

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

El fruto de sauzgatillo en el tratamiento del síndrome premenstrual

M^a Concepción Navarro ^a

Estanislao Beltrán ^b

^a Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.

^b Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

Abstract

The Premenstrual Syndrome (PMS) is a recurrent disorder that occurs in the luteal phase of the menstrual cycle, characterised by symptoms both physical (abdominal bloating, breast swelling, headache) and psychological (depressed mood, irritability, anxiety, fatigue). It affects more than 50% of women in reproductive age, and, in a minority of cases (3-5%) can become disabling. Several factors are involved in its aetiology, the most outstanding among them being those related with several neurotransmitter systems (serotonergic, gabaergic, dopaminergic, and opioid), and the influence of sexual hormones and its metabolites on them. One of the therapeutic possibilities to consider in the treatment of PMS are the preparations obtained from the fruit of chaste tree (*Vitex agnus-castus* L.), which are active on brain D₂ and opioid receptors, and have demonstrated efficacy on PMS in several clinical trials.

Key words

Premenstrual syndrome, mastalgia, *Vitex agnus-castus*, chasteberry, chaste tree.

Resumen

El síndrome premenstrual (SPM) es un trastorno recurrente que aparece en la fase lútea del ciclo, caracterizado por la aparición de síntomas físicos (hinchazón abdominal o de las extremidades, tensión mamaria, cefaleas) y psicológicos (depresión, irritabilidad, ansiedad, fatiga). Afecta a más del 50% de las mujeres en la etapa reproductiva y, en una minoría de casos (3-5%), puede llegar a ser incapacitante. En su etiología intervienen diversos factores, entre los que destacan los relacionados con distintos sistemas de neurotransmisión (serotoninérgico, gabaérgico, dopaminérgico y opioide) así como la influencia que sobre los mismos ejercen las hormonas sexuales y sus metabolitos. Una de las posibilidades terapéuticas con las que se cuenta en el tratamiento del SPM son los preparados del fruto de sauzgatillo (*Vitex agnus-castus* L.), activos sobre los receptores D₂ y opioides, y que han sido objeto de varios ensayos clínicos en los que se ha demostrado su efecto beneficioso sobre este síndrome.

Palabras clave

Síndrome premenstrual, mastalgia, *Vitex agnus-castus*, sauzgatillo, agnocasto.

Introducción

El síndrome premenstrual (SPM) se define como un trastorno recurrente, caracterizado por la aparición durante la fase lútea del ciclo de síntomas físicos, tales como sensación de hinchazón abdominal o de las extremidades, molestias mamarias o cefalea, junto a síntomas de tipo psicológico, como depresión, irritabilidad, ansiedad o fatiga (TABLA 1). En un subgrupo minoritario de pacientes, estos síntomas psicológicos llegan a ser predominantes, por lo que se ha acuñado para las mismas el concepto de trastorno disfórico premenstrual (TDP), recogido en la clasificación de enfermedades mentales DSM-IV. Un aspecto fundamental para el diagnóstico del SPM es la naturaleza cíclica del trastorno y la desaparición de los síntomas con la llegada de la menstruación.

Si bien la ocurrencia de molestias diversas en los días previos a la menstruación es un hecho muy frecuente que afecta a la mayoría de las mujeres, solo en una minoría de casos (3-5%) su gravedad puede llegar a deteriorar significativamente la calidad de vida e incluso las relaciones interpersonales de las mujeres que lo padecen.

Etiología del síndrome premenstrual

La etiología del trastorno no está del todo aclarada: si bien su aparición exclusiva en la segunda fase del ciclo y su alivio tras el comienzo de la menstruación apuntaría hacia un trastorno hormonal subyacente, lo cierto es que no han podido objetivarse diferencias en los niveles de FSH, LH, PRL, estradiol, progesterona, cociente estradiol/progesterona, etc., entre pacientes y controles en los diversos estudios publicados hasta la fecha. Sin embargo, existen evidencias indirectas que apoyan el concepto de que el SPM sería el resultado de una serie de anomalías de los neurotransmisores del SNC^(1, 2), influidos a su vez por los esteroides ováricos, lo que explicaría su aparición cíclica.

