ansiedad preoperatoria, con menor somnolencia percibida y sin deterioro significativo de la función psicomotora, tanto en diseños cruzados como paralelos y con cegamiento triple en algunos casos (Christoffoli et al., 2021; da Cunha et al., 2021). En muestras que oscilan entre veinte y doscientos pacientes, la equivalencia clínica frente a benzodiacepinas se acompaña de estabilidad hemodinámica y un perfil de recuperación más rápido, aspecto especialmente relevante en contextos donde el retorno temprano a tareas finas y a la conducción es un objetivo explícito. Estos hallazgos se alinean con ensayos más antiguos frente a oxazepam en trastorno de ansiedad generalizada, en los que *Passiflora* ya había mostrado eficacia comparable con mejor tolerabilidad (Akhondzadeh et al., 2001; Movafegh et al., 2008; Christoffoli et al., 2021).

La validez externa del efecto ansiolítico se refuerza con estudios del mundo real en programas de reducción de benzodiacepinas. En estos contextos, la adición de extractos estandarizados de *Passiflora* se asocia con mayor probabilidad de alcanzar reducciones del cincuenta por ciento de la dosis y de lograr el cese completo a uno y tres meses, sin diferencias demográficas relevantes entre grupos y con señales de relación dosis respuesta temprana (Zanardi et al., 2023; Carminati et al., 2024). Aunque el diseño observacional introduce confusión residual, la convergencia entre estos datos y los ensayos controlados apunta a un rol adyuvante plausible en rutas de desprescripción, particularmente cuando se busca preservar desempeño cognitivo y reducir la exposición acumulada a hipnosedantes.

El uso de combinaciones botánicas aporta información pragmática, pero introduce limitaciones interpretativas. Preparados fijos de Valeriana con lúpulo o con Passiflora han mostrado reducciones de ansiedad prequirúrgica y del discomfort en exodoncia, aunque la ausencia de cuantificación precisa del aporte relativo y de bioequivalencia de marcadores impide atribuir el efecto de manera específica a Passiflora (Velásquez et al., 2024; de Oliveira et al., 2022; Araújo et al., 2021). En este escenario, los extractos monocomponentes estandarizados conservan mayor valor inferencial para la construcción de recomendaciones y metaanálisis futuros.

Tilia platyphyllos: evidencia clínica

En contraste con Passiflora, Tilia platyphyllos presenta un cuerpo de evidencia clínica reciente limitado y fragmentario. La mayor parte de su respaldo proviene del uso tradicional y del reconocimiento regulatorio como medicamento de plantas para el alivio del estrés mental leve, con posología clásica en infusión de 1.5 g por toma, de dos a cuatro veces al día, respaldada por monografías europeas y farmacopeas (EMA HMPC, 2012; ESCOP, 2022; Melnyk et al., 2021). Sin embargo, en el periodo 2019 a 2025 no se identifican ensayos controlados de monoterapia con Tilia que cumplan criterios contemporáneos de calidad metodológica, lo que sitúa la certeza de la evidencia en un nivel muy bajo para desenlaces de ansiedad y sueño.

Los datos clínicos en humanos recientes proceden principalmente de fórmulas combinadas donde Tilia se administra junto con otras especies como valeriana, lúpulo o melatonina. En estos contextos, las reducciones de ansiedad y las mejoras del sueño observadas son compatibles con la farmacología conocida de los componentes, pero el sesgo de coexposición y la ausencia de diseños factoriales impiden estimar tamaños de efecto independientes para Tilia (De Simone et al., 2023a; Melnyk et al., 2021). En consecuencia, su posicionamiento clínico razonable en la actualidad es el de coadyuvante dentro de programas multimodales de higiene del sueño y manejo de estrés leve, enfatizando la diferencia entre uso tradicional y evidencia formal de eficacia.

Mecanismos farmacodinámicos, seguridad y análisis riesgo beneficio

La interpretación integrada de la evidencia clínica exige considerar la plausibilidad biológica y el perfil de seguridad. En Passiflora, la fracción benzoflavonoide, con compuestos como crisina, vitexina, isovitexina y apigenina, muestra afinidad parcial por los receptores GABA A en dominios benzodiazepínicos y efectos moduladores sobre receptores GABA B, además de inhibición de la recaptación de GABA en modelos experimentales (Rodríguez Landa et al., 2022; Zanardi et al., 2023; Mirowska Guzel et al., 2024). Este patrón farmacodinámico sustenta el constructo de ansiólisis sin sedación profunda y es coherente con la ausencia de deterioro psicomotor relevante en ensayos comparativos frente a midazolam u oxazepam, así como con la preservación de la capacidad de reacción y coordinación en escenarios donde la recuperación rápida es crítica (Christoffoli et al., 2021; da Cunha et al., 2021; Movafegh et al., 2008).

En términos neurobiológicos más amplios, revisiones recientes proponen que la combinación de modulación GABAérgica con efectos antioxidantes y antiinflamatorios de los flavonoides podría atenuar la hiperactivación del eje hipotálamo hipofisario suprarrenal y reducir la carga de estrés oxidativo en estructuras clave para la regulación del sueño, lo que contribuiría a mejorar la percepción subjetiva del descanso y el funcionamiento diurno (Campos et al., 2025; Kurkiewicz et al., 2025; Rodríguez Landa et al., 2022). En Tilia, la tilianina y los derivados de quercetina comparten algunos de estos perfiles, aunque la falta de estudios clínicos bien diseñados impide por ahora establecer relaciones claras entre exposición sistémica y respuesta terapéutica (Quinto Ortiz et al., 2022; Melnyk et al., 2021).

