

## *Vitex agnus-castus*: sus propiedades fitoestrógenicas en la prevención y tratamiento de desórdenes endócrinos en mamíferos de importancia económica

Dr. César F. Pastelín-Rojas<sup>1</sup>, Eduardo Rivera-Rueda<sup>2</sup>

**Resumen:** En el presente manuscrito se hace una revisión de las propiedades fitoestrógenicas del Sauzgatillo o árbol casto (*Vitex agnus-castus*) en mamíferos de importancia económica. Estudios recientes han mostrado que los extractos de diferentes segmentos de *Vitex* tienen la capacidad de intensificar la probabilidad de fertilidad en mamíferos hembra, debido a que actúa contribuyendo en la regulación de la vía dopaminérgica en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada, cuya función es el control del ciclo estro o menstrual, la regulación de la concentración de las hormonas liberadoras de gonadotropinas y hormonas sexuales. Debido a que el sauzgatillo es eficaz en la regulación hormonal, puede revertir los efectos del desequilibrio que provoca el síndrome de ovario poliquístico. Asimismo, debido a sus propiedades regulatorias sobre el estrés oxidativo, se han descrito propiedades anti-envejecimiento. En machos reduce la libido con efectos inhibidores en la producción espermática, reduciendo así la tasa de fecundación y gestación.

**Palabras Clave:** Sauzgatillo, planta estrogénica, vías dopaminérgicas, mamíferos domésticos-laboratorio

### *Vitex agnus-castus: the phytoestrogenic properties in the prevention and treatment of endocrine disorders in mammals of economic importance*

**Abstract:** This paper presents a review of phytoestrogenic properties of chaste tree (*Vitex agnus-castus*) in mammals of economic importance. Recent studies have shown that extracts of different parts of the *Vitex* has the ability to intensify the fertility probability in female mammals, due to its contribution in regularizing the dopaminergic pathway in hypothalamic-pituitary-gonadal axis, whose function is to control estrus cycle or menstrual, regulate levels of gonadotropin-releasing hormone, and sexual hormones. Since *Vitex* is effective in hormonal regulation, it can revert the hormonal changes caused by polycystic ovary syndrome. Also, due to its regulatory properties on oxidative stress, it has been described as possessing anti-aging properties. This plant reduces sex drive (libido) in males, with inhibitory effects in sperm production, decreasing the fertilization and gestation rate.

**Key words:** Chaste tree, Phytoestrogens, Dopaminergic Pathways, Domestic-laboratory mammals

### Introducción

El género *Vitex agnus-castus* (Vac) proviene de la familia de las Verbenas (Verbenaceae), el cual consta de 60 especies que proliferan principalmente en el trópico y subtropical de ambos hemisferios (Hobbs, 1991). Es nativo de Europa Mediterránea y Asia Central (Neves y Da Camara, 2016). Probablemente fue llevada a América, específicamente a Brasil, durante la colonización Portuguesa (Neves y Da Camara, 2016). Dependiendo de la localización geográfica, el Vac recibe diferentes nombres: Pimienta de los monjes en Grecia; Gattilier en Francia; Agnocasto ó Pepe monks en Italia; Mönchspfeffer o Keuschtrauch en Alemania; Prstasta konopljika en Croacia; mërinë o marenë en Albania; árbol casto (Chaste tree o Chaste berry) en Estados Unidos; Liamba en Brasil; y Sauzgatillo en España y América Latina (Coelho et al. 2011; Gardiner, 2000; Ghedira y Goetz, 2016; Hobbs, 1991).

### Morfología

El sauzgatillo es un arbusto ornamental que mide de 1 a 2 metros de altura, pero en condiciones favorables puede superar los 6 metros. Una de sus características particulares más llamativas es que tiene un fuerte olor aromático. Las hojas del sauzgatillo son opuestas y caducas, largamente pecioladas, con el limbo palmado constituido de 5 a 7 folíolos lanceolados de hasta 13 centímetros (cm) de longitud, agudos. Un haz de color verde y un envés pubescente y grisáceo. Los frutos son carnosos globulares a oblongos, tienen un diámetro de 3 a 5 milímetros y son de color rojizo a negruzco. Cada fruto contiene 4 semillas y están envueltas en parte por un cáliz persistente de color gris verdoso. Las flores son de color azul violáceo, las cuales se agrupan en espigas florales de 8 a 10 cm de largo en los ápices de las ramas (Figura 1) (Cañigual, 2000; Renobales, 2001; Ghedira y Goetz, 2016; Wiesner, 2010).

<sup>1</sup> César F. Pastelín-Rojas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Km 7.5 Carretera Tecamachalco-Cañada Morelos. C. P. 75460. El Salado, Tecamachalco, Puebla, México.  
[cesar.pastelin@correo.buap.mx](mailto:cesar.pastelin@correo.buap.mx) (autor corresponsal)

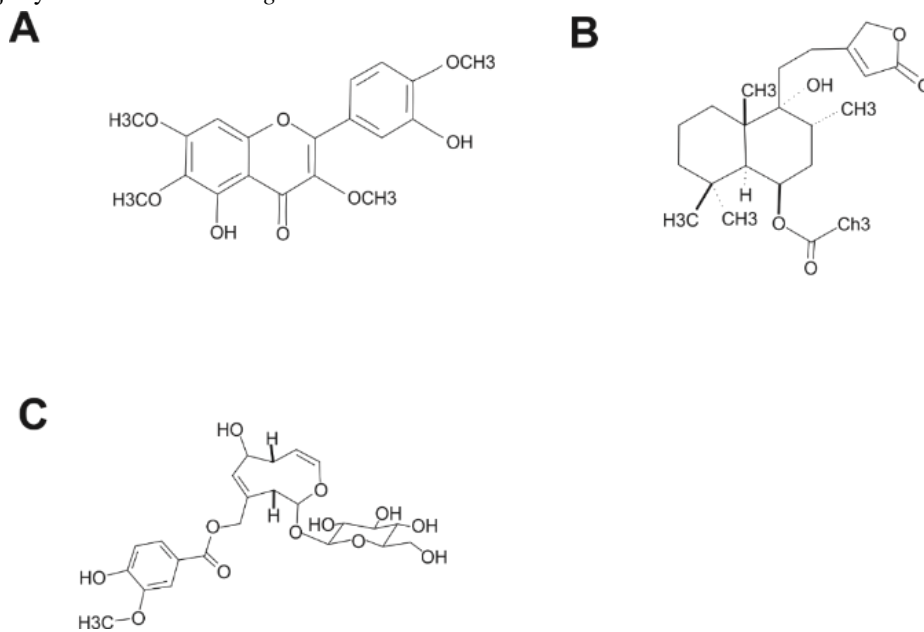
<sup>2</sup> Eduardo Rivera-Rueda, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Km 7.5 Carretera Tecamachalco-Cañada Morelos. C. P. 75460. El Salado, Tecamachalco, Puebla, México.