Por una parte, se tiene conocimiento de que la actividad opioide endógena en el SNC es modulada por estrógenos y progesterona, siendo máxima en la fase lútea media. Sin embargo, las pacientes con SPM parecen mostrar menores niveles de β -endorfinas en sangre periférica en dicha fase del ciclo que los controles normales, lo que permitiría catalogar el SPM como una especie de síndrome de abstinencia opioide. De hecho, la disminución de los niveles de β -endorfinas en la fase lútea, es inversamente

1. Humor inestable.
2. Irritabilidad.
3. Ansiedad, tensión nerviosa.
4. Conducta depresiva, sensación de desesperanza o reducción de la autoestima.
5. Disminución del interés por:
 - Trabajo
 - Familia
 - Amigos
 - Aficiones
6. Cansancio y falta de energía.
7. Sensación subjetiva o real de dificultad en la concentración.
8. Cambio en hábitos alimenticios, con especial deseo por alimentos dulces.
9. Desórdenes en el sueño:
 - Mucho sueño
 - Insomnio
10. Otros desórdenes físicos:
 - Tensión mamaria
 - Dolor de cabeza
 - Dolores musculares o articulares
 - Sensación de hinchazón abdominal
 - Aumento de peso

TABLA 1. Síndrome premenstrual: criterios diagnósticos.

proporcional a la severidad de la sintomatología del SPM^(3, 4). Esto es debido a que las β -endorfinas ejercen una inhibición (especialmente a través de su interacción con los receptores opioides μ), sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal⁽⁵⁾. Esta inhibición se encuentra significativamente disminuida en el caso de pacientes con SPM severo⁽⁶⁾.

De otro lado, la actividad serotoninérgica parece desempeñar un papel importante en este síndrome. Esta hipótesis se encuentra apoyada en estudios preclínicos y clínicos, según los cuales la captación de serotonina (5-HT) por diversas áreas cerebrales está modulada por la progesterona, y se observan menores niveles de captación de 5-HT en plaquetas durante la fase premenstrual en pacientes afectadas de SPM. Estos menores niveles de 5-HT se han podido correlacionar con la gravedad de algunos de los síntomas de dicho síndrome. En este sentido, los resultados obtenidos en los tratamientos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina indicarían, sobre todo en el caso de mujeres

afectadas por un síndrome disfórico premenstrual, un estado de disregulación serotoninérgica. En consecuencia, una actividad serotoninérgica disminuida, como la encontrada en la fase lútea de algunas pacientes, podría estar implicada en algunos de los síntomas, incluyendo la depresión, el aumento de apetito y la mayor actividad psicomotora. De hecho, un estudio reciente encuentra menores niveles de actividad serotoninérgica en fase lútea en las pacientes con TDP, comparadas con un grupo control de mujeres asintomáticas, e incluso con otro grupo de pacientes con SPM "clásico" (7).

Los síntomas más severos pueden asociarse con altos niveles premenstruales de dos neuroesteroides (metabolitos de la progesterona) con actividad ansiogénica: pregnenolona y sulfato de pregnenolona. Por otra parte, niveles elevados de alopregnanolona, un tercer neuroesteroide derivado igualmente de la progesterona y dotado de actividad ansiolítica, que actúa mediante la vía del receptor gabaérgico (8-10), parecen estar relacionados con una sintomatología menos severa del SPM (11). Además, se ha demostrado que en pacientes con síndrome disfórico premenstrual intenso, los niveles de alopregnanolona en la fase lútea son inferiores a los de mujeres asintomáticas (12), datos que son coincidentes con los obtenidos en distintos modelos animales de desordenes emocionales (13). Probablemente, la influencia de las variaciones en los niveles de progesterona y de los neurosteroides procedentes de

su metabolismo en la aparición de la sintomatología disfórica durante la fase lútea, podrían relacionarse con el hecho de que tanto la expresión del receptor GABA_A como su respuesta farmacológica, están modulados por las hormonas sexuales (14-18) (FIGURA 2).

Otro factor a tener en cuenta en uno de los síntomas habituales del SPM, la mastalgia cíclica, sería la existencia de un desequilibrio a favor de los ácidos grasos saturados frente a los insaturados, que podría originar un cambio en la sensibilidad de los receptores estrogénicos mamarios, permitiendo una respuesta exagerada a niveles circulantes normales de hormonas (FIGURA 2). Por otra parte, las prostaglandinas (PG), cuyos precursores son los ácidos grasos insaturados, pueden estar igualmente implicadas en la modulación de la producción de catecolaminas y β-endorfinas: existen estudios que han mostrado niveles anormales de precursores prostaglandínicos, en relación con los controles, en el suero de pacientes con SPM, en las que se observaron cifras mayores de ácido *cis*-linoleico y menores de ácido γ-linolénico. Esta defectuosa desaturación podría llevar a una producción disminuida de PGE tal y como se ha constatado en otros estudios realizados sobre mujeres afectadas de SPM, en las que se han encontrado menores niveles de PGE₂, PGF_{2α} y PGF₂ (19, 20). Esta alteración del metabolismo de los ácidos grasos/prostaglandinas

