

El alivio natural: Sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*) para el síndrome premenstrual y la dismenorrea

The natural relief: Chasteberry (*Vitex agnus-castus*) for premenstrual syndrome and dysmenorrhea

Manuel Sánchez-Prieto^{1*}, Helena Losa-Puig², Natanael A. Domínguez-Osorio³, Marta Sanjosé-Alemany¹, Fernando Losa-Domínguez⁴ y Rafael Sánchez-Borrego⁵

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, Instituto Universitario Dexeus, Barcelona; ²Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo; ³Departamento de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense; ⁴Clínica Sagrada Familia, Barcelona; ⁵DIATROS, Clínica de Atención a la Mujer, Barcelona. España

Resumen

El síndrome premenstrual es un trastorno común en mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por al menos un síntoma físico, emocional o conductual, que aparece en la fase lútea del ciclo menstrual y se resuelve poco después del inicio de la menstruación. Los tratamientos convencionales para el dolor perimenstrual cíclico tienen inconvenientes que incluyen efectos secundarios, interferencia con la función reproductiva de las mujeres o escasa efectividad en el alivio de los síntomas. Muchas mujeres recurren a terapias naturales para tratar una gran variedad de síntomas menstruales. Esta revisión se centra en una de esas opciones naturales, el Sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*). Se realizó una búsqueda e identificación de artículos publicados hasta mayo de 2022 recopilados por medio de sistemas de búsqueda electrónicos como Google Scholar, Medline, PubMed y Scopus. Las palabras de búsqueda fueron: "Premenstrual syndrome", "dysmenorrhea" AND "Vitex agnus-castus". Los estudios preclínicos señalan un mecanismo de acción en su implicación sobre el sistema serotoninérgico, así como su unión a los receptores de dopamina. Los estudios clínicos demuestran la seguridad y el efecto positivo sobre el síndrome premenstrual y la dismenorrea.

Palabras clave: Síndrome premenstrual. Dismenorrea. Terapias naturales. *Vitex agnus-castus*.

Abstract

Premenstrual syndrome is a common disorder in women of reproductive age and is characterized by at least one physical, emotional, or behavioral symptom, which appears in the luteal phase of the menstrual cycle and resolves shortly after the onset of menstruation. Conventional treatments for cyclical perimenstrual pain have drawbacks that include side effects, interference with women's reproductive function, or limited effectiveness in relieving symptoms. Many women turn to natural therapies to treat a wide variety of menstrual symptoms. This review focuses on one of those natural options, Chasteberry (*Vitex agnus-castus*). The information available until May 2022 was collected via the library and electronic search systems such as Google Scholar, Medline, PubMed, and Scopus. The search words were: "Premenstrual syndrome", "dysmenorrhea" AND "Vitex agnus-castus". Preclinical studies point to a mechanism of action in its involvement in the serotonergic system, as well as its binding to dopamine receptors. Clinical studies prove safety and positive effect on premenstrual syndrome and dysmenorrhea.

Keywords: Premenstrual syndrome. Dysmenorrhea. Herbal products. *Vitex agnus-castus*.

*Correspondencia:

Manuel Sánchez-Prieto
E-mail: mansan@dexeus.com

Fecha de recepción: 21-12-2022

Fecha de aceptación: 18-01-2023

DOI: 10.24875/RECHOG.22000116

Disponible en internet: 19-05-2023

Rev Chil Obstet Ginecol. 2023;88(2):121-125

www.rechog.com

0048-766X / © 2023 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome premenstrual (SPM) es un trastorno común en mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por al menos un síntoma físico, emocional o conductual, que aparece en la fase lútea del ciclo menstrual y se resuelve poco después del inicio de la menstruación¹. No existe un consenso claro sobre la definición de trastornos premenstruales. Más bien, estas condiciones constituyen un continuo de trastornos que se definen según la naturaleza y la gravedad de sus síntomas, contemplando la molimina premenstrual, el SPM y el trastorno disfórico premenstrual (TDPM) (Fig. 1)². La molimina premenstrual son los síntomas, sensaciones, sentimientos y observaciones, como hinchazón, dolores de cabeza, náuseas, dolor ovulatorio y sensibilidad en los senos, que muchas mujeres experimentan durante la fase premenstrual de sus ciclos y se consideran parte normal del ciclo menstrual de la mujer². El SPM describe una constelación de síntomas físicos y emocionales exclusivos de las mujeres durante sus años fértiles, y requieren que los síntomas se presenten solo durante la fase lútea². Si bien los síntomas del SPM y el TDPM son esencialmente los mismos, el diagnóstico de TDPM se basa en una marcada angustia emocional y/o un impacto negativo significativo en la función de la mujer². Pero lo que es más importante, la clasificación del DSM-5 requiere que la presencia y la gravedad de los síntomas se confirmen prospectivamente utilizando clasificaciones diarias durante al menos dos ciclos menstruales consecutivos.

Los tratamientos convencionales para el dolor y malestar perimenstrual cíclico son diversos y numerosos³. Muchos de estos tratamientos tienen inconvenientes, incluidos costos significativos para las usuarias y el sistema de salud, algunos efectos secundarios inaceptables, interferencia con la función reproductiva de las mujeres y, lo que es más importante, para hasta el 40% de las pacientes, la falta de tratamiento de sus síntomas³. En respuesta, muchas mujeres han optado por utilizar terapias naturales para tratar el SPM⁴⁻⁶. En particular, las mujeres que experimentaron endometriosis y/o SPM frecuente, periodos irregulares o dismenorrea fueron significativamente más propensas a consumir fitoterapia que las mujeres que no padecían estos problemas menstruales⁷.

Se requiere evidencia científica confiable y sólida con respecto a la eficacia y seguridad de diferentes terapias naturales para tratar el SPM. Si bien se prescriben combinaciones de terapias naturales adaptadas a las necesidades de las mujeres, se percibe que existe un alto nivel de eficacia para el Sauzgatillo (*Vitex*

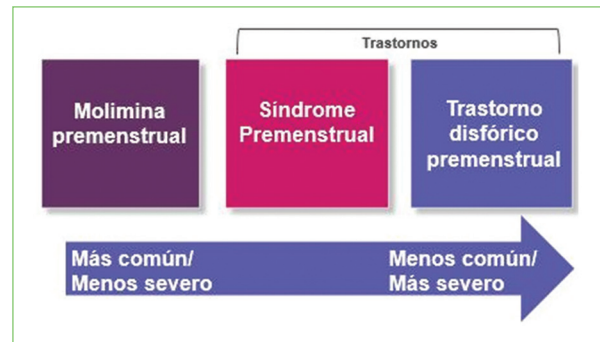


Figura 1. Trastornos premenstruales.

agnus-castus) en el tratamiento de la dismenorrea y el SPM, con bajos niveles de efectos adversos y una relación costo-beneficio potencialmente positiva⁸.

Los objetivos que se plantean en esta revisión son responder a las siguientes preguntas:

¿Es el Sauzgatillo una opción de tratamiento viable para el SPM? ¿Están su eficacia y seguridad en el tratamiento del SPM respaldadas?

Material y métodos

Se realizó una búsqueda e identificación de artículos publicados hasta mayo de 2022 recopilados por medio de sistemas de búsqueda electrónicos como Google Scholar, Medline, PubMed, Scopus, así como recursos secundarios, incluidos libros y actas de conferencias. Las palabras de búsqueda fueron: “*Vitex agnus-castus*”, “premenstrual syndrome” AND “dysmenorrhea”.