**Figura 1.** Morfología general de *Vitex agnus-castus*. Nótese en el recuadro un grupo de semillas envueltas por un cáliz persistente de color gris verdoso. Fotografía modificada de Cañigueral 2018.

### Composición química

El sauzgatillo es considerada una planta estrogénica. Dentro de sus componentes activos se encuentran algunos fitoestrógenos (equol), que son similares en forma y acción al 17 beta-estradiol. De igual manera se han identificado flavonoides como la luteolina, isorhamnetin, casticina, isoorientina, cinarosido, penduletina y apigenina (Figura 2A). Algunos diterpenos como vitexilactone (Figura 2B) tiene gran afinidad de unión hacia los receptores de dopamina (Diab et al. 2015; Ghedira y Goetz, 2016; Nasri et al. 2007; Ramezanloo et al. 2017). Estos inhiben la liberación de prolactina en la hipófisis (Mogheiseh et al. 2017). Además de iridoides (compuestos monotérmicos) tales como el agnuside, eustoside y aucubosido (Figura 2C). Cada estructura morfológica que conforma al sauzgatillo contiene una gama de ácidos grasos; de los cuales, pueden estar presentes en más de un elemento morfológico (como los frutos, las hojas y las flores) y en algunos casos son exclusivos de un solo componente estructural (Sorensen y Katsiotis, 1999; Neves y Da Camara, 2016; Gonçalves et al. 2017; Stojković et al. 2011; Ibrahim et al. 2009; Yilar et al. 2016) como se muestra en el Tabla 1 los primordiales compuestos (39) identificados que se logró por hidrodestilación de los frutos, las hojas y las flores de *Vitex agnus-castus*.



**Figura 2.** Estructura química de algunos fitoestrógenos presentes en *Vitex agnus-castus*. A. Flavonoide. B. Diterpeno. C. Iridoide.

**Tabla 1.** Aceites esenciales identificados en los frutos, las hojas y las flores de *Vitex agnus-castus*.

Componente	Fruto inmaduro	Fruto maduro	Hojas	Flores
$\alpha$ -tujeno	4	1	3,4	-
$\alpha$ -pineno	4	1,4,6	2,3,4,5	-
sabineno	4	1,4,6	3,4,5	-
$\beta$ -pineno	4	1,2,4	2,3,4,5	2
3-octaneno	-	1	-	-
mirreno	4	1,2,4,6	2,3,4,5	2
$\alpha$ -felandreno	-	1	2	-
$\alpha$ -terpineno	-	1	3,4,5	-
$\rho$ -cimeno	4	1,4,6	3,4,5	-
limoneno	4	1,4	3,4,5	-
1,8 cineol	4	1,2,4,6	2,3,4,5	2
$\beta$ -ocimeno	-	1,2	2,3	-
$\gamma$ -terpineno	-	1,2	2,3,4,5	-
$\alpha$ -terpinoleno	-	-	3,4,5	-
cis-sabineno hidrato	4	1,4	-	-
trans-sabineno hidrato	4	1,2,4	5	-
linalool	4	-	3,4,5	2
<i>cis-p-metano-2-en-1-ol</i>	4	1,2,4	2,4	2
<i>trans-p-mentano-2-en-1-ol</i>	4	1,2,4	4	2
terpeno-4-ol	4	1,2,4,6	2,3,4	2
$\alpha$ -terpineol	4	1,2,4,6	2,3,4,5	2
citronelol	-	1,4	4	2
$\alpha$ -terpinilo acetato	4	1,2,4	2,3,4	2
citronelol-acetato	-	1,4	3,4	-
$\beta$ -cariofileno	4	1,2,4,6	2,3,4,5	2
$\alpha$ -bergamoteno	4	1,2,4	2,4	2
$\alpha$ -humuleno	-	1,6	5	-
allo-aromendreno	-	1,6	3	-
$\gamma$ -muurolo	-	1	-	-
$\delta$ -cardineno	-	1	2,5	-
nerolidol	-	1,2	2	-
ledol	4	1,4	5	-
espatulenol	4	1,4,6	3,5	-
oxido de cariofileno	4	1,4,6	3,4,5	-
$\tau$ -cadinol	4	1,4	4	-
$\delta$ -terpineol	4	2,4	2,4	2
$\alpha\delta$ -terpineol acetato	4	2	-	-
$\alpha$ -cadinol	-	4	3,5	-
Z ( $\beta,\epsilon$ ) farneseno	4	1,2,4	2,3,4	2

**1.** (Sorensen & Katsiotis, 1999); **2.** (Neves & Da Camara, 2016); **3.** (Gonçalves et al., 2017); **4.** (Stojković et al., 2011); **5.** (Ibrahim et al., 2009); **6.** (Yilar, Bayan, & Onaran, 2016).

*Propiedades terapéuticas generales*

De las hojas del sauzgatillo se obtienen aceites para uso antimicrobiano (Ibrahim et al. 2009). Las semillas se utilizan como tratamiento para el manejo de desórdenes reproductivos en mujeres, incluyendo la insuficiencia de cuerpo lúteo y la insuficiencia de la producción de leche. Actualmente, se cree que el extracto de las semillas afecta la parte anterior de la hipófisis y, por tanto, reduce la concentración de prolactina (Gardiner, 2000; Liu et al. 2004). Algunos datos sugieren que el extracto de flores de sauzgatillo contienen componentes que inhiben la proliferación e inducen a la apoptosis en las líneas celulares epiteliales de la próstata humanas. Además, se utiliza como tratamiento eficaz para el agrandamiento de la glándula prostática (hiperplasia prostática benigna) (Stojković et al. 2011).