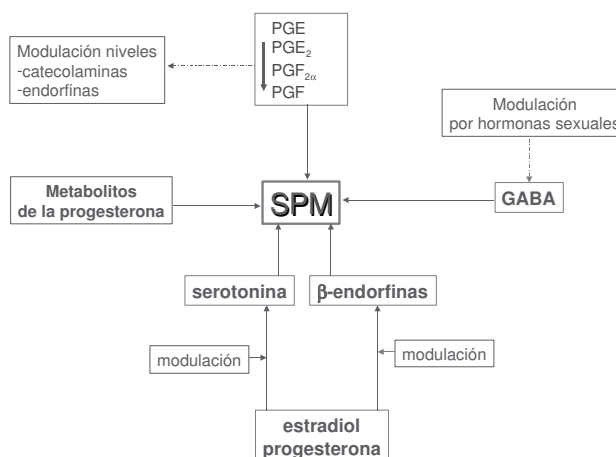


FIGURA 2. Factores implicados en la aparición del SPM. Flecha continua: mecanismo de acción demostrado; flecha discontinua: acción probable.

podría estar asimismo ligada a la menor producción de β -endorfinas.

A todo lo anterior hay que añadir que, si bien los niveles de prolactina (PRL) no se encuentran elevados en la mayoría de mujeres afectadas por el SPM, existe un porcentaje de las mismas en las cuales la sintomatología mamaria podría ser debida a niveles elevados de PRL durante la fase lútea.

Otros factores a los que se ha atribuido una posible influencia en la aparición del SPM serían los relacionados con una menor ingesta de calcio, magnesio y piridoxina, así como la resistencia a la insulina, obesidad, inadecuada actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol y estrés ⁽²¹⁾

El fruto de agnocasto: composición química

El sauzgatillo, agnocasto o pimienta de los monjes, es una planta originaria del oeste asiático y suroeste de Europa. Se emplea el fruto, drupa de pequeño tamaño que ennegrece al madurar, con olor aromático y acre que recuerda ligeramente al de la pimienta.

Las referencias a su uso terapéutico se remontan a 2.500 años (Egipto, Grecia, Roma) ⁽²²⁾. El *Vitex agnus-castus* ya fue citado por Hipócrates y Dioscórides como especie medicinal. Su nombre latino, *agnus-castus*, hace referencia a la disminución del deseo sexual que se atribuía a las bebidas preparadas con el sauzgatillo ⁽²³⁾.

Desde hace unos cincuenta años es empleado ampliamente en Estados Unidos y Europa en distintas

afecciones ginecológicas, sobre todo en algunas de las que pueden acontecer durante la etapa reproductiva, tales como SPM, mastodinia, irregularidades en el ciclo menstrual, etc. ⁽²⁴⁾. Su uso en el tratamiento de irregularidades del ciclo menstrual, mastalgia cíclica y síndrome premenstrual, está aceptado por la Comisión E del ministerio de sanidad alemán.

Entre los componentes del fruto de sauzgatillo cabe destacar la presencia de flavonoides, iridoïdes, aceite esencial y diterpenos (FIGURA 3). Contiene también ácidos grasos, destacando entre ellos la presencia de ácido linoleico ⁽²⁶⁾.

Los flavonoides del fruto de sauzgatillo están constituidos por C-heterósidos acilados de luteolina y flavonas polimetoxiladas, como casticina (dihidroxi-5,3'-tetrametoxi-3,6,7,4'-flavona). Entre los iridoïdes deben mencionarse el aucubósido y el agnúsido ⁽²⁵⁾. El aroma que desprende el fruto es debido a su contenido en aceite esencial (0,5%), cuyos principales constituyentes son 1,8-cineol, sabineno, β -cariofileno y β -farneseno.

Finalmente, el grupo de los diterpenos tiene especial interés debido a que han sido relacionados con la actividad dopaminérgica de los extractos del fruto de sauzgatillo. Entre ellos se encuentran rotundifurano, vitexilactona, vitetrifolina D, y los compuestos B-110, B-111, B-115 y B-116, diterpenos de núcleo labdánico cuya estructura no ha sido todavía completamente descrita. Adicionalmente, se han aislado seis diterpenos derivados del clerodano, que están todavía solo parcialmente identificados.