Desde la perspectiva de seguridad, las revisiones metodológicas de sedación oral en odontología y las monografías reguladoras coinciden en señalar una baja incidencia de eventos adversos graves con Passiflora en posologías estándar, con advertencias centradas en somnolencia y mareo, especialmente en combinación con otros depresores del sistema nervioso central (Araújo et al., 2021; Glass et al., 2005; European Medicines Agency, 2014). En el caso de Tilia, los productos a base de flores de tilo mantienen un estatus de uso tradicional bien tolerado, con escasos efectos adversos documentados, aunque la polifarmacia obliga a una vigilancia cuidadosa por posibles interacciones, en particular a través de vías de glucuronidación y otros mecanismos metabólicos compartidos con flavonoides (Manach et al., 2005; ESCOP, 2022; European Medicines Agency, 2012).

Cuando se analiza la certeza global de la evidencia a la luz de dominios como riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión, el conjunto de estudios sobre Passiflora alcanza calidad moderada para ansiedad de procedimiento y baja a moderada para insomnio primario, limitada por tamaños muestrales pequeños, duraciones cortas y posible patrocinio industrial en algunos ensayos (Harit et al., 2024; Lee et al., 2020; da Cunha et al., 2021). En Tilia, la certeza se mantiene muy baja para desenlaces directos, con un tránsito regulatorio sustentado casi por completo en el uso tradicional y en la ausencia de señales de toxicidad más que en ensayos clínicos de alta calidad (EMA HMPC, 2012; ESCOP, 2022; Melnyk et al., 2021).

La combinación de reducciones moderadas de ansiedad, mejoras discretas pero consistentes en parámetros de sueño y un perfil psicomotor conservado sitúa a Passiflora como una opción razonable en escenarios donde los hipnosedantes clásicos presentan limitaciones por riesgo de caídas, deterioro cognitivo y potencial de dependencia, especialmente en adultos mayores y en oficios que requieren atención sostenida y precisión (Glass et al., 2005; Qaseem et al., 2016; Riemann et al., 2017). La ausencia de señales de dependencia y el potencial de facilitar la retirada de benzodiacepinas justifican nichos terapéuticos específicos, siempre que su empleo se integre en programas estructurados de desprescripción y se acompañe de intervenciones no farmacológicas, tal como recomiendan las guías para insomnio y uso racional de benzodiacepinas (Pottie et al., 2018; Tannenbaum et al., 2014; Morin et al., 2021).

Revisión sistemática

El conjunto de hallazgos descritos debe interpretarse a la luz de las limitaciones metodológicas identificadas por la revisión sistemática. La heterogeneidad de extractos, la variabilidad en marcadores químicos, las diferencias en dosis, duración y contexto clínico, así como la coexistencia de estudios monoterapia y de combinaciones, introducen un grado importante de variabilidad que condiciona la posibilidad de realizar metaanálisis con baja heterogeneidad (Lee et al., 2020; Leach & Page, 2015; Melnyk et al., 2021). Los informes quimiométricos de flores de Tilia y la caracterización de fracciones benzoflavonoides en Passiflora se perfilan como requisitos técnicos indispensables para estandarizar dosis equivalentes y permitir metarregresiones que vinculen contenido de marcadores con tamaño de efecto, una deuda metodológica reiterada en la literatura reciente (Melnik et al., 2021; Ziaja et al., 2020; Campos et al., 2025).

Asimismo, la revisión enfatiza la necesidad de ensayos pragmáticos registrados que utilicen escalas validadas para ansiedad y sueño, incorporen medidas objetivas de sueño en submuestras, declaren con transparencia el patrocinio y se basen en extractos estandarizados con especificación de marcadores como crisina, vitexina, isovitexina, tilianina y glicósidos de quercetina (Page et al., 2021; Higgins et al., 2021; Harit et al., 2024). Solo bajo estas condiciones será posible afinar la estimación de la magnitud real del efecto, reducir la imprecisión y clarificar la contribución relativa de cada especie en combinaciones botánicas complejas.

Al ilustrar las características comparables de los ensayos más influyentes, se resume la evidencia clave con detalle operativo que puede orientar decisiones y el diseño de nuevos estudios, resaltando la estandarización, la duración y los desenlaces, en una síntesis que diferencie monoterapia y combinaciones y que facilite la lectura crítica del conjunto de hallazgos recientes (ver Tabla 1)

Tabla 1. Características síntesis de estudios clínicos relevantes en 2011–2024

Estudio	Población	Intervención	Comparador	Duración	Principales desenlaces
Lee et al., 2020	Insomnio primario	Passiflora 60 mg	Placebo	14 días	TTS ↑ 23.05 min; mejoras intragrupo en eficiencia y WASO

Ngan & Conduit, 2011	Insomnio leve	Infusión de Passiflora	Placebo	7 días	Mejora subjetiva de calidad de sueño
Harit et al., 2024	Estrés y sueño	Passiflora estandarizada	Placebo	30 días	PSQI, ISI y PSS mejoran; buena tolerabilidad
Movafegh et al., 2008	Preoperatorio	Passiflora oral	Placebo	Dosis única	Ansiedad preinducción, disminución significativa
Christoffoli et al., 2021	Exodoncia	Passiflora	Midazolam	Procedimiento	Ansiedad de estado controlada, menor somnolencia
da Cunha et al., 2021	Exodoncia	Fitomedicamentos	Midazolam	Procedimiento	Ansiolisis efectiva con seguridad favorable.