## Desarrollo

### Propiedades fitoestrógenicas en mamíferos de importancia económica

#### Mamíferos Domésticos

##### Vaca (Bovidae)

En las vacas, la baja fertilidad y la producción láctea están estrechamente relacionadas con la deficiencia lútea, asociada a la disminución de progesterona (P). De ahí que, algunos estudios han explorado alternativas diferentes a los tratamientos hormonales convencionales, para evitar posible riesgo a la salud del consumidor. Farhoodi et al. (2011) realizaron estudios preliminares de los efectos del extracto hidroalcohólico de Vac sobre el ciclo estral y sobre la función lútea en vacas lecheras. Se utilizaron 14 vacas Holstein divididas en dos grupos. El grupo control (n=7) y el grupo tratamiento (n=7). Después de 21 días de prescripción de 50 mililitros (ml) del extracto de Vac (EVac) en el grupo de tratamiento por vía oral, ambos grupos fueron sincronizados por dos inyecciones intramusculares (im) de prostaglandina (PGF2 $\alpha$ ) en 11 días de diferencia. Luego, la prescripción de EVac continuó durante 23 días, hasta el final del ciclo sincronizado. Durante el ciclo estral se colectó muestras de sangre en los días 1, 5, 9, 13, 18, 22 del ciclo estral (día 0= estro), y la concentración de P sérica se midió por radioinmunoensayo (RIA). Los resultados muestran que 45 días de prescripción del extracto en el grupo tratamiento presenta un incremento en el intervalo del ciclo estral con respecto al grupo control (22.3 días y 20.1 días respectivamente,  $p=0.05$ ; Tabla 2) y la concentración de P sérica promedio presenta un incremento en el grupo tratamiento con respecto al grupo control (2.88 $\pm$ 0.63 ng /ml, y 2.19 ng/ml, respectivamente) aproximadamente 32 por ciento del ciclo estudiado, pero no es estadísticamente significativo ( $p>0.05$ ; Tabla 3).

**Tabla 2.** Media de duración del ciclo estral (días) antes y después del tratamiento con *Vitex agnus-castus*.

Grupo	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Valor P
Control	22.29	20.14	0.05
Tratamiento	20.17	21.00	0.32

**Tabla 3.** Media de la concentración de la Progesterona Sérica (ng/ml) con tratamiento (EVac) y grupo de control.

Día del ciclo estral	Grupo Tratamiento	Grupo Control	Valor P
1	0.15 $\pm$ 0.82	0.58 $\pm$ 0.78	0.70
5	0.88 $\pm$ 0.82	0.65 $\pm$ 0.78	0.83
9	3.69 $\pm$ 0.82	2.43 $\pm$ 0.78	0.25
13	5.33 $\pm$ 0.82	4.58 $\pm$ 0.78	0.50
18	5.18 $\pm$ 0.82	5.20 $\pm$ 0.78	0.53
22	2.07 $\pm$ 0.85	0.97 $\pm$ 0.78	0.33
Todos los días	2.88 $\pm$ 0.63	2.19 $\pm$ 0.57	0.60

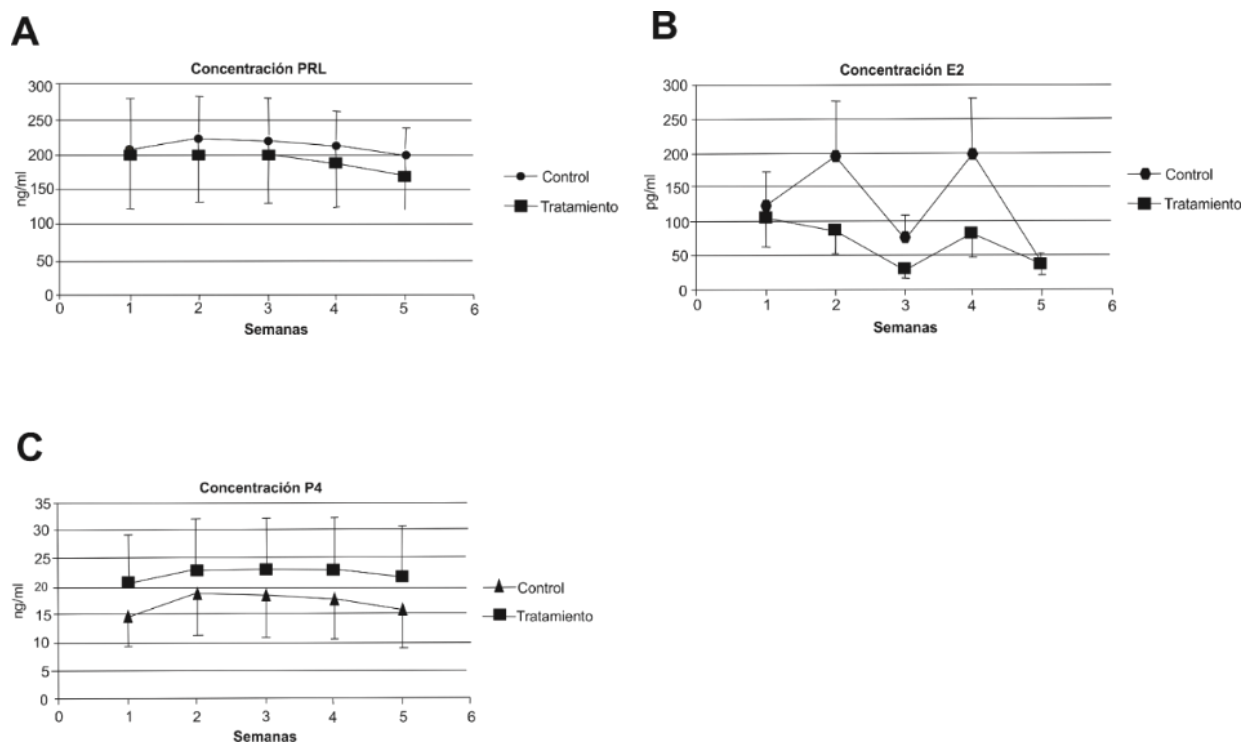
##### Perro (Canidae)

