



A. R. Carmichael
Russells Hall Hospital, Dudley DY1 2HQ, West
Midlands, UK

Para contactar con el autor:
A. R. Carmichael, Consultant Surgeon,
Russells Hall Hospital, Dudley, DY1 2HQ, UK.
E-mail: homepac@doctors.org.uk

Link al artículo original (en inglés):
<http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/reprint/5/3/247>

Publicado originalmente en:
eCAM 2008;5(3)247-250;
doi:10.1093/ecam/nem074

© The Author 2007. Published by Oxford
University Press. All rights reserved. For
Permissions, please email:
journals.permissions@oxfordjournals.org

¿Se puede tratar la mastalgia con Vites Agnus Castus? ¿Cuál es la evidencia disponible?

RESUMEN

Se han sugerido múltiples tratamientos para el tratamiento de la mastalgia. Uno de éstos es el extracto del fruto del Vites Agnus castus L., comúnmente conocido como Agnus castus, un extracto del arbusto de hoja caduca que crece en el Mediterráneo Europeo y en Asia central (nota del traductor: en castellano se le conoce como Vitex, Árbol Casto o pimienta de los monjes). Se postula que Agnus castus es capaz de suprimir la hiperprolactinemia latente inducida por el estrés, que consiste en una liberación de niveles de prolactina suprafisiológicos en algunos pacientes en respuesta a estímulos estresantes. También se postula que Agnus castus podría ser efectivo en el tratamiento de la mastalgia cíclica gracias a la inhibición de la liberación del exceso de prolactina por un bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en la hipófisis. Los efectos adversos que ocurren con el tratamiento con Agnus castus son leves y reversibles. El objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia de Agnus castus en el tratamiento de la mastalgia. Se revisan de forma sistemática los datos provenientes de estudios aleatorizados y no aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de Agnus castus. Se concluye que Agnus castus puede ser considerado una alternativa fitoterapéutica eficaz en el tratamiento de la mastalgia.

Palabras clave: Mastalgia, síndrome premenstrual, tratamiento farmacológico, vitex

Introducción

La mastalgia es una condición clínica heterogénea cuya etiología permanece incierta en su mayor parte. Se estima que entre el 50% y el 80% de las mujeres han experimentado mastalgia en algún momento de sus vidas, pero solo en el 1% de ellas la mastalgia es un síntoma indicativo de cáncer de mama. La mastalgia crónica o recurrente, así como la falta de tratamientos eficaces, pueden mermar de forma importante la calidad de vida de una mujer. Por otra parte, se ha

comprobado que las pacientes que sufren de mastalgia presentan consecuencias psicológicas como depresión, sensación de impotencia o pérdida de la autoestima (1).

Se han propuesto muchos posibles tratamientos para el tratamiento de la mastalgia, uno de los cuales es el extracto del fruto del Vites *Agnus castus* L., comúnmente conocido como *Agnus castus*, un extracto del arbusto de hoja caduca que crece en el Mediterráneo Europeo y en Asia central. El uso de tratamientos a base de plantas para el tratamiento del dolor se ha evaluado en múltiples

estudios (2). Al igual que otros tratamientos fitoterapéuticos (3), se ha utilizado *Agnus castus* para tratar muchas dolencias relacionadas con la salud de la mujer, como problemas relacionados con la menstruación (amenorrea, dismenorrea), síndrome premenstrual, insuficiencia luteínica, hiperprolactinemia, infertilidad, acné, menopausia e interrupción de la lactancia (4-12). Se cree que los efectos beneficiosos de *Agnus castus* en el tratamiento de la mastalgia provienen de sus propiedades dopaminérgicas. El propósito de esta revisión es analizar el grado de evidencia disponible en la actualidad para la eficacia y seguridad de *Agnus castus* en el tratamiento de la mastalgia.

¿Cuál es el mecanismo de acción?

Agnus castus podría ser útil en el tratamiento de la mastalgia por sus efectos sobre la hiperprolactinemia latente, ya sea al nivel de los receptores estrogénicos o mediante mecanismos reconocidos.