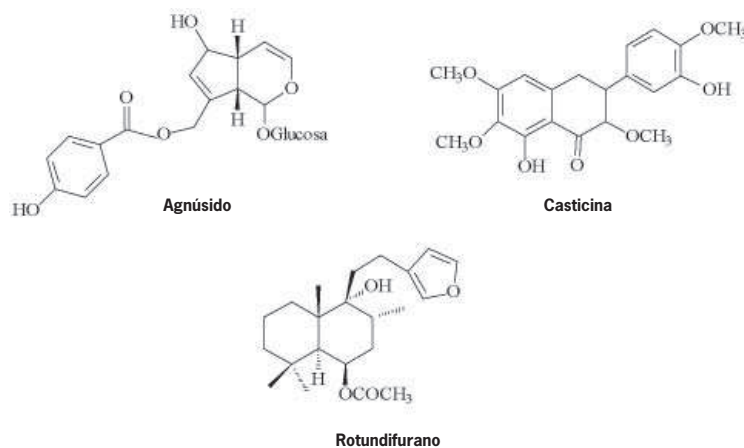


FIGURA 3. Algunos constituyentes característicos del fruto de sauzgatillo.

Acciones farmacológicas

Los primeros estudios farmacológicos realizados con el fruto de sauzgatillo en los años 50 y 60 del siglo XX, aportaron resultados contradictorios en cuanto a que su efecto sobre el SPM se atribuyó a la posible influencia de alguno de sus componentes sobre los niveles de FSH y LH. Posteriormente, se puso de manifiesto que la inyección subcutánea durante cuatro días consecutivos de un extracto de fruto de sauzgatillo (FVAC) tenía como consecuencia la disminución de los niveles de LH y de prolactina ⁽²⁷⁾. Esta actuación sobre la prolactina fue posteriormente refrendada por Jarry *et al.* ^(28, 29). Por otra parte, los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados por Wuttke *et al.* ⁽³⁰⁾ han mostrado que los extractos de fruto de sauzgatillo ejercen un efecto inhibitorio de la prolactina por vía dopaminérgica, debido a la estimulación selectiva de los receptores dopaminérgicos tipo D₂, a nivel de la hipófisis anterior. En esta actuación sobre los receptores D₂ se encuentran implicados los compuestos de naturaleza diterpénica. Además, la administración de produce una disminución dosis-dependiente ⁽³¹⁾ de la secreción de prolactina, tanto basal como inducida por la hormona tireotropa ⁽²⁹⁾.

El efecto positivo del FVAC en este síndrome podría estar también en relación con la capacidad de alguno de sus componentes de unirse a los receptores opiáceos. En este sentido, Meier *et al.* ^(32, 33) reportaron que un extracto metanólico de FVAC (ZE440) y distintas fracciones del mismo presentaban afinidad por los receptores opiáceos (μ , δ y κ), con una CI₅₀ comprendida entre 20 y 70 $\mu\text{g/ml}$. Los resultados obtenidos posteriormente por Webster *et al.* ⁽⁵⁾ son indicativos de la actividad agonista de los extractos metanólicos de FVAC sobre el receptor opiáceo μ , caracterizado por ser el primer punto de unión de las β -endorfinas. La importancia de este hecho en el tratamiento del síndrome premenstrual, radica en el importante papel que desempeña el sistema opioide en la regulación de la percepción dolorosa, humor y apetito, entre otras funciones.

Algunos componentes del FVAC pertenecientes al grupo de los flavonoides, como es el caso de la apigenina, presentan actividad agonista frente a receptores β -estrogénicos y receptores colinérgicos ^(34, 35). Esta actividad sobre los receptores estrogénicos β ha sido también demostrada para el ácido linoleico presente en el FVAC ⁽²⁶⁾.

Otras acciones puestas de manifiesto para *Vitex agnus-castus* son las concernientes a su actuación como citotóxico, inductor de la apoptosis y antioxidante ⁽³⁶⁾.

Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos realizados con distintos preparados de fruto de sauzgatillo (TABLAS 2 Y 3) han sido dirigidos principalmente a la demostración de su eficacia en el tratamiento de la mastalgia cíclica y del SPM.

Fruto de sauzgatillo y mastalgia

La normalización de las tasas de prolactina inducida por el fruto de sauzgatillo incide positivamente en las pacientes afectadas por mastalgias cíclicas: la capacidad de los extractos del fruto de sauzgatillo para normalizar las alteraciones en la fase lútea ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, en un grupo de mujeres con hiperprolactinemia latente, que presentaron respuestas anormales en las pruebas de liberación de hormonas por estimulación con tiotropina (TSH). Los resultados obtenidos mostraron un descenso significativo en los niveles séricos de prolactina en comparación con el grupo placebo ⁽³⁷⁾.

