Revista de Fitoterapia

REVISTA DE FITOTERAPIA · Volumen 3, N.º 2 · Noviembre 2003

SUMARIO

Editorial 99

La hoja del guayabo en el tratamiento de afecciones gastrointestinales 101
Erika Rivera-Arce
Marco Antonio Chávez-Soto
Martha Gattuso
Xavier Lozoya Legorreta

Fitoterapia y diabetes 113
Eva Mª Giner Larza
Encarna Castillo García

Fruto de sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*): de la droga al medicamento 125
Beat Meier

Bases farmacológicas y clínicas del extracto de *Vitis vinifera* en patologías asociadas al estrés oxidativo 135
Miguel A. Morales Segura
Héctor Figueroa Marín
Sandro E. Bustamante Delgado

Antocianos, colorantes naturales de aplicación industrial 147
Orlando Muñoz
Marco Schwartz
Eduardo Loyola

Hemeroteca 155
Ester Risco Rodríguez

Fitoterapia. Vademécum de prescripción 161

Biblioteca 167

Planta Médica 174

Reseña de congresos 175

II Congreso de Fitoterapia 179

Sociedad Española de Fitoterapia 180

Congresos, reuniones, actividades 183

Instrucciones para los autores 185

Librería de Fitoterapia 189

ÓRGANO OFICIAL SEFIT SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FITOTERAPIA

CC BY NC ND

FIGURA 1. Frutos de *Vitex agnus-castus*.
Foto: B. Vanaclocha.

Fruto de sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*): de la droga al medicamento

Beat Meier

Abstract

This paper reports some steps of a development process of a herbal medicinal product. A co-ordinated research project between Zeller AG, the University of Basle and the Swiss Federal High School of Technology ETH has been successfully completed by the licensing of products with the chaste tree extract Ze440. The pharmaceutical development of the product on the base of phytochemical research results guarantees an extract with a constant batch-to-batch quality. The clinical trial (the positive results in clinical studies have been realised with different batches of the extract) approve, that PMS can successfully be treated with the extract Ze440, indicated by the main effect parameter response which came out with treatment and disappeared after treatment cessation in the Berger-study and by the superiority against placebo in the controlled, double blind study. In future, there is a need to improve the phytochemical investigation of the extract and the fruits and to establish a controlled cultivation of *Vitex agnus-castus* to guarantee a optimised harvest of the raw material.

Key words

Vitex agnus castus, premenstrual syndrome, quality, herbal medicinal product developement.

Resumen

Este artículo muestra alguno de los pasos seguidos para el desarrollo de un producto fitoterápico. El proyecto de investigación coordinado entre Zeller AG, la universidad de Basilea y la Swiss Federal High School of Technology (ETH) ha culminado con el registro de productos con el extracto de fruto de sauzgatillo Ze440. El desarrollo farmacéutico del producto, basado en la investigación fitoquímica, garantiza la constante calidad, lote a lote, del extracto. Los resultados positivos obtenidos en el estudio clínico (realizado con diferentes lotes de extracto), demuestran que el síndrome premenstrual puede ser tratado satisfactoriamente con el extracto Ze440, como se demostró en el "estudio Berger", mejorando los parámetros de respuesta con el tratamiento y desapareciendo el efecto al cesar el tratamiento, y por la superioridad frente al placebo, mostrada en el estudio clínico controlado a doble ciego frente a placebo. En el futuro, es necesario seguir con las investigaciones fitoquímicas sobre el extracto y los frutos y establecer cultivos controlados de *Vitex agnus-castus* para garantizar un óptimo abastecimiento de materia prima.

Palabras clave

Vitex agnus castus, síndrome premenstrual, calidad, desarrollo de medicamento.