Hiperprolactinemia latente

Algunos estudios sugieren que en algunas mujeres la mastalgia cíclica podría estar causada por una hiperprolactinemia latente inducida por el estrés (13,14). Algunas mujeres responden al estímulo de la liberación de prolactina con una hipersecreción de esta hormona que produce una estimulación de la glándula mamaria y acaba originando una mastalgia cíclica. *Agnus castus* podría ser eficaz en el tratamiento de este tipo de mastalgia cíclica al controlar la hipersecreción de prolactina. La capacidad para disminuir los niveles de prolactina en mujeres con mastalgia cíclica se ha puesto de manifiesto en estudios clínicos y de laboratorio (15-17). Se cree que el efecto supresor de la prolactina de *Agnus castus* se debe a un conjunto de diterpenos, entre los que se incluyen los clerodadienoles (15). Estos compuestos ejercen sus propiedades dopaminérgicas mediante su unión al receptor DA2, que suprime la liberación de prolactina, según demuestran los estudios con cultivos

de células lactotropas y los experimentos con animales *in vivo*. Estas sustancias poseen prácticamente la misma capacidad que la propia dopamina para suprimir la prolactina (15). En un estudio con células de pituitaria de rata *in vitro*, la adición de *Agnus castus* produjo una inhibición significativa de la secreción basal de prolactina, así como de la secreción de prolactina estimulada por TRH (*nota del traductor, la TRH es la hormona liberadora de tirotrópina, que se produce en el hipotálamo anterior y estimula la liberación de tirotrópina, que a su vez estimula la liberación de prolactina*) (18). En estos experimentos también se observó que la adición de un inhibidor del receptor dopaminérgico era capaz de bloquear la inhibición de la secreción de prolactina por *Agnus castus*. Algunos autores han sugerido que en virtud de sus propiedades dopaminérgicas, *Agnus castus* podría ser considerado una alternativa fitoterapéutica eficaz para el tratamiento de la hiperprolactinemia. En otros estudios se ha constatado que la inhibición de la secreción de prolactina producida por *Agnus castus* depende del nivel de prolactina inicial y de la dosis de *Agnus castus* utilizada, y es independiente de las gonadotropinas (19,20).

Unión a receptores estrogénicos

Se ha postulado que *Agnus castus* podría interactuar con las hormonas esteroideas para reducir el dolor causado por la mastalgia en algunas mujeres. El papel de los estrógenos en el desarrollo de la mastalgia no se conoce en su totalidad, pero se sabe que la medicación antiestrogénica posee efectos beneficiosos en el tratamiento de la mastalgia (21-24). Es posible que *Agnus castus* pueda bloquear los receptores estrogénicos mediante su unión a estos receptores, produciendo una actividad antiestrogénica. Algunos estudios experimentales han constatado que *Agnus castus* presenta una afinidad competitiva significativa por los receptores estrogénicos alfa y los beta, estimulando también la expresión del receptor de progesterona (25). El mecanismo exacto para explicar esta gran afinidad por los

receptores estrogénicos no se conoce completamente, pero se cree que podría estar mediado por algunos fitoestrógenos que no se habrían identificado todavía (15,26). Desde el punto de vista clínico, la medicación antiestrogénica ayuda a combatir la mastalgia. Sin embargo, no hay evidencia a favor de que *Agnus castus* presente actividad antiestrogénica, y de hecho podría presentar una débil actividad estrogénica. Por consiguiente, es posible que la afinidad de *Agnus castus* por los receptores estrogénicos no contribuya a su capacidad para aliviar la mastodinia. La apigenina presenta una afinidad aumentada para los receptores estrogénicos beta, que parecen estar implicados en la regulación del tejido graso mamario, pero no presenta ningún efecto sobre el útero, y sus efectos sobre el tejido óseo son escasos (15). También se ha observado que *Agnus castus* produce una regulación al alza de la pS2 (presenilina-2), un gen inducido por estrógenos en las células de neoplasia mamaria S30. Por lo tanto, es posible que *Agnus castus* presente una afinidad preferente con los receptores estrogénicos y pueda aliviar la mastalgia mediante el bloqueo de la actividad estrogénica de las células mamarias por medio de mecanismos por el momento desconocidos. Otros estudios experimentales sugieren que el ácido linoleico presente en los frutos del Vites *Agnus castus* podría unirse a los receptores estrogénicos e inducir ciertos genes dependientes de estrógenos. Sin embargo, se ha comprobado que la afinidad estrogénica del ácido linoleico se produce solo a concentraciones muy altas (25–30 μM), y por lo tanto es poco probable que este compuesto sea responsable de cualquier actividad terapéutica *in vivo* (27). Dado que los estrógenos pueden ejercer sus efectos sobre las células epiteliales mamarias mediante vías genómicas y no genómicas, el mecanismo exacto mediante el cual los estrógenos modulan la mastodinia no se conoce en su totalidad.