En este mismo sentido, Halaska *et al.* ⁽³⁸⁾ realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, frente a placebo en el que tomaron parte 89 mujeres, con un tiempo de duración de tres meses, empleando la escala VAS (Escala Visual Analógica, *Visual Analog Scale*). Las pacientes del grupo tratado recibieron un preparado en cuya composición, además del extracto de FVAC, entraban a formar parte cantidades homeopáticas de extractos procedentes de otras plantas medicinales (*Caulophyllum*, *Ignatia*, *Iris* y *Lilium*). Los resultados mostraron que la administración de este preparado producía, a la finalización del tercer ciclo de tratamiento, una disminución del 35% en la intensidad de la mastalgia.

En un ensayo aleatorizado de tres meses de duración ⁽³⁹⁾ en el que participaron 40 pacientes afectadas de mastalgia cíclica y otras 40 con hiperprolactinemia, se comparó la eficacia de un preparado de FVAC (Agnucaston[®], 40 mg/día) frente a otro de bromocriptina (Parlodel[®], 2,5 mg, dos veces/día). La eficacia de los tratamientos fue evaluada mediante comparación de los niveles de prolactina y dolor mamario pre- y post-tratamiento. Los resultados mostraron una eficacia similar en ambos tratamientos en cuanto a disminución de los nive-

les de prolactina a la finalización del ensayo ($p < 0,0001$). De igual forma, tanto con la bromocriptina como con el preparado de FVAC se obtuvo una disminución altamente significativa en la escala VAS ($p < 0,0001$). De acuerdo con estos resultados, el preparado de FVAC presentó una eficacia similar a la de la bromocriptina, con la ventaja de un mejor cumplimiento por parte de las pacientes, debido a la menor incidencia y severidad de los efectos secundarios observados en el grupo de pacientes tratadas con FVAC.

Fruto de sauzgatillo y SPM

En un ensayo clínico abierto ($n = 1.634$), de tres meses de duración, se evaluó la actuación de un extracto de fruto de sauzgatillo (FVAC) mediante un cuestionario en el que se incluyeron síntomas psíquicos y somáticos. Los resultados fueron calificados como buenos o muy buenos por el 85% de los médicos y el 81% de las pacientes ⁽⁴⁰⁾.

En otro ensayo clínico en el que se comparó la actividad de los extractos de FVAC con la piridoxina, y en el que se tomaron como elementos de evaluación tanto la puntuación de la Escala de Tensión Premenstrual (TPM) como la de Impresión Clínica Global (ICG), no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos de mujeres tratados con dichos fármacos, que si fue observada al comparar estos grupos con el grupo placebo ⁽⁴¹⁾. Sin embargo, para algunos autores, este ensayo no tiene suficiente validez, debido al hecho de que el fármaco con el que se compara (piridoxina) no es considerado como un remedio probado en el tratamiento del síndrome premenstrual ⁽⁴²⁾.

Los resultados del ensayo clínico abierto realizado por Berger *et al.* ⁽⁴³⁾, en el que 43 pacientes con SPM fueron tratadas durante tres meses con 20 mg/día del extracto de fruto de sauzgatillo ZE 440, mostraron una disminución del 43% ($p < 0,001$) en la escala de clima social familiar de Moos. El cese del tratamiento corrió paralelo con una reaparición gradual de los síntomas, que no alcanzaron la gravedad inicial hasta transcurridos tres meses.

Schellenberg ⁽⁴⁴⁾ llevó a cabo un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, en el que participaron 178 mujeres de 18 o más años, afectadas de SPM, a las que se les administró bien una dosis de 20 mg/día del preparado de FVAC ZE 440, normalizado en casticina, bien placebo. La eficacia se evaluó mediante comparación de la sintomatología al inicio del primer ciclo y al final del tercero. Los resultados obtenidos mostraron que las pacientes tratadas con FVAC presentaron una mejoría significativa ($p < 0,001$) en relación con las que recibieron placebo. En más de la mitad de las pacientes a las que se administró FVAC, la reducción de los síntomas fue superior al 50% en 5 de los 6 parámetros evaluados (irritabilidad, enfado, cambios de humor, dolor de cabeza y tensión mamaria), mientras que en el grupo placebo la mejoría fue del 24%.