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

Revista de Fitoterapia 2003; 3 (2): 125-132

Introducción

Un estudio realizado en la universidad de Basle [1], demostró que la prevalencia del síndrome premenstrual (SPM) en mujeres jóvenes es sorprendentemente alto: lo padecían el 69,2% de las 132 mujeres encuestadas. Más de la mitad de ellas expresaban que los síntomas, que se presentaban entre uno y diez días antes del inicio de la menstruación, influían negativamente en su calidad de vida. En una encuesta telefónica, realizada en Suiza, en las áreas germánica y francesa, a 1.000 mujeres con edades comprendidas entre los 15 y 74 años (procedimiento de selección: muestra al azar, datos no publicados), ante la pregunta ¿sufre usted de molestias premenstruales?, el 56,3% contestó que no, mientras que el 20,1% respondía que sí, frecuentemente y el 23,7% que sí, algunas veces. El 10,9 % de las 292 mujeres que respondieron afirmativamente sentían muy afectada su sensación de bienestar. El 32,5% de ellas requería medicación para el tratamiento de sus molestias, principalmente analgésicos (43,2%), lo que demuestra la necesidad de medicamentos para el alivio de las molestias premenstruales.

Hasta el momento no se dispone de ninguna terapéutica, clínicamente documentada y generalmente aceptada, para el tratamiento del SPM. Los tratamientos recomendados se basan en la experiencia médica y personal. En este sentido, los extractos de fruto de sauzgatillo o agnocasto (*Vitex agnus-castus* L.) pertenecen a las formas de terapia mejor documentadas. Dado que el número de preparados para tratar el SPM es muy reducido, se desarrolló el extracto Ze440. Para dar a conocer el fruto de sauzgatillo (*Agni casti fructus*), de forma paralela al desarrollo del medicamento, se realizó una tesis doctoral fitoquímica en el Instituto Federal de Tecnología (ETH) de Zurich y una farmacológico-clínica en la Universidad de Basle. El proyecto es un claro ejemplo de lo exitosa que puede resultar la colaboración entre la industria y la universidad.

Bases

a) Monografías

Hasta el momento existen pocas monografías sobre los frutos de *Vitex agnus-castus*. En Suiza la droga está incluida en la nueva lista D de la IOCM (Oficina Intercantonal para el Control de los Medicamentos), entre los productos medicinales de origen vegetal, como el único medicamento activo para el tratamiento del síndrome premenstrual. En el prospecto para el paciente se permite la indicación/uso: “para las molestias previas a la menstruación”.

Las preparaciones de fruto de sauzgatillo cuentan con monografía positiva de la Comisión E y de la Agencia Alemana del Medicamento (BfArM). En ellas, las molestias premenstruales se citan como indicación junto con las alteraciones del ciclo menstrual y la mastodinia. Sólo existe monografía farmacéutica de fruto de sauzgatillo en la farmacopea helvética (HAB 1). Dado que las pruebas fitoquímicas que figuran en dicha monografía no son muy específicas, se desarrolló una nueva monografía.

b) Constituyentes

Hasta el presente no se ha dilucidado cual es el constituyente químico responsable de la efectividad terapéutica del fruto de sauzgatillo. El extracto está compuesto por multitud de constituyentes, ninguno de los cuales está presente en concentraciones superiores al 1%. Aunque el análisis por HPLC muestra un perfil con bastantes picos, sólo se conocen algunas sustancias. En muchos casos, la casticina, un flavonol lipófilo, es el compuesto dominante. En las drogas ricas en casticina, se han determinado contenidos entre 0,1-0,2% [2]. La casticina se acompaña de otros flavonoles, en mucha menor proporción. Los C-heterósidos de flavonoles, se hallan en muy baja concentración, si se compara con la hoja y la flor de espino blanco o las partes aéreas de pasiflora. La isoorientina es detectable por cromatografía en capa fina (CCF) y por HPLC, en todas las muestras. El agnúsido (heterósido iridoide) se puede considerar un buen marcador en el caso de *Vitex agnus-castus*, ya que su presencia en otras especies es menos frecuente que la de aucubósido (= aucubina), también presente en el extracto.

En el cromatograma se detecta además la presencia del ácido 4-hidroxibenzoico. Esta sustancia es ubicua. Se han aislado tres nuevos diterpenos (vitexilactona, rotundifurano y 6ß,7ß-diacetoxi-13-hydroxi-labda-8,14-dieno) cuya estructura química ha sido elucidada [2]. El análisis por HPLC muestra la existencia de entre un 0,3-0,5% de diterpenos en los frutos secos ricos en casticina (>0,15%). La

BY NC ND

droga contiene ácidos grasos, incluyendo ácido linoleico [3]. También se ha estudiado en varias ocasiones el aceite esencial de los frutos de sauzgatillo, sin embargo tiene poca importancia en una preparación basada en el extracto seco.