Seguridad de *Agnus castus*

Los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de *Agnus castus* son náuseas, cefalea, molestias gas-

trointestinales, problemas menstruales, acné, prurito y rash eritematoso. Se han revisado de forma reciente los datos disponibles provenientes de ensayos clínicos, estudios de vigilancia post-comercialización, encuestas, formularios de comunicación espontánea, fabricantes y organizaciones de fitoterapia han sido revisadas recientemente (28). Los efectos adversos asociados al tratamiento con *Agnus castus* son leves y reversibles, lo que indica que *Agnus castus* es un remedio fitoterapéutico seguro (28). La Comisión E Alemana ha aprobado el uso de *Agnus castus* para el tratamiento de la mastalgia. No se ha constatado la existencia de interacciones farmacológicas.

Evidencia de la efectividad de *Agnus castus* en el tratamiento de la mastalgia

La evidencia sobre la efectividad de *Agnus castus* en el tratamiento de la mastalgia proviene de estudios aleatorizados y estudios no aleatorizados. La Tabla 1 contiene un resumen de los datos más importantes.

Estudios no aleatorizados

Un ensayo multicéntrico no intervencionista (es decir, estudio abierto no controlado) que incluyó

a 1.634 pacientes con mastalgia cíclica como parte del síndrome premenstrual reveló que la frecuencia y severidad de la mastalgia cíclica disminuía tras 3 meses de terapia con *Agnus castus* (6,29). El 80% de los médicos y el 81% de las pacientes valoraron al *Agnus castus* como "bueno" o "muy bueno" para el tratamiento de la mastalgia. El 94% de las pacientes valoraron la tolerancia de *Agnus castus* como "buena" o "muy buena". No se produjeron efectos adversos importantes y se observaron efectos adversos menores en el 1% de las pacientes. Los autores sugieren que *Agnus castus* podría ser útil en el tratamiento de la mastalgia cíclica.

Un ensayo multicéntrico prospectivo investigó la eficacia de *Agnus castus* para el tratamiento de la mastalgia cíclica en 50 pacientes con síndrome premenstrual (30). Cuarenta y tres pacientes fueron tratadas diariamente con *Agnus castus* durante 3 ciclos menstruales. Al final del estudio, la mastalgia cíclica había disminuido de forma significativa, y se mantuvo un menor grado de mejoría (20%) hasta 3 meses después del cese del tratamiento ($P < 0,001$). Al inicio del tratamiento, la puntuación para *Agnus castus* fue más elevada durante la fase luteínica y más baja durante la fase folicular, como cabría esperar. Durante el tratamiento, la puntuación para *Agnus*

Tabla 1. EVIDENCIA DE LA UTILIDAD DE VITES AGNUS CASTUS EN EL TRATAMIENTO DE LA MASTALGIA CÍCLICA

Autor y Referencia	Tipo de estudio	Duración del tratamiento	Pacientes	Edad	Evaluación del dolor	Efectividad	Efectos adversos
Loch (29)	Cohortes	3 Meses	1634	36 (9)	Cuestionario	85% reducción	1%
Halaska (31)	Ensayo controlado aleatorizado con placebo	3 Meses	Vites Agnus castus 48 Placebo 49	36 (6)	Vites Agnus castus	54% reducción	5/48; 4/49
Atmaca (32)	Ensayo controlado aleatorizado con fluoxetina	2 Meses	Vites Agnus castus 20; Fluoxetina 21	33 (11)	Escala de depresión de Hamiltgton; DSR. CGI-SI	50% reducción	
Berger (30)	Cohortes	3 Meses	50	31 (8)	Vites Agnus castus	45% reducción	20/50
Schellenberg (33)	Ensayo controlado aleatorizado con placebo	3 Meses	Vites Agnus castus 86; Placebo 84	36		52% reducción	4/86; 3/84

Recibido el 26 de abril de 2006; aceptado el 18 de mayo de 2007.

castus disminuyó durante la fase luteínica tardía (47%; $P < 0,01$) y se mantuvo un 22% por debajo de la inicial ($P < 0,001$) 3 ciclos después del cese del tratamiento. Treinta y ocho pacientes valoraron la eficacia global como moderada o excelente, mientras que 5 pacientes no presentaron eficacia. Veinte pacientes (47%) presentaron un número total de 37 efectos secundarios menores, ninguno de estos de carácter importante.