Síndrome premenstrual. Etiopatogenia

El ciclo menstrual es el proceso fisiológico en el que las fluctuaciones de las hormonas sexuales alteran el revestimiento del útero e impulsan la producción ovárica de óvulos para que pueda producirse la reproducción⁹. Las fluctuaciones hormonales del ciclo menstrual están reguladas por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que estimula la hipófisis anterior para que produzca la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH). Tanto la LH como la FSH estimulan los ovarios de las mujeres para producir estrógeno y progesterona. Luego, los niveles hormonales retroalimentan negativamente al hipotálamo y la hipófisis para disminuir la secreción de GnRH, LH y FSH⁹.

Dado que el SPM no ocurre antes de la menarquia, ni en el embarazo o en la posmenopausia, es necesaria la exposición a niveles fluctuantes de esteroides gonadales. La respuesta de una mujer a dichos cambios hormonales puede llevar a la expresión de los síntomas¹⁰, sugiriendo que algunas mujeres pudieran tener una respuesta patológica a la privación o a la exposición a la alopregnanolona, metabolito de la progesterona y agonista del ácido gamma aminobutírico¹¹. Es notable que el bloqueo de la producción de alopregnanolona reduce los síntomas premenstruales¹², y algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que son tratamientos efectivos para los trastornos premenstruales, también afectan a los niveles de alopregnanolona¹³.

La fisiopatología de los trastornos premenstruales sugiere que el déficit radica en la función del sistema de serotonina y, especialmente, del transportador de serotonina¹¹. El neurotransmisor serotonina está implicado en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, así como en el SPM¹¹. Los esteroides sexuales y sus receptores son abundantes en muchas regiones del cerebro que regulan las emociones y el comportamiento, como la amígdala, y modulan la transmisión de serotonina¹⁴.

Vitex agnus-castus

El Sauzgatillo o *Vitex agnus-castus* (VAC) es un arbusto caducifolio o un pequeño árbol de la familia *Lamiaceae*, originario de áreas que se extienden desde el Mediterráneo hasta el norte de la India¹⁵. Los frutos han sido utilizados tradicionalmente por sus propiedades emenagogas, lactagogas, antihelmínticas y antiinflamatorias¹⁶; mientras que, en términos de fitoterapia, se consideran la terapia natural más utilizada en el tratamiento del SPM⁸. También se cree que VAC fue utilizado por los monjes como anafrodisíaco, para disminuir su impulso sexual, de ahí los nombres comunes de pimienta de monje, árbol casto y Sauzgatillo¹⁵.

Los compuestos fitoquímicos de la fruta incluyen compuestos volátiles (aceite esencial), flavonoides y otros compuestos fenólicos, iridoides, cetosteroides y diterpenoides¹⁶.

El mayor cuerpo de evidencia se centra en el uso de VAC en el tratamiento del SPM. El Comité de Medicamentos a Base de Hierbas (HMPC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concluyó que un extracto seco (proporción fármaco-extracto 6-12:1; etanol 60%, m/m) se puede utilizar durante tres meses, 20 mg una vez al día, para el tratamiento del

SPM, mientras que para el uso prolongado se pueden utilizar otros preparados para el alivio de los síntomas leves del SPM¹⁷.

Mecanismo de acción

Se cree que el principal mecanismo de acción es la acción dopaminérgica, es decir, la unión a los receptores de dopamina seguida de una disminución de la liberación de prolactina (Tabla 1)^{8,18}. Rotundifurano, 6 β ,7 β diacetoxi-13-hidroxi-labda-8,14-dieno y clerodadienoles jugaron un papel crucial¹⁸. También se ha propuesto la implicación del sistema serotoninérgico, en particular en relación con el TDPM¹⁹.

Eficacia

El último metaanálisis que estudia la eficacia de VAC sobre placebo, en el que solo se incluyeron ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que cumplieron con los criterios de las recomendaciones CONSORT, se confirmó que las preparaciones de VAC son eficaces en la reducción de los síntomas del SPM: las mujeres que tomaron VAC tenían 2,57 (intervalo de confianza 95%: 1,52-4,35) veces más probabilidades de experimentar una remisión de los síntomas en comparación con las que tomaron el placebo²⁰. Sin embargo, los autores destacan las importantes limitaciones de los estudios evaluados²⁰.

