

*Normalicemos
nuestros días*



MONOGRAFÍA

Cefanorm®

La presente monografía evalúa los datos científicos del uso como fitofármaco de los frutos secos del *Vitex agnus castus* (VAC), un arbusto de la Europa mediterránea, que crece también en Asia y parte de la India. Pertenece a la familia de Lamilacea.

Esta monografía se basa en la evaluación realizada por la Federal Institute for Drugs and Medicinal Devices in Germany y que fuera publicada por la AESGP (Association of the European Self-Care Industry), en respuesta a los datos de EMA HMPC de octubre 2015, sobre el uso de los frutos secos del *Vitex agnus castus* (VAC) como fitofármaco.

En Europa existen varias presentaciones siendo las principales el extracto seco de los frutos. **CEFANORM**[®] contiene el extracto seco de *Vitex agnus castus* 4 mg.

DATOS HISTÓRICOS

La planta medicinal ya fue mencionada por Dioscurides, un famoso farmacólogo de la antigüedad, que creía que sus frutos, ingeridos como poción, reducían la libido (Schulz & Hänsel, 1999). Se ha utilizado durante siglos para una variedad de problemas ginecológicos, como el SÍNDROME PREMENSTRUAL (PMS) y la MASTODINIA.

DATOS FARMACODINÁMICOS

Actividad sobre receptores de la dopamina y prolactina

La actividad sobre los receptores de la dopamina y prolactina fueron evaluados, usando 3-H espiroperidol como ligando positivo. VAC inhibió la ligadura de espiroperidol con IC₅₀ de 40 -70 microgramos/ml. Los diterpenos presentes también tuvieron este efecto, pero no los flavonoides. También se ha postulado una actividad colinérgica con VAC.

Empleando células de pituitaria de rata se demostró que VAC contiene constituyentes que inhiben la liberación de prolactina vía interacción con los subtipos D2 de los receptores de dopamina expresados en células lactotropas. (Berger et al. 1999, Meier et al. 2000).

Actividad sobre receptores opioides

En estudios de unión que utilizaron 3H-naloxona como ligando al receptor de opiáceos μ y κ y al extracto de etanol de *Vitex agnus-castus* como inhibidor, se encontraron valores de IC₅₀ de ~ 30 y 20 $\mu\text{g} / \text{ml}$, respectivamente. Especialmente la fracción lipofílica parece ser responsable de la actividad en el receptor de opiáceos μ y κ , mientras que la fracción soluble acuosa reveló una fuerte actividad en el receptor δ (Brugisser et al. 1999, Meier et al. 2000).

Con esto se demostró que los extractos VAC mostraron cierta afinidad por los receptores opioides y aumentaron la producción de melanina en células, debido a que la betaendorfina regula esta producción.

Cefanorm[®]

Actividad sobre receptores estrogénicos

En ensayos VAC mostró una ligadura preferencial a los receptores estrogénicos beta. Los compuestos estrogénicos de este compuesto son los flavonoides pendulentina y apigenina. No mostraron ligadura por receptores estrogénicos alfa.

Posteriormente se vio que VAC estimuló la expresión de receptores de progesterona. Fue inducida una actividad estrogénica dependiente de la fosfatasa alcalina.

En ensayos in vivo en ratas VAC demostró la influencia sobre el contenido de betaendorfina en la sangre de ratas hembras. Con diferentes dosis de VAC se pudo ver el aumento de betaendorfina, lo que explicaría su efecto analgésico. (Brugisser et al. 1999, Meier et al. 2000).

DATOS FARMACODINÁMICOS SECUNDARIOS

Actividad antiinflamatoria

In vitro el VAC inhibió la enzima lipooxigenasa y la producción de citoquinas.

Actividad antiproliferativa

Para ver su actividad antiproliferativa se usaron líneas celulares de carcinoma de mama (MCF-7), gástricos, carcinoma cervical (SKG- a), carcinoma de colon, cáncer de ovario (SKOV-3), carcinoma de pulmón a células pequeñas y fibroblastos fetales. Se utilizaron para las pruebas sobre citotoxicidad y los efectos de apoptosis de VAC.

Los ensayos se hicieron en la fase de crecimiento logarítmico y en la fase estacionaria. Los extractos no fueron citotóxicos para HE21. Para las otras células el efecto citotóxico dependió de la fase de crecimiento. Se pudo evidenciar un efecto antiproliferativo en la fase de crecimiento logarítmico.

La proliferación fue inhibida y las células fueron conducidas a la apoptosis.

Seguridad farmacológica

No se dispone de estudios de seguridad farmacológica con VAC in vivo y con preparaciones de los frutos.

Sin embargo, no se han reportado datos toxicológicos ni daños en órganos nobles como el SNC, respiratorio o cardiovascular.