Ensayos controlados aleatorizados

En un estudio doble ciego aleatorizado controlado con placebo que incluyó a 97 pacientes que sufrían de mastalgia cíclica (31), *Agnus castus* fue bien tolerado y resultó efectivo en el control de los síntomas de la mastalgia cíclica. La intensidad de la mastalgia en las pacientes tratadas con *Agnus castus* (medida mediante escalas visuo-analógicas) disminuyó de forma significativa tras 1 ó 2 ciclos de tratamiento, y esta reducción se mantuvo tras el tercer ciclo. Después de 1/2 ciclos de tratamiento la puntuación en las escalas visuo-analógicas disminuyó en 21mm/34mm en el grupo tratado con *Agnus castus* ($n=48$) en comparación con los 11mm/20mm observados en el grupo placebo ($n=49$) ($P=0,018$; $P=0,006$). La puntuación visuo-analógica fue inferior a 35 en el 71% de las pacientes tras 2 ciclos de tratamiento. El tratamiento con *Agnus castus* produjo una mejoría no solo en la intensidad del dolor, sino también en la duración del mismo. En el grupo tratado con *Agnus castus*, la mitad de las pacientes no presentó ningún tipo de dolor severo durante el ciclo menstrual, y solo el 25% presentó dolor severo durante el 4% de los días, mientras que estas mismas mujeres antes del tratamiento presentaban una mastalgia grave durante el 20% de los días. No hubo diferencias en la frecuencia de efectos adversos entre ambos grupos (*Agnus castus*: $n=5$; placebo: $n=4$).

La eficacia de *Agnus castus* para

el tratamiento de la mastalgia cíclica asociada con el trastorno disfórico premenstrual fue objeto de comparación con fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) en un ensayo controlado aleatorizado (32). Tras un periodo de reclutamiento de 2 meses, 41 pacientes fueron asignadas de forma aleatoria a fluoxetina o *Agnus castus* durante 2 meses de tratamiento prospectivo simple ciego con enmascaramiento del evaluador. En las pacientes tratadas con *Agnus castus*, la mastalgia cíclica mejoró en más del 50%. Los síntomas psicológicos mejoraron en el 68% de las pacientes tratadas con fluoxetina, y la mastalgia mejoró en el 58% de las pacientes tratadas con *Agnus castus*.

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo con un diseño de grupos paralelos en el que se administró *Agnus castus* o placebo a 170 mujeres durante 3 ciclos consecutivos (86 mujeres recibieron el tratamiento activo con *Agnus castus* y 84 mujeres recibieron placebo) (33). La edad media de las mujeres fue de 36 años. El estudio concluyó que la mejoría en la mastodinia fue superior en el grupo tratado con *Agnus castus* en comparación con el grupo placebo (52% versus 24%, $P < 0,001$). Siete mujeres presentaron efectos adversos leves (4 mujeres en el grupo de *Agnus castus*, y 3 mujeres en el grupo de placebo), ninguno de los cuales fue motivo de cese del tratamiento. Los autores concluyeron que *Agnus castus* es un tratamiento efectivo y bien tolerado para el alivio de los síntomas de la mastalgia asociada con el síndrome premenstrual.

Disponemos de datos provenientes de estudios aleatorizados y no aleatorizados correctamente diseñados que indican que *Agnus castus* es un tratamiento efectivo, seguro y bien tolerado en la mayoría de pacientes que sufren de mastalgia. Por lo tanto, el uso de *Agnus castus* estaría justificado para tratar la mastalgia cíclica durante al menos 3 ciclos menstruales.