Atmaca *et al.* ⁽⁴⁵⁾, en un ensayo aleatorizado, ciego simple, evaluaron la eficacia del FVAC en el tratamiento del síndrome premenstrual frente a fluoxetina. En él tomaron parte 42 pacientes con SPM severo en el que predominaba la sintomatología disfórica. La duración del ensayo fue de dos meses. Los resultados de este estudio preliminar muestra-

Tipo de ensayo (duración)	Nº pacientes	Preparado	Resultados	Referencia
ADCP (12 semanas)	n = 52	20 mg/día extracto de FVAC	Descenso significativo niveles prolactina	Milewicz <i>et al.</i> , 1993 ⁽³⁷⁾
ADCP (12 semanas)	n = 89	1,8 ml/día extracto de FVAC	Reducción 35% intensidad mastalgia	Halaska <i>et al.</i> , 1999 ⁽³⁸⁾
ADC (12 semanas)	n = 80	40 mg/día extracto de FVAC comparado con Parlodel®	Descenso significativo prolactina ($p < 0,0001$) Reducción significativa escala VAS ($p < 0,0001$)	Kilicdag <i>et al.</i> , 2004 ⁽³⁹⁾

TABLA 2. Ensayos clínicos de fruto de sauzgatillo en el tratamiento de la mastalgia.

(ADCP: Aleatorizado, doble-cego frente a placebo; ADC: Aleatorizado, doble-cego; VAS: Escala análoga visual).

ron que las pacientes, de acuerdo con las escalas de evaluación aplicadas: escala de impresión global (ICG), escala de Hamilton para la depresión (HAM-D) y escala de reacción disfórica DSR, (Daily Symptom Report), respondieron bien a ambos tratamientos, si bien las tratadas con fluoxetina experimentaron una mejoría más marcada en el caso de los síntomas psicológicos, mientras que en el caso de las tratadas con FVAC la mejoría afectó fundamentalmente a los síntomas físicos.

En un reciente ensayo prospectivo, abierto, de tres meses de duración, en el que participaron 140 mujeres afectadas de síndrome premenstrual valor medio en la escala de síndrome premenstrual (ESPM) de 22,5⁽⁴⁶⁾, se investigó el efecto positivo de un extracto de FVAC (BNO 1095), cuya acción sobre los receptores D₂ había sido previamente demostrada, en pacientes afectadas de SPM moderado o severo, así como la tolerancia a dicho extracto ^(29,30). Los datos obtenidos muestran que en las dos escalas aplicadas (ESPM y TPM) se produce un descenso en la puntuación de más del 50 % en el tercer ciclo de tratamiento respecto a los valores iniciales, con apreciación de mejoría durante el primer ciclo por parte del 78,8% de las mujeres tratadas, que

ascendió hasta el 84,7% en el tercer ciclo. A la vista de estos datos, los autores apuntan la posibilidad del empleo del extracto de FVAC BNO 1095 en el tratamiento no sólo de la sintomatología moderada, sino también en caso de SPM severo.

La consideración conjunta de los resultados obtenidos en los distintos ensayos realizados, permite afirmar que los preparados normalizados de FVAC son de utilidad tanto en el tratamiento de la mastalgia cíclica como del SPM, ya que disminuyen la severidad de los síntomas en un porcentaje apreciable de mujeres. Los mejores resultados se obtuvieron en todos los casos transcurridos 2-3 meses del inicio del tratamiento.

Indicaciones, efectos adversos y contraindicaciones

Los extractos hidroalcohólicos de fruto de sauzgatillo están recomendados en el tratamiento del síndrome premenstrual así como en el tratamiento de la mastodinia. Las dosis dependen de las características de los extractos empleados en la formulación de los distintos preparados disponibles en el mercado. La Comisión E recomienda, salvo otra prescripción, una dosis diaria de extracto hidroalco-

Tipo de ensayo (duración)	Nº pacientes	Preparado	Resultados	Referencia
Abierto, cruzado (12 semanas)	n = 105	3,5-4,2 mg/día extracto de FVAC comparado con 200 mg/día piridoxina	Sin diferencias significativas	Lauritzen <i>et al.</i> , 1997 ⁽⁴¹⁾
Abierto (12 semanas)	n = 1.634	20 mg/día extracto de FVAC (ZE 440)	Resultados positivos: - 85% médicos - 81% pacientes	Loch <i>et al.</i> , 2000 ⁽⁴⁰⁾
ADCP (12 semanas)	n = 43	20 mg/día extracto de FVAC (ZE 440)	42% escala de Moos, p <0,001	Berger <i>et al.</i> , 2000 ⁽⁴³⁾
ADCP (12 semanas)	n = 178	20 mg/día extracto de FVAC (ZE 440)	Mejoría significativa p < 0,001	Schellenberg, 2001 ⁽⁴⁴⁾
ASC (8 semanas)	n = 42	20 mg/día extracto de FVAC (ZE 440) comparado con fluoxetina	Mejoría significativa en ambos grupos	Atmaca <i>et al.</i> , 2003 ⁽⁴⁵⁾
Abierto (12 semanas)	n = 109	4 mg extracto seco de FVAC (BNO1095)	Reducción 50% escalas SPM y TPM. Mejoría: 84,7% pacientes	Prilepskaya <i>et al.</i> , 2006 ⁽⁴⁶⁾

TABLA 3. Ensayos clínicos de fruto de sauzgatillo en el tratamiento del síndrome premenstrual (SPM).