Interacciones farmacológicas

No se han reportado interacciones farmacológicas. Sin embargo, debido a su posible efecto dopaminérgico in vivo, no puede descartarse una acción con agonistas de la dopamina, estrógenos, anti-estrógenos.

Cefanorm[®]

Farmacología clínica

El modo de acción y los estudios clínicos sugieren que la fruta de Vitex agnus castus actúa sobre el hipotálamo y la glándula pituitaria, interactuando con los receptores dopaminérgicos en la glándula pituitaria anterior, contribuyendo a una reducción de la secreción de prolactina in vitro e in vivo (Jarry et al. 1994, Sliutz et al. 1993, Wuttke et al. 1995).

Eficacia Clínica

Hay muchas indicaciones para las cuales el uso de VAC está descrito: "SINDROME PREMENSTRUAL", ciclos anormales, mastodinia, acné y otros. En la monografía de la Comisión E Alemana se mencionan indicaciones, como por ejemplo, anomalías en la duración de la menstruación, desórdenes premenstruales y mastodinia. Normalmente las dosis administradas han sido de 4 mg por día del extracto de VAC.

Estudios dosis-respuesta

Varios estudios se han hecho con VAC y sus extractos a diferentes posologías. La dosis más estudiada ha sido de 4 mg / día de los diferentes extractos, que corresponde a 40 mg de la sustancia herbácea, tal como lo recomienda la comisión alemana (Blumenthal et al. 1998) y la ESCOP. Todos estos estudios han establecido en forma fehaciente la indicación en el SINDROME PREMENSTRUAL.

El DSM_III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, tercera edición) soporta también esta posología. Es un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos de mujeres (162 mujeres) que sufrían síndrome premenstrual, en el cual se aleatorizó a diferentes posologías. Este estudio reveló que una dosis de 2 mg diario ya alivió los síntomas.

SINDROME PREMENSTRUAL (PMS)

Se caracteriza por la ocurrencia cíclica de síntomas conductuales o psíquicos durante la fase lútea del ciclo menstrual, desapareciendo a los pocos días de que se inicia la menstruación. De acuerdo a ISPMD (International Society for Premenstrual Disorders) no existe un número específico de síntomas presentes, pero un solo signo o síntoma ya es causa negativa para perturbar la vida diaria y causar estrés.

Sin embargo, algunos síntomas son característicos:

Síntomas emocionales	Síntomas físicos
Depresión	Sensibilidad y dolor en mamas
Estallidos de ira o enojo	Distensión abdominal y dolor
Irritabilidad	Calambres abdominales
Ansiedad	Cefalea
Confusión	Edema de extremidades
Aislamiento social	Cambios en la sed y apetito
Ganas de llorar Pobre concentración Insomnio Deseo de hacer siesta Cambios en el deseo sexual	Aumento de peso Dolor de miembros Fatiga Problemas de piel Problemas gastrointestinales

Cuadro 1: Síntomas emocionales y físicos en el SÍNDROME PREMESTRUAL

Irregularidad	Nombre	Frecuencia
Del ritmo menstrual	Polimenorrea	Muy frecuente
	Oligomenorrea	Rara
De la intensidad de la menstruación	Hipomenorrea	Hasta una semana
	Hipermenorrea	Más prolongada
De la duración del sangrado	Menorragia	Muy larga
	Braquimenorrea	Muy corta
Ausencia de menstruación	Amenorrea secundaria	Sobre un período de 3 meses luego de haber tenido menstruaciones normales

Cuadro 2: Signos y frecuencia en el SÍNDROME PREMESTRUAL

Basados en la teoría de las causas subyacentes del PMS, pueden haber dos tipos de tratamiento, uno que apunta al eje hipotálamo-hipófisis-ovario mediante la abolición de las fluctuaciones de los niveles de hormonas gonadales (ejemplo: GnRH análogos, estradiol, contraceptivos combinados); y otro blanco son las sinapsis serotoninérgicas incrementando la transmisión serotoninérgica.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Ambrosini et al. (2013) Title: Use of Vitex agnus-castus in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation.

Tipo de estudio: no controlado, unicéntrico. 4 mg diarios de VAC

Aquí se evaluaron ataques de migraña. Incluyó 107 mujeres. Hubo una dramática reducción del número y de la intensidad de la migraña al mes. Este estudio duró tres meses.

Atmaca et al. (2003): Type of study: randomized, double-blind, reference-controlled. Specification and daily dose of the extract: "20-40 mg/day".

Este estudio comparó la eficacia de VAC contra la fluoxetina. La fluoxetina fue mejor en los síntomas psicológicos, mientras que VAC fue mejor en los síntomas físicos.