Conclusión

En la actualidad disponemos de datos convincentes obtenidos mediante ensayos clínicos y estudios de laboratorio sobre la seguridad y efectividad de *Agnus castus* en el tratamiento de la mastalgia cíclica. *Agnus castus* presenta un perfil favorable de efectos adversos, y se puede utilizar de forma segura para el tratamiento de la mastalgia cíclica. ●

Referencias

- Poe RO, Lowell FM, Fox HM. Depression; study of 100 cases in a general hospital. *JAMA* 1966;195:345–50.
- Hankey A. CAM and the phenomenology of pain. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3:139–41.
- Adams JD Jr., Garcia C. Women's health among the Chumash. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3:125–31.
- Chopin LB. Vitex agnus castus essential oil and menopausal balance: a research update [Complementary Therapies in Nursing and Midwifery 8 (2003) 148–154]. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003;9:157–60.
- Bergmann J, Luft B, Boehmann S, Runnebaum B, Gerhard I. The efficacy of the complex medication Phyto-Hypophysin L in female, hormone-related sterility. A randomized, placebo-controlled clinical double-blind study. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000;7:190–9.
- Gerhard II, Patek A, Monga B, Blank A, Gorkow C. Mastodynon(R) bei weiblicher Sterilitat. *Forsch Komplementarmed* 1998;5:272–8.
- Amann W. Amenorrhoea. Favorable effect of Agnus castus (Agnolyt) on amenorrhoea. *ZFA (Stuttgart)* 1982;58:228–31.
- Amann W. Premenstrual water retention. Favorable effect of Agnus castus (Agnolyt) on premenstrual water retention. *ZFA (Stuttgart)* 1979;55:48–51.
- Amann W. Acne vulgaris and Agnus castus (Agnolyt). *Z Allgemeinmed* 1975;51:1645–48.
- Gorkow C, Wuttke W, Marz RW. Effectiveness of Vitex agnuscastus preparations. *Wien Med Wochenschr* 2002;152:364–72.
- Hobbs C. The chaste tree: Vitex agnus castus. *Pharm Hist* 1991;33:19–24.
- Huddleston M, Jackson EA. Is an extract of the fruit of Agnus Castus (chaste tree or chasteberry) effective for prevention of symptoms of premenstrual syndrome (PMS)? *J Fam Pract* 2001;50:298.
- Kumar S, Mansel RE, Scanlon MF, Hughes LE, Edwards CA, Woodhead JS, et al. Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotrophin releasing hormone/gonadotrophin releasing hormone stimulation in cyclical mastalgia. *Br J Surg* 1984;71:870–3.
- Mansel RE, Dogliotti L. European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet* 1990;335:190–3.
- Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus)-pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003;10:348–57.
- Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000;7:373–81.
- Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, et al. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993;43:752–6.
- Sliutz G, Speiser P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res* 1993;25:253–5.
- Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. 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;102:448–54.
- 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;104:447–53.
- Caleffi M, Fentiman IS, Clark GM, Wang DY, Needham J, Clark K, et al. Effect of tamoxifen on oestrogen binding, lipid and lipoprotein concentrations and blood clotting parameters in premenopausal women with breast pain. *J Endocrinol* 1988;119:335–9.
- Oksa S, Luukkaala T, Maenpaa J. Toremifene for premenstrual mastalgia: a randomised, placebo-controlled crossover study. *BJOG* 2006;113:713–8.
- Hamed H, Kotheri A, Beechey-Newman N, Fentiman IS. Toremifene, a new agent for treatment of mastalgia: an open study. *Int J Fertil Womens Med* 2004;49:278–80.
- Gong C, Song E, Jia W, Qin L, Guo J, Jia H, et al. A double-blind randomized controlled trial of toremifene therapy for mastalgia. *Arch Surg* 2006;141:43–7.
- Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breeman RB, Bhat KP, et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001;49:2472–9.
- Jarry H, Spengler B, Porzel A, Schmidt J, Wuttke W, Christoffel V. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnuscastus and isolated flavones. *Planta Med* 2003;69:945–7.
- 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 L. (chaste-berry). *Phytomedicine* 2004;11: 1:18–23.
- Daniele C, Thompson CJ, Pittler MH, Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2005;28:319–32.
- 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;9:315–20.
- Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattstrom A. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:150–53.
- 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;8:175–81.
- Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:191–95.
- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *Br Med J* 2001;322:134–7.

Journals Subscription Department

Oxford University Press
Great Clarendon Street
Oxford, OX2 6DP, UK
Tel: +44 (0)1865 353907
Fax: +44 (0)1865 353485

Consejo Editorial de eCAM

www.oxfordjournals.org/ecam/edboards.html