Una valoración de los resultados de Saden *et al.* [4], quienes postulaban la presencia de hormonas como progesterona, testosterona y epitestosterona en *Vitex agnus-castus* dió resultados negativos, ya que por medio de diferentes procedimientos (CCF, HPLC), dichos componentes no pudieron ser detectados en los frutos [5].

Desarrollo galénico

a) Extracto

Siguiendo la monografía de la Comisión E, en la que se recomiendan los extractos hidroalcohólicos (50-70%) de los frutos triturados, se ensayaron dos lotes de droga seca. Con etanol al 50% y 60%, como solvente, se obtuvieron cantidades similares de sustancias extraídas, mientras que con el etanol al 70% las cantidades fueron significativamente inferiores (FIGURA 2). En el mismo estudio se mostró que el etanol al 60% era el solvente óptimo para la extracción de casticina y agnúsido (FIGURA 3).

b) Estandarización

El hecho de que no se pueda definir el principio activo que determina la eficacia de los extractos de fruto de sauzgatillo, no permite la estandarización en una sustancia determinada. En consecuencia, se define como constituyente activo del medicamento el equivalente a 20 mg del extracto nativo. No obstante, en principio, dicho extracto es una cantidad aritmética, que se determina a partir del contenido en residuo seco del extracto empleado. Generalmente, el residuo obtenido por desecación de un extracto blando se denomina extracto nativo. Con objeto de obtener un margen relativamente estrecho en la relación droga/extracto (RDE), es imprescindible determinar la materia extraíble en la droga vegetal de partida [6]. Puede comprobarse que el contenido de la droga varía significativamente: se hallaron valores entre 6-13,6% (TABLA 1). Para poder obtener un extracto nativo en proporción 6-12:1, se debe partir de una droga con un contenido en materia extraíble igual o superior al 10%. Así pues, el contenido en materia extraíble fue incluido en las especificaciones de la droga.

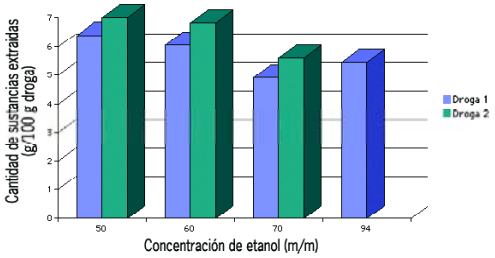

FIGURA 2. Experimentos con diferentes concentraciones de etanol para encontrar el disolvente óptimo para la extraccion.

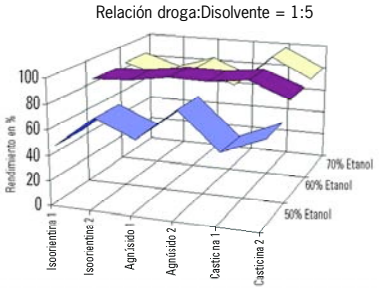

FIGURA 3. Extracción de casticina, isoorientina y agnúsido de dos muestras de fruto de sauzgatillo con tres disolventes. Etanol 60% con agua fue seleccionado como disolvente óptimo.

Muestra	% casticina (HPLC)	Materia extraíble (relación droga:extracto en el extracto nativo)
17-3-1997	0,110	13,6 (7,3:1)
17-3-1997	0,135	11,7 (8,6:1)
13-3-1997	0,133	12,7 (7,9:1)
22-3-1997	0,114	12,4 (8,1:1)
12-3-1997	0,184	7,1 (14,2:1)
13-3-1997	0,188	7,3 (13,8:1)
11-3-1997	0,183	13,1 (7:6:1)
13-3-1997	0,130	9,7 (10,3:1)
17-6-1998	0,181	6,0 (16,6:1)

TABLA 1. Casticina y materia extraíble en los frutos de *Vitex agnus-castus* L. (diferentes muestras, de diverso origen y proveedores). Las muestras con muy bajo contenido en casticina no se han incluido en la tabla.