Nota: Elaboración propia

Al examinar de forma sistemática el riesgo de sesgo, los dominios de aleatorización, ocultamiento y calidad del cegamiento muestran avances en los ensayos recientes, mientras que la imprecisión continúa dominando los juicios globales por tamaños muestrales modestos y pérdidas escasas pero no siempre bien documentadas; la medición ciega de desenlaces objetivos como polisomnografía o actigrafía permanece subutilizada y constituye una prioridad metodológica en futuros ensayos (Higgins et al., 2021; Sterne et al., 2019; Lee et al., 2020).

Al plantear metas metodológicas para reducir heterogeneidad, la adopción de extractos con especificación de vitexina e isovitexina en Passiflora y de tilianina en Tilia, la uniformidad en la dosis diaria y la duración mínima de 8 a 12 semanas en insomnio crónico, así como la inclusión de subgrupos por severidad basal y comorbilidad, se proponen como ejes de mejora que permitirán estimaciones más precisas y comparables, incluyendo metarregresiones que relacionen contenido de marcadores con tamaños de efecto clínico (European Medicines Agency, 2014; Melnyk et al., 2021; Leach & Page, 2015).

Al articular la práctica con guías, la primera línea en insomnio crónico sigue siendo la terapia cognitivoconductual, a la que puede sumarse Passiflora como coadyuvante en estrés leve o como opción de transición en planes de reducción de hipnosedantes,

mientras que el empleo de Tilia se recomienda dentro de programas de higiene del sueño y manejo de estrés leve, todo ello con evaluación periódica de resultados y suspensión si no se observan beneficios clínicamente relevantes en 4 a 8 semanas (Qaseem et al., 2016; Riemann et al., 2017; European Medicines Agency, 2012).

Al sistematizar el conjunto de sesgos y fortalezas, los estudios recientes con Passiflora exhiben validez interna razonable para ansiedad de procedimiento y señales consistentes en sueño con duraciones cortas, en tanto que la certeza para Tilia permanece muy baja por carencia de ensayos monoterapia de calidad; sin embargo, el valor regulatorio de su uso tradicional, la seguridad histórica y la plausibilidad biológica justifican la exploración clínica con diseños robustos, control de calidad y medición de desenlaces centrados en el paciente (European Medicines Agency, 2014; De Simone et al., 2023a; Dhawan et al., 2004).

Tabla 2. Síntesis de riesgo de sesgo y calidad por dominios en ensayos clave

Estudio	Aleatorización	Cegamiento	Datos incompletos	Medición desenlaces	Imprecisión
Lee et al., 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Harit et al., 2024	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Alto
Ngan & Conduit, 2011	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado	Alto
Movafegh et al., 2008	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado

Christoffoli et al., 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
da Cunha et al., 2021	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado

Nota: Elaboración propia

La interpretación clínica de los incrementos discretos en el tiempo total de sueño exige vincular sistemáticamente las medidas objetivas o semiobjetivas con los cambios percibidos por la persona. En este contexto, el uso combinado de PSQI e ISI resulta especialmente pertinente porque cada instrumento capta dominios parcialmente complementarios como latencia de inicio, continuidad, despertares nocturnos y repercusión diurna sobre el funcionamiento y la somnolencia (Bastien et al., 2001; van Straten et al., 2018).

Cuando las reducciones concurrentes en ambos cuestionarios superan los umbrales descritos como compatibles con cambio clínicamente relevante, incrementos de veinte a treinta minutos en el tiempo total de sueño dejan de ser una mera fluctuación estadística y se convierten en una ganancia funcional plausible, sobre todo si se acompañan de menor somnolencia diurna, reducción de despertares y mejor percepción global del descanso. Bajo esta lectura, los extractos estandarizados de *Passiflora* se integran de manera natural como coadyuvantes no fuertemente sedantes dentro de programas escalonados de manejo del insomnio, donde su papel es añadir beneficio incremental sobre intervenciones conductuales estandarizadas sin introducir una carga adicional de riesgo farmacológico (Bastien et al., 2001; van Straten et al., 2018).

La diferenciación de fenotipos de insomnio aporta un matiz clínico adicional que permite entender perfiles de respuesta heterogénea. En términos sindrómicos, los datos disponibles sugieren que el efecto de *Passiflora* podría ser más pronunciado en el insomnio de conciliación que en los cuadros dominados por despertares frecuentes y mantenimiento deficiente del sueño, lo cual es coherente con un impacto preferente sobre la hiperactivación cognitiva y somática previa al inicio del descanso nocturno (van Straten et al., 2018; Sateia et al., 2017).

Este patrón favorece la integración de los extractos estandarizados en combinación con terapia cognitivo conductual para el insomnio, en la medida en que la intervención

psicológica aborda la activación condicionada, las creencias disfuncionales y los sesgos atencionales hacia las señales de insomnio, mientras que el coadyuvante vegetal puede reducir la intensidad del malestar subjetivo durante las primeras fases del tratamiento. En fenotipos con fragmentación pronunciada y despertares múltiples, parece razonable plantear duraciones más prolongadas de tratamiento, una mayor insistencia en componentes como el control de estímulos y la restricción de sueño, y la utilización de criterios explícitos de revisión y suspensión por futilidad cuando no se observan mejoras sostenibles en eficiencia de sueño dentro de ventanas temporales definidas (Sateia et al., 2017; van Straten et al., 2018).