La inducción del estro en perras, es una practica común para la eficiencia reproductiva de la especie, de ahí que se utilicen tratamientos con hormonas y algunos alcaloides sintéticos. De estos últimos, la cabergolina tiene excelentes resultados controlando la secreción de prolactina (PRL) mediante la estimulación con dopamina. El inconveniente del alcaloide para inducir el estro es que es un proceso lento y depende de la fase del ciclo en la que se encuentre el animal al inicio del tratamiento; además, se requieren algunas semanas (de 1 a 4) para observar el comienzo del estro (Kutzler, 2007). Además de los alto costos, es por eso que surgió la búsqueda de nuevos tratamientos alternativos. Entre las alternativas, se ha reportado que el Vac regula la secreción de PRL y posee efetos sobre los cambios hormonales durante el ciclo estral. Mogheiseh et al., (2017) compararon el efecto del EVac versus cabergolina sobre la concentración de PRL y los cambios hormonales asociados con el ciclo estral de la perra. Utilizaron 12 perras-mixtas sanas cíclicas. Las perras fueron seleccionadas al azar en dos grupos. El grupo Vac: Seis perras recibieron diariamente 1.5 ml vía oral de EVac 80-90 mg/ml por 5 semanas. El grupo cabergolina: Seis perras recibieron mediante vía oral tabletas de cabergolina (dosis de 5  $\mu$ g/kg de peso corporal) por 5 semanas. Durante las 5 semanas se tomaron muestras de sangre y de citología vaginal. Los resultados de la citología vaginal, cuatro perros (cabergolina) y tres (EVac) se encontraban en estro después de 5 semanas de tratamiento (Tabla 4). Con respecto a la concentración promedio de PRL no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en 5 semanas. Los resultados se resumen en la Figura 3A. Los cambios promedio de la concentración de estradiol (E) durante las 5 semanas de estudio se muestra en la Figura 3B. Estos cambios no fueron significativos entre los grupos de tratamientos. Los cambios promedio de esta concentración hormonal durante las 5 semanas fueron significativos ( $p<0.01$ ). La diferencia en los

cambios promedios de esta concentración hormonal entre las semanas 2 y 3 ( $p < 0.01$ ), 2 y 5 ( $p < 0.05$ ) y entre las semanas 3 y 4 ( $p < 0.05$ ) fueron significativa (Figura 3B). Los cambios promedio de la concentración de P durante las 5 semanas no fueron estadísticamente significativos y no tuvieron una diferencia significativa entre los grupos (Figura 3C).

**Tabla 4.** Cambios en el ciclo estral de perros tratadas con cabergolina vs extracto de *Vitex agnus-castus* de la citología vaginal. Modificado Mosheiseh et al. 2017.

Grupo/Semana	1	2	3	4	5
Cabergolina	Diestro	Diestro	Anestro	Proestro	Proestro
Cabergolina	Anestro	Anestro	Anestro	Anestro	Estro
Cabergolina	Anestro	Anestro	Anestro	Proestro	Proestro
Cabergolina	Diestro	Diestro	Anestro	Anestro	Anestro
Cabergolina	Estro	Estro	Diestro	Diestro	Diestro
Cabergolina	Anestro	Anestro	Anestro	Anestro	Proestro
EVac	Anestro	Anestro	Anestro	Anestro	Anestro
EVac	Anestro	Anestro	Proestro*	Proestro	Proestro
EVac	Diestro	Diestro	Proestro	Proestro	Proestro
EVac	Anestro	Anestro	Anestro	Proestro	Proestro
EVac	Estro	Estro	Diestro	Diestro	Diestro
EVac	Diestro	Diestro	Diestro	Anestro	Anestro



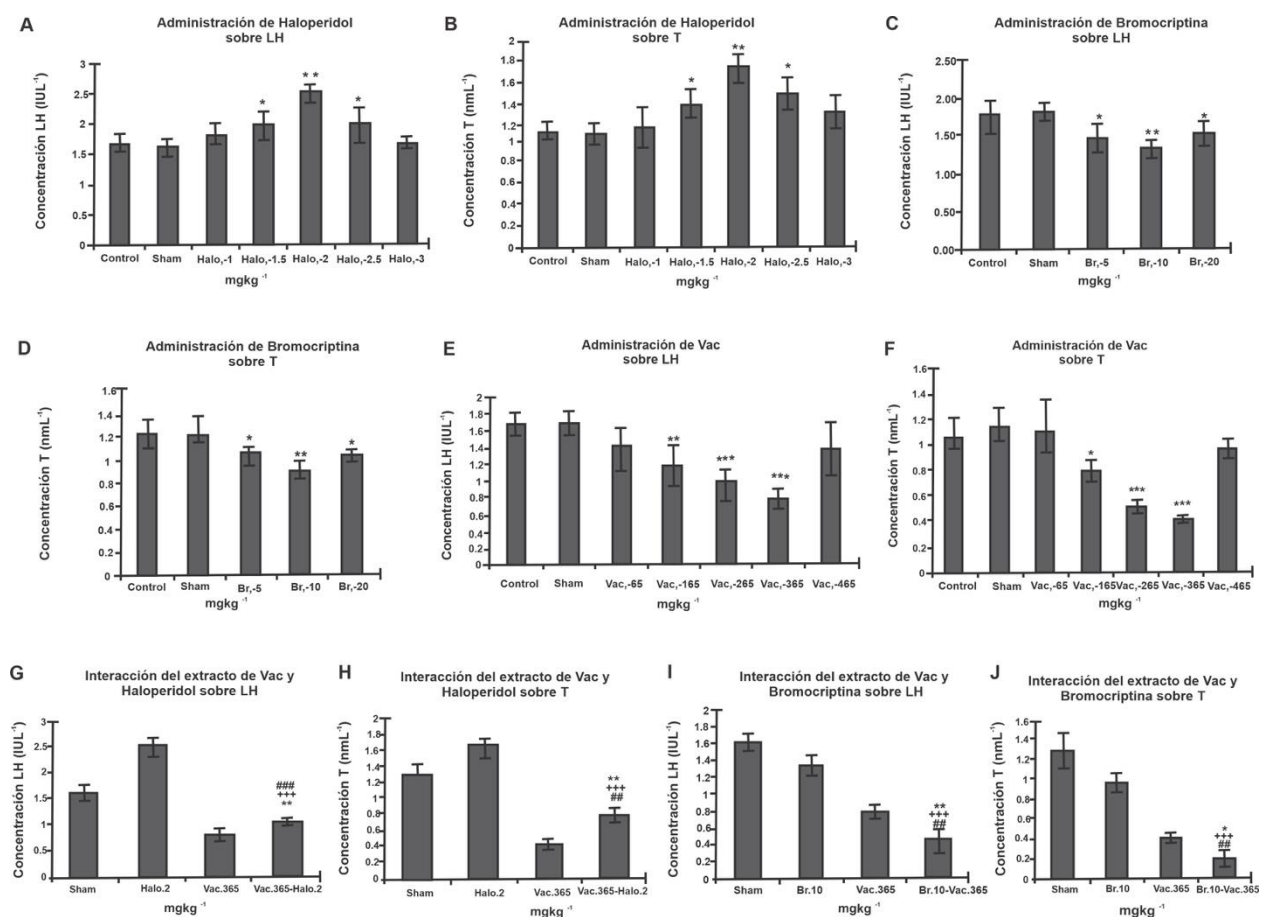
**Figura 3.** Cambios de concentraciones séricas de gonadotropinas durante 5 semanas en tratamiento (Vac) y control (cabergolina) en perros. A) Prolactina. (PRL) B) Estradiol (E). C) Progesterona (P).