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

El contenido de extracto en el producto final se debe definir por medio de un marcador, para ello se escogió la casticina. En las drogas ricas en casticina, el pico de este flavonol es muy visible. La casticina se incluye entre los componentes lipófilos del extracto y en el análisis por HPLC, empleando un fuerte gradiente, eluye hacia el final del cromatograma. Dado que en los ensayos farmacológicos las actividades se hallaron en las fracciones lipófilas, se eligió la casticina como marcador, prefiriéndolo a otros componentes como el agnúsido, un heterósido iridoide significativamente más polar. Para facilitar la comprensión de la analítica, se especificó un valor mínimo de casticina en la droga (0,08%) y en el extracto (0,6%). Estos valores mínimos en las especificaciones están basados en este estudio.

El análisis de los perfiles cromatográficos de la droga muestra diferencias cuantitativas remarcables (FIGURA 4). El trazo a) muestra un pico dominante de casticina y un pequeño grupo de picos en el área de la isoorientina y el agnúsido. En el trazo b) se observa lo contrario: el pico del agnúsido es especialmente alto comparado con el de la casticina. En el trazo c) se pueden observar los diferentes grupos mencionados. Por ello, las drogas tipo c fueron las elegidas inicialmente para producir el extracto Ze440. Se están desarrollando nuevas técnicas por CCF para aprobar la selección de droga [7].

La estandarización incluye la validación del proceso de extracción basado en la cuidadosa selección de la droga con un alto rendimiento en sustancias extractivas y un carácter fitoquímico específico, según se ha descrito.

Posología

En medicina empírica hay pocos datos sobre la posología del fruto de sauzgatillo. En la primera versión de la monografía de la Comisión E (15-5-1985), se recomendaban preparaciones correspondientes a 20 mg de droga; en una versión posterior de la misma (27-10-1992), se aumentó a 30-40 mg de droga [8]. La monografía de la Comisión E se basa sobre todo en formas líquidas como el Agnolyt® , que contiene 9 g de una tintura 1:5 en 100 g de solución, siendo la dosis diaria de 40 gotas, unos 2g, equivalentes a unos 36 mg de droga. En otros preparados la dosis recomendada es mucho más elevada: el medicamento suizo Emoton® , contiene 20 mg de extracto seco, sin especificaciones sobre la relación droga seca respecto a extracto (RDE); suponiendo que sea al menos 5:1, correspondería como mínimo 100 mg de droga. En otros países, como por ejemplo en el área anglicana, la dosis recomendada es todavía mayor. La falta de especificación de dosis exactas en los estudios clínicos sobre SPM revisados confirma la inseguridad respecto a las dosis. En el caso del Z-94040, registrado en Suiza, se optó por una posología de 20 mg de extracto nativo por tableta, dosis que se mantuvo dados los resultados positivos obtenidos en el ensayo clínico realizado [9]. Con una RDE de aproximadamente 6-12:1, 20 mg de extracto nativo corresponden a 120-240 mg de droga seca. Debido a las diferencias mencionadas anteriormente en cuanto al contenido en materia extraíble, las conversiones en equivalencia a droga desecada, son menos expresivas en el caso del fruto de sauzgatillo que en drogas constituidas por parte aérea, hojas o raíces, donde generalmente la relación droga:extracto es relativamente constante.

c) Reproducibilidad lote a lote

El concepto de estandarización fue evaluado retrospectivamente por HPLC y CCF. La FIGURA 5 muestra los perfiles de los cromatogramas obtenidos por HPLC de cuatro lotes seleccionados, mostrándose muy similares entre ellos. Lo mismo se observó en los análisis por CCF de los flavonoides (FIGURA 6). La CCF de los diterpenos y la casticina de todos los extractos producidos hasta el momento, muestra cromatogramas similares en cuanto a las manchas e intensidad de las mismas (FIGURA 7) [7]. El análisis cuantitativo por HPLC permite caracterizar la composición en diterpenos, con los tres compuestos aislados en un rango del 2-4% [3]. Ello significa que la estandarización seleccionada para el producto garantiza, de forma convincente, la reproducibilidad lote a lote. Además, esta reproducibilidad ha sido comprobada también a nivel farmacológico.