La discusión del lugar terapéutico de *Passiflora* no puede dissociarse del problema de seguridad poblacional en adultos mayores. La evidencia acumulada sobre benzodiacepinas e hipnóticos de acción similar demuestra incrementos significativos en caídas, deterioro cognitivo, riesgo de delirio y otros eventos adversos, hasta el punto de que los criterios de Beers de 2023 desaconsejan su utilización crónica en esta población salvo circunstancias muy justificadas (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023; Lader, 2011). Meta análisis específicos han documentado aumentos relativos de riesgo de caídas asociados a varias clases de hipnosedantes, lo que reconfigura el balance beneficio riesgo de fármacos que, pese a su eficacia a corto plazo,

erosionan el valor neto cuando la exposición se extiende más allá de las cuatro semanas recomendadas por las guías clínicas contemporáneas (Woolcott et al., 2009; Sateia et al., 2017).

En este contexto, un extracto estandarizado con ansiolisis sin amnesia, sin depresión respiratoria y con impacto psicomotor mínimo, como *Passiflora* en posologías estudiadas, se ubica en una ventana terapéutica particularmente atractiva para procedimientos ambulatorios, contextos odontológicos y situaciones de estrés leve en personas mayores, siempre que se apliquen protocolos de selección rigurosos, se valore el riesgo basal de caídas y se mantenga una vigilancia sistemática de somnolencia diurna y rendimiento funcional (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023; Lader, 2011; Woolcott et al., 2009).

La convergencia entre ensayos controlados y estudios del mundo real refuerza la plausibilidad del uso de *Passiflora* como apoyo en procesos de deprescripción de benzodiacepinas. Los datos observacionales disponibles sugieren que su incorporación en programas de reducción gradual se asocia con una mayor probabilidad de lograr descensos del cincuenta por ciento de la dosis y de alcanzar el cese completo a corto plazo, con buena tolerabilidad y sin incremento aparente de eventos adversos graves. Desde una perspectiva de práctica clínica, ello sitúa al extracto estandarizado no como un sustituto pleno del fármaco retirado, sino como un modulador del malestar ansioso y del insomnio de rebote durante la fase de descenso, en coherencia con las recomendaciones que priorizan intervenciones no farmacológicas y exigen reevaluar en cada consulta el balance entre riesgos de caídas, deterioro cognitivo y necesidad real de continuar con hipnosedantes (Sateia et

al., 2017; American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023). Esta estrategia solo adquiere pleno sentido cuando se integra en rutas estructuradas de desprescripción, con información clara al paciente, planificación gradual de la reducción, monitorización de síntomas de retirada y disponibilidad de alternativas psicológicas y conductuales.

El análisis farmacocinético y de calidad de producto introduce un nivel de sofisticación necesario para la interpretación crítica de la evidencia. Flavonas como la crisina están sometidas a biotransformación extensa por glucuronidación y sulfatación, de modo que la exposición sistémica efectiva depende de la proporción entre agliconas y glucósidos, de la actividad de las uridina difosfato glucuronosiltransferasas involucradas y de las

características de la matriz farmacéutica que modulan solubilidad y permeabilidad intestinal (Walle, 2004; Upton et al., 2013).

En consecuencia, extractos de *Passiflora* con perfiles bien definidos de vitexina e isovitexina y formulaciones diseñadas para optimizar la absorción tienen mayor probabilidad de generar respuestas clínicas consistentes entre individuos y entre lotes. La variabilidad interindividual en metabolismo de primer paso y en actividad enzimática sugiere, además, la pertinencia futura de diseños que incorporen farmacocinética poblacional, con el objetivo de

relacionar concentraciones plasmáticas o marcadores de exposición con la magnitud del efecto sobre PSQI, ISI y ansiedad de estado (Walle, 2004).

Desde la óptica del control de calidad, la definición de marcadores químicos mínimos y de rangos aceptables por lote deja de ser un requisito meramente regulatorio y se convierte en condición para la comparabilidad externa entre estudios y productos comerciales. La cuantificación rutinaria de vitexina e isovitexina en *Passiflora* y de tilianina en *Tilia*, junto con la verificación de identidad botánica, permite asegurar potencia y autenticidad del material vegetal, mientras que el empleo de métodos cromatográficos robustos y reproducibles como HPTLC y HPLC facilita auditorías independientes y garantiza trazabilidad desde la planta hasta el paciente (Upton et al., 2013; European Medicines Agency, 2014). Esta información es imprescindible para interpretar de manera rigurosa posibles metarregresiones que vinculen contenido de marcadores con magnitudes de efecto clínico, y constituye una herramienta práctica para el Químico Farmacéutico al seleccionar productos que dispongan de especificaciones analíticas transparentes y reproducibles.

Cuando estos requerimientos se traducen en decisiones operativas, resulta evidente que la práctica farmacéutica basada en evidencia necesita integrar, en un mismo marco, datos de eficacia clínica, perfiles de seguridad poblacional y parámetros de estandarización. La selección de un extracto concreto de *Passiflora* para su uso como coadyuvante en insomnio o como apoyo en sedación consciente debe considerar no solo los resultados de los ensayos publicados, sino también la claridad de la ficha técnica respecto de marcadores, relación droga extracto, procesos de fabricación y documentación de farmacovigilancia. Esta integración permite formular recomendaciones informadas y reproducibles a lo largo del tiempo, tanto en consultas

generales como en entornos dentales y prequirúrgicos de corta estancia, y facilita la construcción de algoritmos terapéuticos que articulen intervenciones no farmacológicas, opciones fitoterapéuticas estandarizadas y, cuando sea estrictamente necesario, fármacos hipnosedantes de mayor riesgo, siempre dentro de ventanas temporales acotadas y bajo supervisión clínica especializada.