*Mamíferos de Laboratorio*  
 Ratón (Muridae)

1. Efecto de Vac sobre la fisiología reproductiva

Como se mencionó anteriormente, el EVac puede ser útil para la prevención y tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, así como el cáncer de próstata (Weisskoof et al. 2005). De ahí que, Nasri et al. (2007) realizaron un estudio para evaluar el efecto de Vac en la fisiología reproductiva del ratón macho. Su objetivo fue estudiar el efecto del EVac sobre la concentración de la hormona luteinizante (LH) y la testosterona (T) y su interacción con el

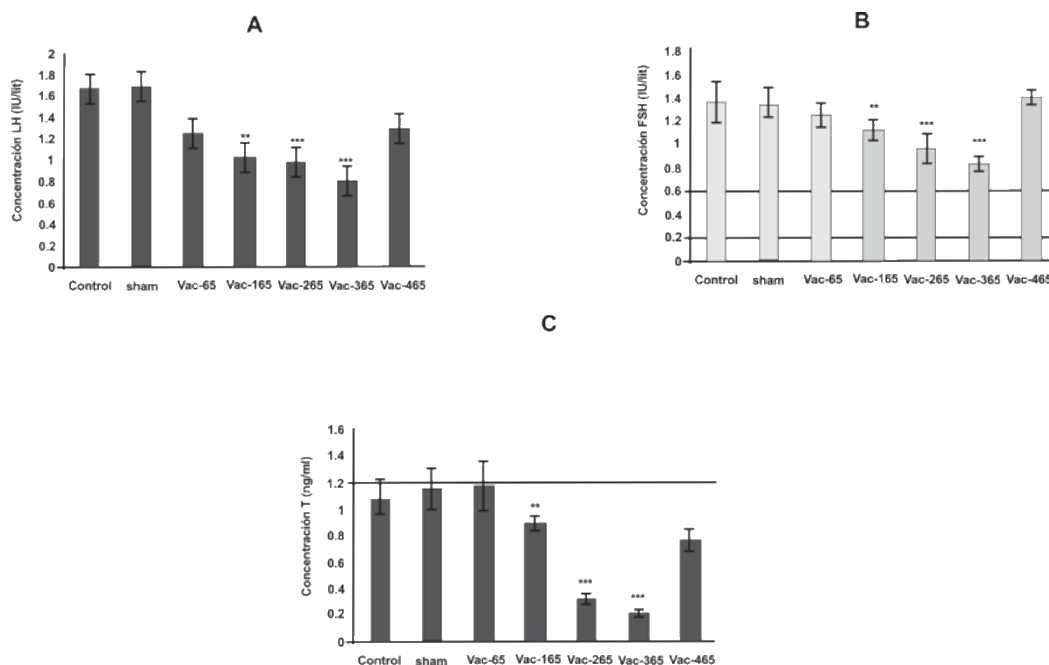
sistema dopaminérgico del ratón. Se utilizaron ratones machos de la cepa Balb/C a los cuales se les inyectó por vía intraperitoneal extracto de frutos hidroalcohólico de Vac a concentraciones de 65, 165, 265, 365, 465 mg/kg<sup>-1</sup>, bromocriptina como un agonista del receptor de dopamina: 5, 10, 20 mg/kg<sup>-1</sup> y haloperidol como un agonista del receptor de dopamina: 1, 1.5, 2, 2.5, 3 mg/kg<sup>-1</sup> diariamente por 30 días (n=6). Después de la última inyección, bajo la anestesia general se recolectó muestras de sangre de los animales de la vena porta del hígado y el suero fue almacenado a -20 °C. Luego, LH y T de los suero se midieron por RIA. Las concentraciones hormonales se analizaron mediante un KIT de radioinmunoensayo de Kavoshyar. Los resultados muestran que el haloperidol incrementa las concentraciones de LH y T comparados con el grupo control y el grupo sham. La alta dosis efectiva de haloperidol fue de 2 mg Kg<sup>-1</sup> (Figura 4 A y B). La bromocriptina (Br) inhibe la concentración de LH y T comparado con el grupo control y el grupo sham. La concentración menor de hormonas fue 10 mg Kg<sup>-1</sup> (Figura 4 C y D). El EVac disminuyó la concentración de LH y T comparado con el grupo control y el grupo sham. La dosis más efectiva del EVac se fue de 365 mg/Kg (Figura 4 E y F). La coadministración de EVac y haloperidol disminuyó la concentración de LH y T (Figura 4 G y H). La coadministración de EVac y Br disminuye la concentración de LH y T (Figura 4 I y J). Por otra parte, Rohani et al. (2004) evaluarón los efectos del extracto de frutas de Vac (LD50) sobre la actividad del eje hipotálamo-gónadas en ratones hembra (5 grupos) de la cepa Balb/C, a los cuales se les inyectó intraperitonealmente DL50 con una dosis de 65, 165, 265, 365, 465 mg/kg durante 30 días.