Forma farmacéutica sólida

Antes de la publicación de la monografía de la Comisión E, los frutos de sauzgatillo se empleaban fundamentalmente en forma de tintura. Debido a que los tratamientos con extractos de sauzgatillo deben ser prolongados, y las gotas no constituyen la forma de administración más adecuada al ritmo de vida moderno, se optó por las tabletas, que permiten una dosificación más exacta y resultan más cómodas al ser fácilmente trans-

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

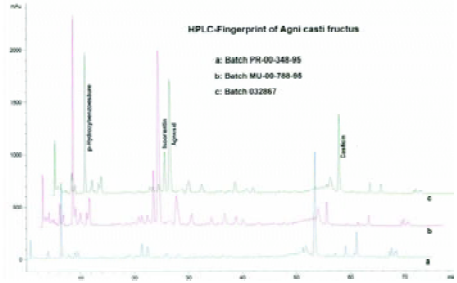

FIGURA 4. Perfil cromatográfico por HPLC de tres lotes de frutos de sauzgatillo.El cromatograma a) muestra un pico predominante de casticina y un grupo de picos menores en la zona de la isoorientina y el agnúsido. En el cromatograma b) puede observarse el caso contrario; especialmente el pico correspondiente al agnúsido es muy alto en comparación con la casticina. En el cromatograma c), se observan los picos de todas las sustancias mencionadas

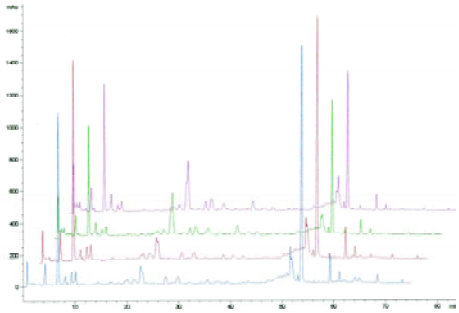

FIGURA 5. Perfiles de los cromatográficos por HPLC de cuatro lotes seleccionados de Ze440. Se observa una reproducibilidad cuantitativa lote a lote.

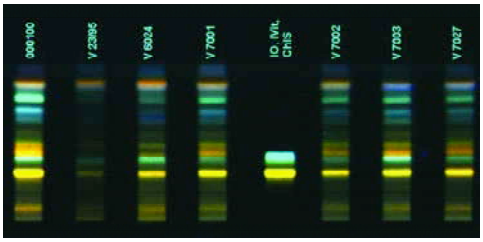

FIGURA 6. Perfil cromatográfico por CCF de flavonoides de diferentes lotes de extracto Ze440 en la que se observa la reproducibilidad cualitativa lote a lote. La mancha amarilla más patente corresponde a la isoorientina.

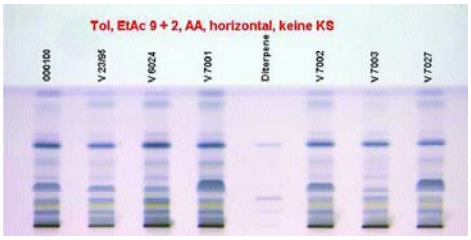

FIGURA 7. Perfil cromatográfico por CCF de los componentes lipofílicos, especialmente diterpenoides, de diferentes lotes del extracto Ze440 de fruto de *sauzgallito*. Se observa una reproducibilidad cualitativa lote a lote. Las manchas azules más intensas, en el centro del cromatograma, corresponden al rotundifurano, la mancha amarilla, en la parte inferior, a casticina.

portables. Al mismo tiempo, para mejorar su aspecto (los extractos tienen un color oscuro y las tabletas elaboradas a partir del extracto adquieren un color gris-pardusco poco agradable a la vista), se les dio un recubrimiento. Por todo ello, se escogieron las tabletas con recubrimiento, como forma de administración del Z-94040. El extracto seco se mezcla con los excipientes necesarios para elaborar las tabletas y se comprimen en una máquina de compresión rotativa. No es necesario el uso de agentes disgregantes especiales, ya que las pequeñas tabletas (8 mm de diámetro) se disgregan con bastante rapidez. No se debe optimizar la disgregación, ya que no se requiere un rápido inicio del efecto medicamentoso (como, por ejemplo, cuando se administran analgésicos). En cualquier caso, como suele suceder en fitoterapia, el efecto, tarda varios días o semanas en manifestarse. El recubrimiento se realiza, en una máquina recubridora adecuada, con hidroxipropilmetilcelulosa, pigmentada de blanco con dióxido de titanio. Sólo se utilizan excipientes que cuenten con monografía en la Farmacopea Europea.