Tabla 3. Parámetros de estandarización y consecuencias clínicas

Parámetro crítico	Rango recomendado	Consecuencia clínica esperada
Vitexina total en Passiflora	Declaración cuantitativa por dosis	Mejora de consistencia interlote
Isovitexina en Passiflora	Declaración cuantitativa por dosis	Relación marcador efecto sobre latencia
Tilianina en Tilia	Identificación y cuantificación	Atribución de eficacia en monoterapia
Disolvente y relación droga extracto	Declaración explícita	Comparabilidad entre estudios
Perfil de impurezas y metales	Cumplimiento farmacopeico	Seguridad y aceptabilidad

Nota: *Elaboración propia*

Aplicabilidad clínica de Passiflora y Tilia en programas integrales de manejo del sueño y la ansiedad

La ubicación terapéutica de *Passiflora incarnata* solo puede entenderse en relación con las intervenciones no farmacológicas que las guías internacionales reconocen como primera línea para el insomnio, en particular la terapia cognitivo conductual para insomnio y los programas estructurados de higiene del sueño y control de estímulos (van Straten et al., 2018; Sateia et al., 2017). En este marco, un coadyuvante fitoterapéutico con bajo costo adverso puede desempeñar un papel relevante en las primeras semanas de tratamiento, al proporcionar alivio sintomático moderado que favorezca la adherencia a las intervenciones conductuales sin interferir con el proceso

de reaprendizaje de los hábitos de sueño. La planificación de reevaluaciones periódicas cada cuatro a ocho semanas permite, además, condicionar la continuidad del extracto al logro de beneficios clínicamente significativos, definidos por cambios relevantes en índices de insomnio, funcionamiento diurno y satisfacción del paciente, y facilitar su retirada cuando el aporte incremental es marginal o emergen eventos adversos (van Straten et al., 2018; Sateia et al., 2017). En ese contexto, *Passiflora* se concibe como un componente flexible de esquemas escalonados, mientras que *Tilia platyphyllos*, pese a su plausibilidad biológica, se mantiene en un rol secundario como adyuvante en estrés leve, en espera de estudios monoterapia de calidad que permitan confirmar su eficacia específica (Upton et al., 2013; European Medicines Agency, 2012).

Seguridad, interacciones y rol de la educación sanitaria

El análisis de interacciones y precauciones resulta central en poblaciones expuestas a polifarmacia. Aunque los ensayos han mostrado que *Passiflora* no se asocia de manera consistente con deterioro psicomotor relevante en condiciones controladas, la posible suma de efectos depresores sobre el sistema nervioso central cuando se combina con alcohol, opioides, gabapentinoides u otros hipnosedantes obliga a un enfoque prudente (Sateia et al., 2017; Upton et al., 2013). La evaluación sistemática de coexposición farmacológica y la documentación explícita de enfermedades concomitantes deben preceder al inicio del tratamiento, acompañadas de educación clara sobre riesgos potenciales en conducción, manejo de maquinaria y actividades que requieran alta atención sostenida. La recomendación de ajustar el horario de administración hacia la noche, así como de evitar la ingesta conjunta con alcohol y depresores centrales, forma parte de una estrategia de minimización de riesgos que el Químico Farmacéutico puede liderar en la consulta.

En adultos mayores, la discusión se vuelve aún más crítica. Los criterios de Beers 2023 y la literatura sobre seguridad en geriatría advierten sobre el aumento de caídas, deterioro cognitivo y delirio asociado al uso crónico de benzodiacepinas y fármacos relacionados, lo que redefine la tolerancia al riesgo en esta población (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023; Lader, 2011; Woolcott et al., 2009). En ese escenario, *Passiflora* en posologías estandarizadas se posiciona como una alternativa potencialmente útil en procedimientos ambulatorios y situaciones de estrés leve, siempre que se respeten criterios de elegibilidad estrictos, se valoren de manera sistemática los factores de riesgo de caídas y se mantenga una farmacovigilancia activa. El contexto de policonsumo y automedicación refuerza, además, la importancia de la educación sanitaria y de la consulta farmacéutica estructurada, dado que la percepción social de seguridad de los productos herbarios puede conducir a combinaciones inapropiadas con sedantes en fase de deprescripción o con otros fitoterápicos, sin supervisión profesional (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023; van Straten et al., 2018). La selección de extractos con trazabilidad documentada, identidad botánica confirmada y especificaciones analíticas completas permite anticipar riesgos, alinear expectativas y disminuir la variabilidad de resultados en la práctica real.

Agenda de investigación aplicada y traslacional

La agenda de investigación necesaria para consolidar el lugar de *Passiflora* y *Tilia* en la farmacoterapia de ansiedad y trastornos del sueño debe integrar enfoques pragmáticos y traslacionales. En el plano clínico, los ensayos multicéntricos pragmáticos, idealmente con aleatorización por conglomerados en atención primaria, pueden aportar información sobre efectividad y sostenibilidad a largo plazo, incluyendo tasas de recaída tras la retirada de benzodiacepinas, impacto sobre calidad de vida y desempeño funcional, y mediciones objetivas de sueño y actividad mediante actigrafía (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023; van Straten et al., 2018). La inclusión explícita de subgrupos de alto interés, como personas mayores de 65 años, sujetos con comorbilidad psiquiátrica leve a moderada y pacientes con polifarmacia, permitiría ajustar mejor el perfil riesgo beneficio en escenarios de uso real.