(ADCP: Aleatorizado, doble-ciego frente a placebo; ASC: Aleatorizado, simple ciego; TPM: tensión premenstrual).

hólico (alcohol 50-70% v/v), equivalente a 30-40 mg de droga vegetal, si bien algunos ensayos clínicos utilizan dosis superiores (20 mg/día de un extracto con una relación droga/extracto 6-12:1, equivalente a 120-240 mg/día de droga vegetal) ⁽⁴⁹⁾

En cuanto a la seguridad, a pesar de su extendido uso en medicina tradicional, el empleo de fruto de sauzgatillo ha dado lugar solamente a escasos efectos secundarios, siempre de carácter leve o moderado (ligeras náuseas, urticaria, acné, etc.), siendo bien tolerado por las pacientes ^(40, 44, 47,48). Estos datos, conjuntamente con la ausencia de noticias de accidentes toxicológicos relacionados con el uso del fruto de sauzgatillo, llevan a la conclusión de que nos encontramos ante un agente terapéutico seguro.

No se recomienda el uso concomitante con anti-conceptivos orales, debido a una posible disminución de la eficacia de éstos debido a los efectos del fruto de sauzgatillo sobre los niveles séricos de prolactina ⁽⁵⁰⁾. Por la misma razón, debe evitarse su administración durante el embarazo y lactancia. Teóricamente, el fruto de sauzgatillo puede interferir con otros agonistas dopaminérgicos, debido a su demostrada interacción con los receptores D₂. Como es lógico, la actividad dopaminérgica de los preparados del fruto de sauzgatillo desaconseja su uso concomitante con fármacos antagonistas dopaminérgicos.

Dirección de contacto

M^º Concepción Navarro
Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia, Universidad de Granada
Campus Universitario de Cartuja
18071 Granada
cnavarro@ugr.es

Estanislao Beltrán Montalbán
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina, Universidad de Granada
Av. Madrid s/n
18071 Granada

Referencias bibliográficas

1. Gurguis GN, Yonkers KA, Phan SP, Blakeley JE, Williams A, Rush AJ. Adrenergic receptors in premenstrual dysphoric disorder: I. Platelet alpha 2 receptors: Gi protein coupling, phase of menstrual cycle, and prediction of luteal phase symptom severity. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 600-609.
2. Blum I, Lerman M, Misrachi I, Nordenberg Y, Grosskopf I, Weizman A, et al. Lack of plasma norepinephrine cyclicality, increased estradiol during the follicular phase, and of progesterone and gonadotrophins at ovulation in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychobiol* 2004; 50: 10-15.
3. Giannini A, Martin D, Turner C. Beta-endorphin decline in late luteal phase dysphoric disorder. *Int J Psych Med* 1990; 20: 279-284.
4. Giannini A, Melemis S, Martin D, Folts D. Symptoms of premenstrual syndrome as a function of beta-endorphin: two subtypes. *Progress Neuroscopharmacol Biol Psych* 1994; 18: 321-327.
5. Webster DE, Lu J, Chen S-N, Farsworth NR, Wang ZJ. Activation of the mu-opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: Implication for its use in PMS. *J Ethnopharmacol* 2006; 106: 216-221.
6. Fachinetti F, Fioroni L, Martignoni E, Sances G, Costa A, Genazzani AR. Changes of opioid modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1994; 56: 418-422.
7. Inoue Y, Terao T, Iwata N, Okamoto K, Kojima H, Okamoto T, et al. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacol (Berl.)* 2007; 190: 213-219.
8. Lambert J, Bellelli D, Hill-Venning C, Peters J. Neurosteroids and GABA receptor function. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 295-303.
9. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, Bernardi F, Genazzani AD, Luisi M, et al. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 269-273.
10. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 39-53.
11. Milewicz A. Premenstrual syndrome: From etiology to treatment. *Maturitas* 2006; 55S: S47-S54.
12. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, Pedersen CA, Morrow AL. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 788-797.
13. Poromaa IS, Smith S, Gulino M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health* 2003; 6: 23-41.
14. Bitran D, Shiekh M, McLeod M. Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABA A receptors. *J Neuroendocrinol* 1995; 7: 171-177.
15. Bitran D, Klibansky DA, Martin GA. The neurosteroid pregnanolone prevents the anxiogenic-like effect of inescapable shock in the rat. *Psychopharmacol (Berl)* 2000; 151: 31-37.
16. Akwa Y, Purdy R, Koob G, Britton K. The amygdala mediates the anxiolytic-like effect of the neurosteroid allopregnanolone in rat. *Behav Brain Res* 1999; 106: 119-125.
17. Backstrom T, Andersson A, Andree L, Birzniece V, Bixo M, Bjorn I, et al. Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1007: 42-53.
18. Amin Z, Mason GF, Cavus I, Krystal JH, Rothman DL, Epstein CN. The interaction of neuroactive steroids and GABA