Desde 2001, siete revisiones sistemáticas publicadas informaron que: VAC redujo los síntomas del TDPM en más del 50% después de dos meses, un efecto equivalente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina²¹; la VAC fue igual o mejor que la vitamina B6 en el tratamiento SPM, con ambos brindando una mejora de alrededor del 48%²¹; y las tasas de eficacia para VAC estuvieron entre el 52 y 85% en comparación con las del placebo, que estuvieron entre el 24 y 56%, después de tres ciclos de tratamiento⁶ con una mejoría tanto en los dominios físicos como psicológicos en SPM²¹. El uso de anticonceptivos orales no pareció afectar los resultados logrados con VAC²¹. Un metaanálisis que reúne los ensayos clínicos del tratamiento con VAC en la dismenorrea ha mostrado misma eficacia que los anticonceptivos orales²². También se ha hallado una eficacia similar al ácido mefenámico en la reducción del dolor menstrual²³. Se encontró una eficacia superior de VAC en ensayos con piridoxina, magnesio, *Hypericum perforatum* y vitamina E como comparadores²².

Tabla 1. Compuestos activos y principales mecanismos de acción del *Vitex agnus-castus*

Compuestos activos	Mecanismo de acción
Compuestos volátiles (aceite esencial), flavonoides y otros fenoles compuestos, irioides, cetosteroides, diterpenoides chastol y epicastol Casticina flavonol metoxilada (vitexicarpina)	– Unión a los receptores de dopamina seguida de una disminución de la liberación de prolactina – Implicación del sistema serotoninérgico – Disminución de los niveles de prolactina sérica

Además, la VAC ha demostrado ser un tratamiento seguro y efectivo para la mastalgia cíclica premenstrual en el último metaanálisis²⁴.

Seguridad

Según una revisión sistemática de los eventos adversos (EA) asociados con VAC, estos se evaluaron como leves, reversibles y equivalentes al placebo²⁵. Los EA con la incidencia más alta, notificados por el 2-5% de 9.335 usuarios, fueron náuseas, trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza y acné. Se considera que su uso no presenta riesgos graves^{21,25}. Existe una posibilidad teórica de que la VAC pueda interactuar con medicamentos que modulan la dopamina y las terapias hormonales basadas en la hipófisis, aunque aún no se han informado tales interacciones²⁵. Aunque se descubrió que la VAC no tiene efecto sobre la composición de la leche materna, no se ha establecido su seguridad durante el embarazo y la lactancia²⁵.

Limitaciones y fortalezas de esta revisión

Las revisiones de la literatura están expuestas a la posibilidad de presentar un elevado riesgo de sesgo, principalmente por su subjetividad. Las principales limitaciones de los estudios que reportamos incluyen, por ejemplo, diferentes preparaciones de VAC, diferentes criterios de diagnóstico y tamaños de muestra pequeños. Además, el efecto real del tratamiento puede estar sobreestimado debido al alto riesgo de sesgo, la alta heterogeneidad y el riesgo de sesgo de publicación. Finalmente, es habitual que los SPM cambien de un ciclo al siguiente y, por lo tanto, los diseños de los estudios no tienen en cuenta la posible variabilidad entre ciclos.

Sin embargo, en este artículo hemos incluido los principales metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre el VAC y SMP.

Conclusión

Estudios clínicos han mostrado la seguridad y una eficacia clínica mínima del 50% en el SPM del

Sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*), superior a placebo. La remisión de los síntomas fue 2,57 veces más probable en las mujeres que recibieron VAC que en las que recibieron un placebo. No obstante, existe controversia respecto a la eficacia debido a informes incompletos, especialmente en lo que respecta a la descripción del medicamento utilizado. Son necesarios nuevos ensayos bien diseñados para confirmar la eficacia de los extractos de VAC.