En la esfera de los trastornos de ansiedad crónicos, la extrapolación desde la evidencia en ansiedad de procedimiento exige un itinerario de confirmación riguroso. La equivalencia clínica frente a midazolam en sedación consciente no garantiza por sí misma eficacia sostenida en trastornos caracterizados por preocupación excesiva y tensión motora crónica, de modo que se requieren ensayos con criterios diagnósticos actualizados, duración de al menos ocho a doce semanas y seguimientos extendidos a seis meses para documentar la persistencia del efecto y la prevención de recaídas (Lader, 2011; Sateia et al., 2017). En el caso de *Tilia*, el diseño de estudios monoterapia dependerá de la estandarización estricta de tilianina y otros marcadores clave, junto con un control botánico riguroso que garantice la comparabilidad entre especies y orígenes, condición indispensable para discernir su contribución real a los desenlaces de sueño y estrés leve (Upton et al., 2013; European Medicines Agency, 2012).

La investigación traslacional aporta un nivel adicional de complejidad y oportunidad. La biotransformación extensiva de flavonas como la crisina mediante glucuronidación y sulfoconjugación plantea que la respuesta clínica podría estar modulada por variaciones interindividuales en la actividad de enzimas de fase II y en la relación entre agliconas y glucósidos presentes en los extractos (Walle, 2004; Upton et al., 2013). Ensayos que incorporen monitorización farmacocinética, caracterización de metabolitos circulantes y análisis de exposición efecto podrían identificar subgrupos con mayor probabilidad de beneficio y sentar las bases de una farmacoterapia de precisión con extractos estandarizados. Paralelamente, las exigencias metodológicas de futuros ensayos deberían contemplar estrategias robustas de cegamiento frente a preparaciones con sabor y aroma característicos, como el uso de placebos aromatizados y cápsulas opacas, junto con procedimientos rigurosos de aleatorización, ocultamiento de la asignación, registro prospectivo de protocolos y análisis por intención de tratar, con el fin de reducir el riesgo de sesgo de desempeño y detección y facilitar síntesis cuantitativas con heterogeneidad manejable (Bastien et al., 2001; Sateia et al., 2017).

La integración de estos elementos converge en un posicionamiento matizado. La evidencia de calidad moderada en ansiedad de procedimiento, junto con señales consistentes de mejoría del sueño en estrés leve a moderado y un perfil de seguridad favorable, ubica a *Passiflora incarnata* como un recurso útil dentro de programas integrales que combinan terapia conductual, educación en higiene del sueño y estrategias de deprescripción racional de benzodiacepinas (van Straten et al., 2018; Sateia et al., 2017). Su papel es el de coadyuvante de bajo riesgo, con capacidad de amortiguar el malestar durante la transición terapéutica y de mejorar la experiencia inicial del tratamiento sin desplazar las intervenciones de primera línea. *Tilia platyphyllos*, por su parte, conserva un rol adyuvante sustentado en uso tradicional y buena tolerabilidad, pero permanece pendiente de confirmación en monoterapia a través de ensayos estandarizados que permitan atribuirle tamaños de efecto específicos (Upton et al., 2013; European Medicines Agency, 2012).

Tabla 4. Recomendaciones operativas para práctica farmacéutica

Escenario clínico	Acción farmacéutica propuesta	Métrica de seguimiento
Insomnio leve con estrés	Uso de <i>Passiflora</i> estandarizada como coadyuvante	Evaluación de PSQI e ISI a las 8 semanas
Sedación consciente ambulatoria	Administración de <i>Passiflora</i> como ansiolítico de apoyo	Medición de ansiedad de estado y efectos psicomotores
Adulto mayor con riesgo de caídas	Evitar hipnosedantes crónicos; considerar coadyuvantes	Registro de eventos de caída y somnolencia diurna
Deprescripción de benzodiacepinas	Integración de <i>Passiflora</i> durante el proceso de retirada	Porcentaje de reducción y tasa de recaídas
Estrés leve tratado con <i>Tilia</i>	Usos adyuvantes con extractos estandarizados de <i>Tilia</i>	Indicadores de satisfacción y tolerabilidad

4. CONCLUSIONES

De los 45 estudios incluidos en la revisión (27 ECA, 6 cuasiexperimentales y 12 observacionales), 36 abordaron *Passiflora incarnata* y 9 evaluaron *Tilia platyphyllos*. Esta composición del cuerpo de evidencia, con predominio claro de *Passiflora*, estructura la lectura de conjunto: hay suficiente masa crítica para enlazar resultados consistentes en sueño y en ansiedad de procedimiento con diseños de mayor nivel de evidencia, mientras que *Tilia* aporta principalmente señales complementarias.

Dentro del bloque de Passiflora (36 estudios), los ensayos aleatorizados se agrupan en dos frentes: sueño y ansiólisis de procedimiento. En sueño, al menos dos ECA (uno con polisomnografía) y estudios de 30 días con medidas PSQI/ISI muestran incrementos del tiempo total de sueño $\approx 20\text{--}30$ min y mejoría subjetiva con buena tolerabilidad; en sedación consciente, dos ECA frente a midazolam evidencian no inferioridad con menor somnolencia y sin deterioro psicomotor relevante. A esto se suman dos estudios del mundo real en deprescripción de benzodiacepinas que señalan mayor probabilidad de reducción y cese a corto plazo. La convergencia de estos subconjuntos explica que Passiflora se recomiende como coadyuvante de primera elección en insomnio leve asociado a estrés y como alternativa útil en sedación consciente cuando se busca preservar rendimiento psicomotor.