Farmacología

Basándonos en los resultados positivos obtenidos con el extracto concentrado V23/95, los ensayos farmacológicos se centraron fundamentalmente en la unión con los receptores dopaminérgicos D_2. La comparación de cinco lotes del preparado de extracto seco Ze440 en la inhibición de la

BY NC ND

Revista de Fitoterapia 2003; 3 (2): 125-132

Lote	IC_{50} (µg/ml)
V23/95	40±8
V6024	61±10
V7001	65±7
V7002	66±10
V7003	69±12

TABLA 2. Comparación de la unión a los receptores dopaminérgicos D_2 de diferentes lotes de extracto de fruto de sauzgatillo, medido por la inhibición de la unión de la ^{3}H-espiperona y expresado como IC_{50} (mg/ml) de extracto nativo (n=3).

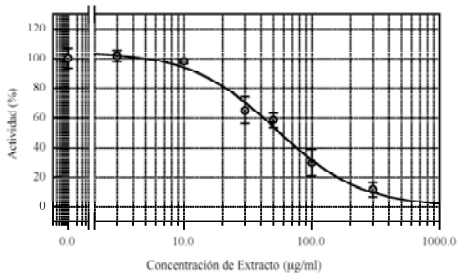

FIGURA 8. Inhibición de la unión de la ^{3}H-espiperona al receptor dopaminérgico D_2 en presencia de varias concentracciones del extracto concentrado V23/95, obtenido del fruto desauzgatillo.

unión de la ^{3}H-espiperona con el receptor dopaminérgico D_2 mostró una potencia de inhibición similar, con valores IC_{50} entre 40 y 70 mg/mL (TABLA 2). Los resultados químicos, así como los ensayos farmacológicos avalan la estandarización del producto. En la FIGURA 8 se puede apreciar una curva dosis/respuesta típica. No se observó pérdida de actividad tras el proceso de desecación: el extracto concentrado y el preparado a base de extracto seco del lote V23/95 mostraron la misma actividad.

Para identificar los diterpenos que producían efecto inhibitorio sobre los receptores D_2, se estudió el extracto hexánico de los frutos desecados, que mostró una fuerte inhibición de los receptores D_2 con valores IC_{50} de 15mg/ml. Se aislaron tres diterpenos, dos de ellos mostraron efecto inhibidor con valores IC_{50} de 194 nmol/ml (6b,7b-diacetoxi-13-hidroxi-labda-8,14-dieno) y 124 nmol/ml (rotundifurano). Además, el ácido linoleico mostró una potencia inhibitoria similar a la de los diterpenos, mientras que otros componentes característicos de *V. agnus-castus* como el agnúsido, aucubósido, casticina y otros flavonoides no produjeron dicho efecto.

En anteriores estudios se sugería la presencia de constituyentes dopaminérgicos en la fracción hidrofílica del extracto alcohólico, lo que queda refutado por el presente estudio. Es interesante resaltar que los valores IC_{50} de las sustancias aisladas no fueron superiores a los del extracto total [1].

No se encontró una inhibición significativa del extracto en relación con la unión a los receptores para la histamina H_1, benzodiazepina y OFQ ni para el transportador de la 5-HT. No obstante, se observó una inhibición de la unión a los receptores opiáceos m, k y d con valores IC_{50} de 36, 22 y 194 mg/ml, respectivamente. Es interesante subrayar que la actividad no se observó sólo para la fracción hexánica, como en el caso de los receptores D_2, sino en todas las subfracciones (acuosa, butanólica, clorofórmica y hexánica).

Para determinar la estabilidad del extracto, se repitieron los experimentos con los receptores m y k un año más tarde, obteniéndose resultados similares (15 y 20 mg/ml para los receptores m y k), lo que confirma la estabilidad farmacológica del extracto [10].