**Figura 4.** El efecto de diferentes dosis de haloperidol (Halo) o vehículo en el nivel sérico de LH (A) y de T (B) en ratones macho después de 30 días de tratamiento. Cada grupo de 6 animales y las barras representa la media±SD. \**p*<0.05, \*\**p*<0.01. El efecto de diferentes dosis de bromocriptina (Br) o vehículo en el nivel sérico de LH (C) y de T (D) \**p*<0.05, \*\**p*<0.01. El efecto de diferentes dosis de *Vitex agnus-castus* (Vac) o vehículo en el nivel sérico de LH (E) y de T (F) \**p*<0.01; \**p*<0.05 (F), \*\*\**p*<0.001 cuando los datos obtenidos de los animales tratados son comparados con animales sham. El efecto de la coadministración de Vac y Halo o vehículo en el nivel sérico de LH (G) y de T (H) ###*p*<0.001; ###*p*<0.01 (H) cuando los datos obtenidos de la combinación de animales tratados son comparados con animales sham, +++*p*<0.001 cuando los datos obtenidos de la combinación de animales tratados con animales inyectados con Halo, \*\**p*<0.01 cuando los datos obtenidos de la combinación de los animales tratados son comparados con animales tratados solamente con Vac. El efecto de la coadministración Vac y Br o vehículo en el nivel sérico de LH (I) y T (J) ###*p*<0.001 cuando los datos obtenidos de la combinación de animales tratados son

comparados con animales sham, +++ $p < 0.001$ , cuando los datos obtenidos de la combinación de animales tratados son comparados inyectados con Br, \*\* $p < 0.01$ ; \* $p < 0.05$  (J) cuando los datos obtenidos de la combinación de animales tratados son comparados con animales experimentales que reciben únicamente Vac.

Después de la última inyección se recolectaron las muestras de sangre y se midió la concentración de la hormona folículo estimulante (FSH), LH y T mediante RIA. Los resultados observados de este estudio muestran que el EVac disminuyó la concentración de LH, FSH y T (Figura 5 A, B, y C) comparado con el grupo control y sham. La dosis óptima de EVac fue de 365 mg/kg.

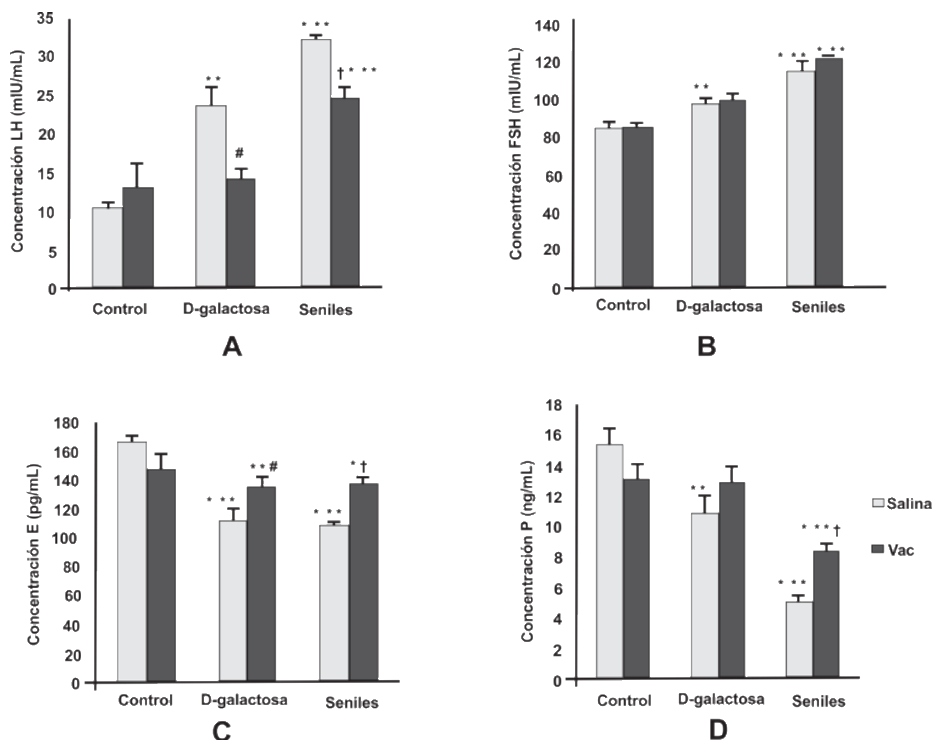


**Figura 5.** Efecto de diferentes dosis de *Vitex agnus-castus L* en la: A) Concentración LH \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . B) Concentración FSH \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . C) Concentración T \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

## 2. Efecto de Vac sobre la fisiología del envejecimiento

En las mujeres, el envejecimiento se asocia a la pérdida de la función ovárica, y se sabe que el número de personas senescentes están aumentando debido a un incremento en la esperanza de vida. Lo que ha llevado a algunos investigadores a escudriñar y realizar prototipos alternativos a los convencionales para prevenir y tratar enfermedades y condiciones deleteras asociadas con la senectud. Entre las alternativas para prevenir los efectos adversos de la pérdida de la función de las gónadas, se encuentra el uso del Vac por sus propiedades antioxidante y debido a su contenido de flavonoides, diterpenoides y ecdisteroideos (Ahangarpour et al. 2016). Lo que lo hace un excelente modelo para contrarrestar los efectos adversos de la senectud. De ahí que Ahangarpour *et al.*, (2016) analizaron el efecto anti-envejecimiento del extracto de fruta de Vac en el tejido ovárico y uterino, sobre la concentración de hormonas sexuales e índices antioxidantes en ratones hembras. Los ratones hembra fueron inyectados subcutáneamente con D-galactosa (500 mg/kg/d por 45 días). Se usó EVac (600mg/kg/dos veces al día; durante los últimos 7 días por sonda nasogástrica) para tratar el envejecimiento inducido por D-galactosa y el envejecimiento natural en ratones hembra. Para ello, utilizaron ratones hembras de la cepa NMRI (n= 72: 48 hembras jóvenes de 3 meses de edad; 24 hembras seniles de 18 a 24 meses de edad). Los biomodelos fueron seleccionados al azar y divididos en 6 grupos (12 ratones hembras por cada grupo). El grupo control (GC): ratas hembras a las que se les administró solución salina por sonda nasogástrica (ng). El grupo Vac (GVac): ratones hembras a las que se les administró EVac. El grupo D-galactosa (GDG): ratones hembras inyectados con D-Galactosa s.c. El grupo Vac con D-Galactosa (GV+DG): ratones hembras inyectados s.c D-galactosa y se administró EVac. El grupo senil (GS) ratones hembra de 18 a 24 meses de edad. El grupo Vac+seniles (GVac+S; 18 a 24 meses de edad): ratones hembra a los que se les administró EVac. Los índices de antioxidantes y los niveles de hormonas sexuales se midieron por ensayo inmunoenzimático (por sus siglas en inglés: ELISA). Los ovarios y el útero se procesaron con técnicas histológicas para su análisis. Los resultados en este estudio muestran los efectos de Vac sobre la concentración de las hormonas sexuales; la concentración de LH incremento