Los estudios preclínicos señalan un mecanismo de acción en su implicación sobre el sistema serotoninérgico, así como su unión a los receptores de dopamina, seguida de una disminución de la liberación de prolactina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ninguna fuente de financiamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Tiranini L, Nappi RE. Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Fac Rev*. 2022;11:11.
2. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):68-74.
3. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD001751.

4. Fisher C, Adams J, Hickman L, Sibbritt D. The use of complementary and alternative medicine by 7427 Australian women with cyclic perimenstrual pain and discomfort: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:129.
5. Chao MT, Abercrombie PD, Nakagawa S, Gregorich SE, Learman LA, Kuppermann M. Prevalence and use of complementary health approaches among women with chronic pelvic pain in a prospective cohort study. *Pain Med.* 2015;16(2):328-40.
6. Smith CA, Bateson DJ, Weisberg E. A survey describing the use of complementary therapies and medicines by women attending a family planning clinic. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:224.
7. Fisher C, Adams J, Frawley J, Hickman L, Sibbritt D. Western herbal medicine consultations for common menstrual problems; practitioner experiences and perceptions of treatment. *Phytother Res.* 2018;32(3):531-41.
8. Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Sollner Dolenc M, On Behalf Of The Oeonom. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. *Molecules.* 2021;26(24):7421.
9. Le J, Thomas N, Gurvich C. Cognition, the menstrual cycle, and premenstrual disorders: A review. *Brain Sci.* 2020;10(4):198.
10. Schmidt PJ, Martinez PE, Nieman LK, Koziol DE, Thompson KD, Schenkel L, et al. Premenstrual dysphoric disorder symptoms following ovarian suppression: Triggered by change in ovarian steroid levels but not continuous stable levels. *Am J Psychiatry.* 2017;174(10):980-9.
11. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):68-74.
12. Bixo M, Ekberg K, Poromaa IS, Hirschberg AL, Jonasson AF, Andréén L, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABA_A receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)-A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;80:46-55.
13. Chen S, Gao L, Li X, Ye Y. Allopregnanolone in mood disorders: Mechanism and therapeutic development. *Pharmacol Res.* 2021;169:105682.
14. Bethea CL, Lu NZ, Gundlah C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol.* 2002;23(1):41-100.
15. Schulz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler VE. Rational phytotherapy: A reference guide for physicians and pharmacists, 5th ed. Berlin/Heidelberg, Alemania: Springer; 2004. pp. 317-332.
16. Certo G, Costa R, D'Angelo V, Russo M, Albergamo A, Dugo G, et al. Anti-angiogenic activity and phytochemical screening of fruit fractions from *Vitex agnus castus*. *Nat Prod Res.* 2017;31(24):2850-6.
17. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. EMA/HMPC/606742/2017 European Union Herbal Monograph on *Vitex agnus-castus* L., Fructus [Internet]. European Medicines Agency; 27 de marzo de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf
18. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)--pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine.* 2003;10(4):348-57.
19. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD001396.
20. Csupor D, Lantos T, Hegyi P, Benkő R, Viola R, Gyöngyi Z, et al. *Vitex agnus-castus* in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Complement Ther Med.* 2019;47:102190.
21. van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med.* 2013;79(7):562-75.
22. Verkaik S, Kamperman AM, van Westrhenen R, Schulte PFJ. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of *Vitex agnus castus*: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):150-66.
23. Zeraati F, Shobeiri F, Nazari M, Araghchian M, Bekhradi R. Comparative evaluation of the efficacy of herbal drugs (fennel and vitagnus) and mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhea. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2014;19(6):581-4.
24. Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. *Vitex agnus-castus* for the treatment of cyclic mastalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(2):262-78.
25. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2005;28(4):319-32.