Para Tilia (9 estudios), la relación entre lo seleccionado y las conclusiones es distinta: no se hallaron ECA en monoterapia en 2019–2025 y la señal clínica procede sobre todo de formulaciones combinadas o evidencia no aleatorizada, por lo que la certeza global es muy baja y su rol queda adyuvante en estrés leve. En este marco, la recomendación depende de exigir estandarización quimiométrica (p. ej., tilianina) y control de proceso para convertir señales tradicionales en recomendaciones modernas comparables entre lotes y estudios, quedando como prioridad investigativa ensayos pragmáticos en atención primaria con medidas objetivas de sueño (8–12 semanas y seguimiento a 6 meses)

5. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de grado representa el cierre de una etapa académica que ha estado marcada por aprendizajes, desafíos y crecimiento personal. Queremos expresar nuestros más sinceros agradecimientos a todas las personas que hicieron posible este logro.

En primer lugar, agradecemos a Dios por darnos la fortaleza, la salud y la perseverancia necesarias para culminar este proyecto. A nuestra familia, por su amor incondicional, su apoyo constante y por creer en nosotros incluso en los momentos más difíciles. Su compañía ha sido nuestra mayor motivación.

A nuestro Directo de trabajo de grado, Diego Gerardo Cuadros Gutiérrez por su guía, paciencia y valiosas orientaciones que enriquecieron este trabajo. Su compromiso y dedicación fueron fundamentales para alcanzar los objetivos propuestos.

A los profesores y profesoras, quienes a lo largo de la carrera compartieron sus conocimientos con pasión y generosidad. Gracias por sembrar en nosotros el interés por aprender y por formar parte de mi proceso académico.

Con gratitud en el corazón y la mirada puesta en el futuro, cerramos esta etapa con la certeza de que cada esfuerzo valió la pena.

6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akhondzadeh, S., Naghavi, H. R., Vazirian, M., Shayeganpour, A., Rashidi, H., & Khani, M. (2001). Passionflower in the treatment of generalized anxiety: A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26(5), 363–367.

American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(7), 2052–2091.

Araújo, J. de O., Bergamaschi, C. de C., Lopes, L. C., Guimarães, C. C., de Andrade, N. K., Ramacciato, J. C., & Motta, R. H. L. (2021). Effectiveness and safety of oral sedation in adult patients undergoing dental procedures: A systematic review. *BMJ Open*, 11(1), e043363.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020043363>

Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297–307.

Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2021). *Introduction to MetaAnalysis* (2nd ed.). Wiley.

Bramer, W. M., de Jonge, G. B., Rethlefsen, M. L., Mast, F., & Kleijnen, J. (2017). A systematic approach to searching: An efficient and complete method to develop literature searches. *Journal of the Medical Library Association*, 105(2), 121–131. <https://doi.org/10.5195/jmla.2017.111>

Buyse, D. J., Reynolds, C. F. III, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213.

Campos, V. M. S., et al. (2025). Neurobiological mechanisms of *Passiflora* beyond GABA modulation: Systematic review. *NeuroSci*, 5(3), 321–346.
<https://doi.org/10.3390/neurosci5030021>

Carminati, M., Zanardi, R., Marazziti, D., Fagiolini, A., & Clerici, M. (2024). *Passiflora incarnata* L., herba, in benzodiazepine tapering: Long-term safety and efficacy in a real-world setting. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1471083.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1471083>

Chinou, I., et al. (2012). Community herbal monograph on *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia x vulgaris* Hayne, flos. European Medicines Agency, HMPC/337066/2011.

Christoffoli, M. T., Bachesk, A. B., Farah, G. J., & Ferreira, G. Z. (2021). Assessment of *Passiflora incarnata* L. for conscious sedation during mandibular third molar extraction: Randomized, split-mouth, double-blind, crossover study. *Quintessence International*, 52(10), 868–878. <https://doi.org/10.3290/j.qi.b1492199>

da Cunha, R. S., Amorim, K. S., Gercina, A. C., de Oliveira, A. C. A., Menezes, L. D. S., Groppo, F. C., & Souza, L. M. A. (2021). Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar extraction: Randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 25(3), 1579–1586. <https://doi.org/10.1007/s00784-02003468-1>

De Oliveira, R. L., et al. (2022). Anxiety assessment with minimal conscious sedation using Valerian-Hop fixed extract and midazolam in third molar extraction. *Research, Society and Development*, 11.

De Simone, A., et al. (2023a). Enhancing Sleep Quality: Nutraceutical formulation containing linden, hawthorn and melatonin in adults with sleep complaints. *Drugs and Drug Candidates*, 2(2), 151–162. <https://doi.org/10.3390/ddc2020011>

Dhawan, K., Dhawan, S., & Sharma, A. (2004). Passiflora: A review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(1), 1–23.

ESCAP. (2022). *Tiliae flos (Lime flower)*. Monograph.
European Medicines Agency. (2012). *Assessment report on Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia x vulgaris* Heyne (flos). HMPC.

European Medicines Agency. (2012). *Assessment report on Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia x vulgaris* Heyne (flos). EMA/HMPC/519262/2010.

European Medicines Agency. (2014). *Community herbal monograph on Passiflora incarnata* L., herba. EMA/HMPC/218148/2012.

Fonseca, L. R., et al. (2020). Herbal medicinal products from *Passiflora* for anxiety: An appraisal.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 6598434.
<https://doi.org/10.1155/2020/6598434>

Glass, J., Wang, S. B., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2005). Sedative hypnotics in older people with insomnia: Meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 331(7526), 1169.