Ciotta et al. (2011) Title: Psychic aspects of the premenstrual dysphoric disorders. New therapeutic strategies: our experience with Vitex agnus-castus

Tipo de estudio doble ciego controlado. Duró dos meses en mujeres con PMS.

La evaluación se hizo con la escala de Hamilton, midiendo la depresión, ansiedad y síntomas disfóricos. Los síntomas disfóricos mejoraron ostensiblemente con VAC.

He et al. (2009): Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus, Curr Pharm Des. 2016;22(3):277-85.

Tipo de estudio, aleatorizado, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo y extracto seco de VAC. Se realizó en China con 217 mujeres con PMS. En siete días se vio la mejoría y al final del estudio el PMS score decreció de 29.23 basal a 6.41, en comparación con el placebo.

Zamani et al. (2012) Title: Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome.

En este estudio se investigó el efecto terapéutico de Vitex agnus castus en mujeres que padecían síndrome premenstrual, en comparación con el placebo. Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, incluyó 134 pacientes seleccionadas. Se evaluaron 128 mujeres que padecían PMS y presentaban dolor de cabeza, ira, irritabilidad, depresión, plenitud mamaria e hinchazón de tímpanos. El rango de las variables tuvo una diferencia significativa y puede considerarse un tratamiento eficaz y bien tolerado para el alivio de los síntomas del PMS de leve a moderado.

Kilicdag et. Al (2019) Título: El fruto del Vitex Agnus Castus en el tratamiento de Síndrome Premenstrual.

La mastodinia como síntoma del PMS se examinó en este estudio. Se comparó al VAC con la bromocriptina (agonista de la dopamina). 40 pacientes recibieron bromocriptina y 40 pacientes recibieron VAC. En ambos grupos se vio un decrecimiento de los niveles de prolactina luego del tratamiento.

Milewicz et al. (1993): Type of study: Randomized, placebo-controlled, double-blind.

La insuficiencia del cuerpo lúteo describe un desorden endocrino del ciclo menstrual con niveles decrecidos de progesterona en sangre. Este estudio aleatorizado y controlado midió una hiperprolactinemia latente. El estudio demostró que la reserva elevada de prolactina podría reducir y provocar déficit en la fase lútea.

CONCLUSIONES GENERALES

De acuerdo a la "Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of European Union Herbal Monographs for well-established and traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/104613/2005 Rev 1), se definió los beneficios del VAC en el SÍNDROME PREMENSTRUAL:

- 1. VAC altamente efectivo en el tratamiento de los síntomas del PMS**
- 2. VAC confiere un alivio a los síntomas físicos y emocionales del PMS**
- 3. VAC reduce la mastodinia y mastalgia**
- 4. VAC ayuda a equilibrar las hormonas (prolactina, progesterona, estrógenos)**
- 5. VAC es un tratamiento sin hormonas, seguro, no tóxico, sin efectos secundarios**

Elaborado por:

Dr. Enrique Granizo

Dr. Hernán Almeida D.

Cefanorm[®]

Cefanorm®



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schulz et al. Rationale Phytotherapie; 1999; Berlin, Deutschland; pag. 42-137.
2. Berger et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro; 2018, Journal of Integrative Medicine.
3. Jarry et al. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo-controlled study; 1994; Jan 20; 322(7279): 134-137.
4. Blumenthal et al. Determination of some ecological characteristics and economic importance of Vitex agnus castus; Eurasian Journal; 1998
5. Maier et al. ; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, tercera edición; April 2022; pag. 192 – 196.
6. Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G, Pierelli F. Use of Vitex agnus-castus in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. 2013 Mar;113(1):25-9.
7. Atmaca et al. Type of study: randomized, double-blind, reference-controlled. Specification and daily dose of the extract: "20-40 mg/day". Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) 2018 Mar, EMA/HMPC/606741/2018.
8. Ciotta et al. (2011) Title: Psychic aspects of the premenstrual dysphoric disorders. New therapeutic strategies: our experience with Vitex agnus-castus, Minerva Ginecol. 2011 Jun;63(3):237-45.
9. He et al. (2009): Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus, Curr Pharm Des. 2016;22(3):277-85.
10. Zamani et al. (2012) Title: Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome, Acta Med Iran. 2012;50(2):101-6.
11. Kilicdag et. Al: El fruto del Vitex Agnus Castus en el tratamiento de Síndrome Premenstrual, 2019; Ene;7(1): 5-12.
12. Milewicz et al. (1993): Type of study: Randomized, placebo-controlled, double-blind; Arzneimittelforschung. 1993 Jul;43(7):752-6.



www.eurostaga.com

 **EUROSTAGA**
CORPORACIÓN FARMACÉUTICA

*Normalicemos
nuestros días*