significativamente en el GDG y en el GS. Vac disminuyó significativamente las concentraciones de LH en los animales tratados con el EVac+D-Galactosa. La concentración de LH también disminuyó significativamente en el GVac+S (Figura 6A). La concentración de FSH aumentó significativamente en el GDG y GS. Vac no cambio la concentración FSH en ningún grupo experimental (Figura 6B). La concentración de E disminuyó significativa en el GDG y GS. Vac incrementó significativa la concentración de E en el GVac+DG y en el GVac+S (Figura 6C). La D-Galactosa disminuyó la concentración de P. La concentración P también se redujo significativamente el GS. Por otra parte, la concentración de P aumentó significativamente en el Gvac+S y finalmente, la concentración de P no presentó cambios significativos en el GVac+DG (Figura 6D). Además, La D-galactosa interrumpe el ciclo estral y daña el tejido ovárico y uterino. El efecto de Vac sobre el tejido ovárico y uterino se obervó que se invirtió efectivamente estas alteraciones morfohistológicas. Con respecto al efecto de Vac sobre el peso de los ovarios y el útero, hubo un aumento significativo en el peso corporal en GDG+S Gs (Tabla 5).



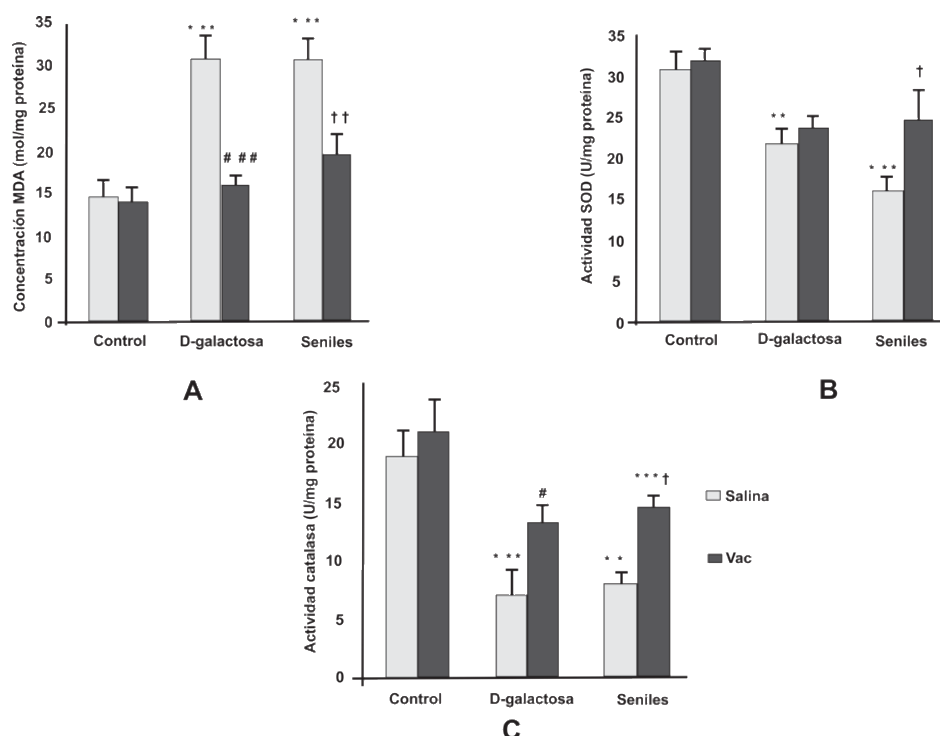
**Figura 6.** Los efectos de *Vitex agnus-castus* (Vac; 60 mg/kg) sobre las concentraciones de (A) LH, (B) FSH, (C) E, (D) P en el control, tratado con D-galactosa y en ratones del grupo senil (n=12). Los datos se presentan como la media±el error estándar de la media. Basado en el análisis unidireccional de la varianza y las pruebas post hoc de diferencias menos-significativa, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  y \*\*\* $p < 0.001$ , en comparación con el grupo control; # $p < 0.05$ , en comparación con el grupo D-galactosa, † $p < 0.05$ , en comparación con el grupo envejecimiento.

**Tabla 5.** Efecto de Vac sobre el peso corporal, peso de los ovarios y del útero y porcentaje peso/peso corporal normal de los ovarios y útero, D-galactosa y grupo de ratones seniles. \* $p < 0.05$ , comparado con el grupo control; † $p < 0.05$ , comparado con el grupo D-galactosa; \*\*\* $p < 0.05$ , comparado con el grupo envejecimiento.

Grupo	Peso corporal (g)	Peso ovarios y útero (g)	Peso de ovarios y útero/ peso corporal (%)
Control	29.95±0.19	0.155±0.001	0.517±0.05
Vac	29.82±1.1	0.157±0.02	0.526±0.05
D-galactosa	31.98±0.4*	0.127±0.01	0.399±0.03*
Vac+D-galactosa	29.58±0.4**	0.144±0.01	0.490±0.03
Envejecimiento	32.78±0.42*	0.123±0.01	0.376±0.02
Vac+envejecimiento	29.82±0.95***	0.149±0.01	0.500±0.04



Finalmente se observó que el efecto de Vac sobre los índices antioxidantes de los tejidos ováricos y úterino de la malondiadehído (por sus siglas en inglés: MDA) aumento significativamente y la actividad de la enzima dismutasa superóxido (por sus siglas en SOD) y catalasa disminuyó significativamente. El Vac disminuyó significativamente en el nivel tisular de MDA y aumentó la actividad de la catalasa. Sin embargo, el Vac no aumentó significativamente la actividad de SOD en el GV+GDG. El tratamiento de los ratones hembras seniles con Vac disminuyó significativamente las concentraciones de MDA y aumentó la SOD y la actividad de catalasa (Figura 7). Vac es útil para el tratamiento de ciertos problemas de envejecimiento, como el estrés oxidativo, la atrofia del endometrio, el envejecimiento prematuro femenino y síndrome posmenopáusico.