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Schünemann, H. J., & GRADE Working Group. (2011). GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336, 924–926.
<https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

Harit, M. K., Mahadik, S., Mahadik, S., Tamoli, S., Kulkarni, A., & Agarwal, A. (2024). Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study of *Passiflora incarnata* in participants with stress and sleep problems. *Cureus*, 16(1), e—. (PMCID: PMC11026993).

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2021). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 6.3). Cochrane.

Janda, K., Wojtkowska, K., Jakubczyk, K., Antoniewicz, J., & Skonieczna-Żydecka, K. (2020). *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders: A systematic review. *Nutrients*, 12(12), 3894.
<https://doi.org/10.3390/nu12123894>

Kurkiewicz, M., et al. (2025). Chrysin: Comprehensive review of pharmacological properties and safety. *Pharmaceuticals*, 18.

Lader, M. (2011). Benzodiazepines revisited: Will we ever learn? *Addiction*, 106(12), 2086– 2109.

Leach, M. J., & Page, A. T. (2015). Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 24, 1–12.

Lee, J., Jung, H.-Y., Lee, S. I., Choi, J. H., & Kim, S.-G. (2020). Effects of *Passiflora incarnata* on polysomnographic sleep parameters in insomnia disorder: Double-blind randomized placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(1), 29–35.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000291>

López-Muñoz, F., & Álamo, C. (2011). The benzodiazepine story: History, clinical use, and abuse. *Psychopharmacology Bulletin*, 41(1), 67–78.

Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1 Suppl), 230S– 242S.

Melnyk, N., et al. (2021). Authentication of *Tiliae flos* by HPTLC and chemometrics. *Food Chemistry*, 351, 129323. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129323>

Mirowska-Guzel, D., et al. (2024). Effect of *Passiflora incarnata* extract on exploratory behavior and GABAergic signalling in rodents. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 18(2), 59– 67.

Morin, C. M., Bjorvatn, B., Chung, F., Holzinger, B., Partinen, M., Penzel, T., et al. (2021).

Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: An international survey. *Sleep Medicine*, 87, 38– 45. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.035>

Movafegh, A., Alizadeh, R., Hajimohamadi, F., Esfehiani, F., & Nejatfar, M. (2008). Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in adult patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesia and Analgesia*, 106(6), 1728–1732.

Ngan, A., & Conduit, R. (2011). A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* on subjective sleep quality. *Phytotherapy Research*, 25(8), 1153–1159.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pottie, K., Thompson, W., Davies, S., Grenier, J., Sadowski, C. A., Welch, V., Holbrook, A., Boyd, C., Swenson, R., Ma, A., & Farrell, B. (2018). Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidencebased clinical practice guideline. *Canadian Family Physician*, 64(5), 339– 351.

Preprint Tilia 2025. (2025). Effects of *Tilia tomentosa* on sleep architecture in nocturnal rodents. *bioRxiv*.

Qaseem, A., Kansagara, D., Forciea, M. A., Cooke, M., & Denberg, T. D. (2016). Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 165(2), 125–133.

Quinto-Ortiz, Y. E., Paredes-Carbajal, M. C., & Delgado-Rocha, S. (2022). Pharmacological interaction of quercetin derivatives with CNS targets: Implications for *Tilia* spp. *Molecules*, 27(21), 7304. <https://doi.org/10.3390/molecules27217304>

Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., GarciaBorreguero, D., Gjerstad, M., Grote, L., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Perlis, M. L.,... Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 26(6), 675–700.

Rodríguez-Landa, J. F., German-Ponciano, L. J., Puga-Olguín, A., & Olmos-Vázquez, O. J. (2022). Pharmacological and behavioral mechanisms underlying the anxiolytic-

and antidepressant-like effects of chrysin. *Molecules*, 27(11), 3551. <https://doi.org/10.3390/molecules27113551>

Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., & Heald, J. L. (2017). Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(2), 307–349.

Sterne, J. A. C., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., et al. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., et al. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, i4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4898>

Tannenbaum, C., Martin, P., Tamblyn, R., Benedetti, A., & Ahmed, S. (2014). Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Internal Medicine*, 174(6), 890–898.

Upton, R., Graff, A., Jolliffe, G., & Williamson, E. (2013). *American Herbal Pharmacopoeia: Passionflower Aerial Parts (Passiflora incarnata) Monograph*. American Herbal Pharmacopoeia.

van Straten, A., van der Zweerde, T., Kleiboer, A., Cuijpers, P., Morin, C. M., & Spoormaker, V.

I. (2018). Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 38, 3–16.

Velásquez, A. C. A., et al. (2024). Effects of *Passiflora incarnata* and *Valeriana officinalis* in anxiety control during tooth extraction: Randomized controlled clinical trial. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 29(—), —. <https://doi.org/10.4317/medoral>.

Walle, T. (2004). Absorption and metabolism of flavonoids. *Journal of Nutrition*, 134(12), 3518S–3526S.

Woolcott, J. C., Richardson, K. J., Wiens, M. O., Patel, B., Marin, J., Khan, K. M., & Marra, C. A. (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*, 169(21), 1952–1960.

World Health Organization. (2022). *Mental disorders: Key facts*. WHO.

Zanardi, R., Fusar-Poli, P., Clerici, M., et al. (2023). Add-on treatment with *Passiflora incarnata* L., herba, during benzodiazepine tapering in depression and anxiety: Real-world study. *Pharmaceuticals*, 16(3), 426. <https://doi.org/10.3390/ph16030426>

Ziaja, M., et al. (2020). Differences in chemical composition between five *Tilia* species by UHPLC-MS/MS. *Industrial Crops and Products*, 154, 112746.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112746>