- in the development of neuropsychiatric disorders in women. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 84: 635-643.
19. Koshikawa N, Tatsunuma T, Furuya K, Seki K. Prostaglandins and premenstrual syndrome. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 1992; 45: 33-36.
20. Piccoli A, Modena F, Calo L, Cantaro S, Avogadro A, Nardo G, Cerutti R. Reduction in urinary prostaglandin excretion in the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1993; 38: 941-944.
21. Mortola J. Premenstrual syndrome pathophysiologic considerations. *N Eng J Med* 1998; 338: 256-257
22. Roemheld-Hamm B. Chasteberry. *Comp Alternat Med* 2005; 72: 821-824.
23. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. *Rational Phytotherapy*. Springer, Berlin, 1998.
24. Fugh-Berman A, Kronenberg F. Complementary and alternative medicine (CAM) in reproductive-age women: a review of randomised controlled trials. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 137-152.
25. Bruneton J. *Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes Médicinales*. 3ª ed. Ed.TecDoc, París, 1999.
26. Liu J, Burdette JE, Sun Y, Deng S, Schlecht SM, Zheng W, et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* (chaste-berry). *Phytomed* 2004; 11: 18-23.
27. Odenthal KP. *Vitex agnus-castus* L., Traditional drug and actual indications. *Phytother Res* 1998; 12: S160-S161.
28. Jarry H, Leonhardt S, Wuttke W. *Agnus castus* als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynon®. *N Z Phytother* 1991; 12: 7782.
29. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow CH. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 448-454.
30. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)-Pharmacology and clinical indications. *Phytomed* 2003; 10: 348-357.
31. Merz PG, Gorkow C, Schrodter A, Rietbrock S, Sieder C, Loew D, et al. The effects of a special *Agnus castus* extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 447-453.
32. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomed* 2000; 7: 373-381.
33. Meier B. Fruto de sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*): de la droga al medicamento. *Rev Fitoter* 2003; 3: 125-132.
34. Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KP, et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 2472-2479.
35. Jarry H, Spengler B, Porzel A, Schmidt J, Wuttke W, Christoffel V. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones. *Planta Med* 2003; 69: 945-947.
36. Hajdú Z, Hohmann J, Forgo P, Martinek T, Dervarics M, Zupkó, et al. Diterpenoids and flavonoids from the fruits of *Vitex agnus-castus* and antioxidant activity of the fruit extracts and their constituents. *Phytother Res* 2007; 21: 391-394
37. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, Schmitz H. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomised placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 752-756.
38. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus-castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast* 1999; 8: 175-181.
39. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan E, Ozsahin K, Kuscü E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynecol Obst* 2004; 85: 292-293.
40. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus-castus*. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9: 315-320.
41. Lauritzen C, Reuter HD, Bohnert K-J, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*. Controlled, double-blind study versus pyridoxin. *Phytomed* 1997; 4: 183-189.
42. Denney CE. The use of the herbs and dietary supplements in Gynecology: An evidence-based review. *J Midwif Wom Health* 2006; 51: 402-409.
43. Berger D, Schaffner W, Scradler E, Meier B, Brattstrom A. Efficacy of *Vitex agnus-castus* L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obst* 2000; 264: 150-153.
44. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134-137
45. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003; 18:191-195.
46. Prilepskaya VN, Ledina AV, Tagiyeva AV, Revazova FS. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 2006; 55S: S55-S63.
47. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2005; 28: 319-332.
48. ESCOP. *ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*. 2ª ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003
49. Vanaclocha V, Cañigüeral S. (Eds.) *Fitoterapia. Vademécum de prescripción*. 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003
50. Tesch BJ. Herbs commonly used by women: An evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: S-43-S-45.