Clínica

En Fitoterapia, los resultados químicos y farmacológicos convincentes son fundamentales para garantizar una efectividad constante de los extractos, pero para poder ser registrado como medicamento se requiere una comprobación clínica. Por ello, se realizó un estudio prospectivo multicéntrico con Ze440 en el que participaron 50 mujeres que padecían de síndrome premenstrual (SPM), se les administró una tableta diaria durante tres ciclos. 43 pacientes completaron el estudio, cuyo protocolo incluía 8 ciclos menstruales (2 sin tratamiento, 3 con tratamiento y 3 post- tratamiento). De las 43 mujeres que participaron el estudio, 13 tomaban anticonceptivos orales. 6 pacientes abandonaron el tratamiento por causas no relacionadas con la medicación, sólo una paciente sintió fatiga y cefaleas posiblemente

Fuente: www.fitoterapia.net

CC BY NC ND

debidas a la medicación. Todas las pacientes evaluadas tomaron al menos el 85% de la medicación. El principal parámetro de valoración fue la puntuación en el cuestionario Moos sobre molestias menstruales (MMDQ), otros parámetros analizados fueron la escala visual análoga (VAS; autoevaluación) y escala de impresión global (GI, autoevaluación).

Los síntomas relacionados con el SPM se redujeron con el tratamiento (FIGURA 9) y reaparecieron al interrumpirlo aunque con menor intensidad respecto al inicio del mismo. 23 de las 46 pacientes incluidas tuvieron una respuesta clínicamente relevante ya que su puntuación en la escala MMDQ se redujo al menos un 50% respecto a los valores iniciales.

Como era de esperar, antes del inicio del tratamiento, la escala VAS mostraba valores elevados durante la fase luteínica y bajos en la fase folicúlinica. Durante el tratamiento se redujo la puntuación en la escala VAS al final de la fase luteínica (47,2%; $p < 0,001$) y en el período postratamiento se mantuvo un 21, 7% ($p < 0,001$) por debajo de los valores iniciales. Los bajos valores en la escala VAS durante la fase folicúlinica no variaron durante el período de observación (FIGURA 10). 38 pacientes juzgaron la eficacia global como moderada a excelente, 5 pacientes no manifestaron su opinión al respecto. La duración del periodo en el que se manifestaba el síndrome premenstrual se redujo ligeramente, de 7,5 a 6 días. No se observaron diferencias entre las mujeres que tomaban anticonceptivos orales y las que no.

No se observaron afectos adversos importantes. Una paciente abandonó el tratamiento al cuarto día de tratamiento al manifestar fatiga y cefalea. Los parámetros de control de seguridad no se modificaron de forma crítica, se produjeron pequeñas diferencias dentro de los límites fisiológicos [1].

Los resultados del llamado "Estudio Berger" animaron a realizar el primer estudio clínico aleatorizado, doble ciego, paralelo con un extracto de frutos de *Vitex agnus-castus*. Participaron 170 pacientes diagnosticadas de SPM de acuerdo con los criterios diagnósticos de la DSM-IIIR (86 en el grupo verum, 86 en el grupo placebo). Se les administró una tableta diaria con 20 mg de Ze440 (o una tableta, igual, de placebo), durante 3 ciclos menstruales consecutivos. El parámetro principal de valoración de la eficacia fue el cambio entre el inicio y el final del tratamiento según la escala de autoevaluación por las pacientes (PSA) de 6 de los principales síntomas del SPM. La segunda medida de eficacia fueron los cambios en la escala de impresión clínica global (CGI) sobre los parámetros de intensidad de los síntomas, mejoría global y del cociente riesgo/beneficio. La respuesta al tratamiento se definió por una reducción de los síntomas igual o superior al 50% al final del tratamiento.

Las pacientes a las que se les administró Ze440 apreciaron una mejoría significativa de los síntomas del SPM respecto al grupo placebo. Los valores de la escala PSA fueron corroborados por la evaluación de los médicos de los 3 valores de la escala CGI. La mejoría de 5 de los 6 parámetros de la escala PSA fue significativamente superior en el grupo tratado con Ze440 (irritabilidad, alte-

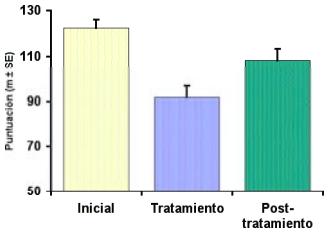

FIGURA 9. Puntuación en el cuestionario de Moos sobre molestias menstruales (m ±SE) de 43 pacientes afectadas de SPM al inicio, tras 3 ciclos menstruales de tratamiento Ze 440 y 3 ciclos después de finalizado el tratamiento.

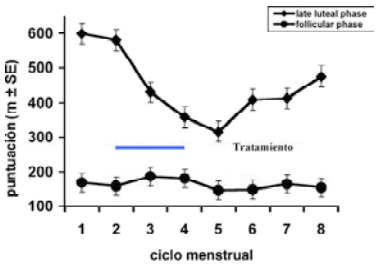

FIGURA 10. Puntuación en la escala VAS (m ±SE) de 43 pacientes con SPM durante 8 ciclos menstruales consecutivos. En azul se señala el periodo de tratamiento (3 ciclos).

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

ración del humor, irascibilidad, cefalea y tensión mamaria). La tasa de respuesta favorable en el grupo tratado fue superior a la del grupo placebo (52% y 24%, respectivamente) [11]. El producto ha sido introducido en Suiza bajo las marcas Prefemin® y Premens®, con una buena respuesta, tanto a nivel de prescripción como de automedicación.

Agradecimientos

Al Dr. D. Berger y al Dr. E. Hoberg por su colaboración; al Prof. Dr. W. Schaffner (Universidad de Basle) y al Prof. Dr. O. Sticher (ETH Zurich) por su codirección del proyecto. La investigación clínica fue supervisada por el Prof. Dr. A. Brattström (Zeller AG, Romanshorn) y el Dr. E. Schrader (Pohlheim). La investigación fue patrocinada por Novartis Consumer Health (Berna).

Dirección de contacto

Beat Meier
Zeller AG, Herbal Medicinal Products,
8590 Romanshorn 1,
Switzerland

FIGURA 11. Flor de *Vitex agnus-castus*. Foto: B.V.

Referencias bibliográficas

1. Berger D. Vitex agnus-castus: Unbedenklichkeit und Wirksamkeit beim prämenstruellen Syndrom, Wirkprinzipien und Wirkmechanismen eines neu entwickelten Extraktes. Dissertation University of Basle, 1998.

2. Hoberg E. Phytochemical and analytical investigations of Vitex agnus-castus L. Dissertation ETH Zürich Nr. 13285, 1999.

3. Hoberg E., Meier B., Sticher O. Quantitive High Performance Liquid Chromatographic analysis of Diterpenoids in Agni casti fructus. Planta medica 2000; 66: 352-355.

4. Saden-Krehula M., Kustrak D., Blacevic N. Delta-4-3-ketosteroids in flowers and leaves of Vitex agnus-castus. Acta Pharm. Jugoslavica 1991: 41: 237-242.

5. Hoberg E., Orjala J., Meier B., Sticher O. Diterpenoids from the fruit of Vitex-agnus-castus. Phytochem 1999; 52; 1555-1558.

6. Gaedcke F, Steinhoff B, Blasius H. Phytopharmaka – Wissenschaftliche und rechtliche Grundlagen für die Entwicklung, Standardisierung und Zulassung in Deutschland und Europa. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2000, pp. 8-11.

7. Dold U. HPTLC-Screening von Vitex agnus-castus-Früchten aus verschiedenen Herkünften. Diploma work, University of Basle, 2000.

8. Abel G, Goez C, Wolf H. Monographie Vitex. In Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G. (Editors) Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. Vol 6. 5th ed, 1994, pp 1183-1196.

9. Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattström A. Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract ZE 440 in patients with pre-menstrual syndrome (SPM), Arch Gynecol Obstet 2000; 264: 150-153.

10. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. Phytomedicine 2000; 75: 373-381.

11. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with Vitex agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. British Medical Journal 2001; 322: 134-137.

Fuente: www.fitoterapia.net