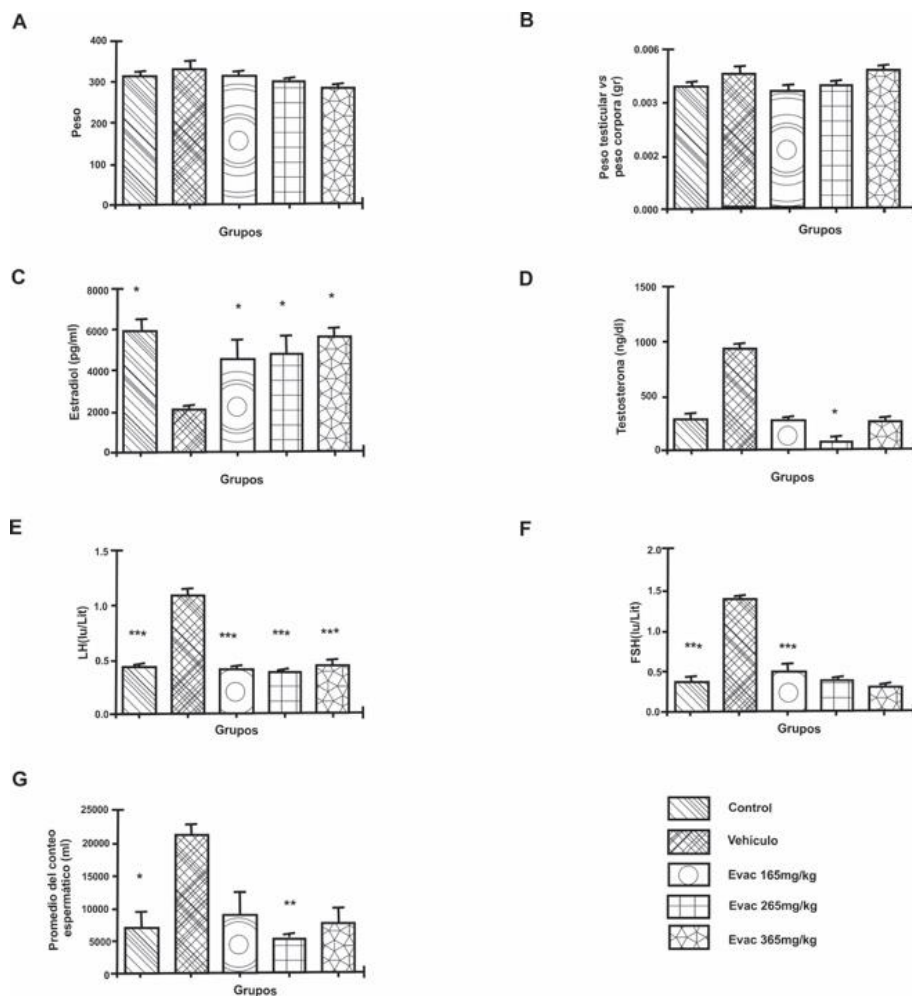


**Figura 7.** Los Efectos de *Vitex agnus-castus* (Vac; 600 mg/kg) sobre (A) Concentración MDA, (B) Actividad SOD, y (C) Actividad de catalasa en tejido uterino y ovárico en los grupos control y tratados con D-galactosa, Grupos de ratones seniles; (n1/4 12). Los datos son presentados como la media±el error estándar de la media. Basado en un análisis de varianza de una vía y una prueba post hoc de diferencia menos-significativa, \*\* $p < 0.01$  y \*\*\* $p < 0.001$ , comparado con el grupo control; # $p < 0.05$  y ### $p < 0.001$ , comparado con el grupo D- galactosa; y † $p < 0.001$  y †† $p < 0.001$ , comparada con el grupo senil. MDA ¼ malondialdehído; SOD ¼ dismutasa superóxido.

#### Rata (Muridae)

Estudios recientes han mostrado la importancia de los fitoestrógenos en los procesos de gestación. Ante ello, Ramezanloo et al. 2017 realizaron un estudio para probar el efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de Vac en los índices de gestación en rata macho. Se utilizaron machos adultos de la cepa Sprague Dawley, se dividieron en cinco grupos (n=6) a los cuales se les administró tres dosis de 165, 265, y 365 mg/kg de peso. El primer grupo (vehículo) se le administró 1 mililitro diariamante solución salina durante 49 días. Al segundo grupo (control positivo de soja) se administró 1 mililitro diariamante polvo de soja hidroalcohólico con una dosis de 120 mg/kg durante 49 días. El tercer grupo (experimental 1) se adminstró 1 mililitro diariamante extracto Vac con una dosis de 165 mg/kg por 49 días. El cuarto grupo (experimental 2) se le adminstró diariamante 1 mililitro de Vac con una dosis de 265 mg/kg durante 49 días. El quinto grupo (experimental 3) se le administro diariamante 1 mililitro de Vac con una dosis 365 mg/kg durante 49 días. El EVac, no tuvo efectos sobre el peso de las ratas vehículo, control y extracto de soja (Figura 8 A). Con respecto al efecto del extracto de Vac sobre la relación entre el peso del testículo izquierdo y el peso corporal de la rata no se observó una diferencia significativa el grupo el control, el tratado con vehículo y el de soja (Figura 8 B). El efecto del extracto de Vac, no tuvo efectos sobre la concnecración de P, LH, FSH con respecto al control, vehículo y soja (Figura 8 C-F). La concentración de E aumentó significativamente con respecto al grupo vehículo (dosis de 365 mg/kg; Figura 8 C). El efecto extracto de Vac en el conteo de espermatozoides indujo una diferencia significativa entre el control, el vehículo y la soja sobre el decremento de espermatozoides en el epidídimo

en comparación con el grupo control (Figura 8 G). El efecto del EVac en estudios histológicos del tejido testicular, mostró que el centro de los túbulos seminíferos disminuye la línea celular espermática con un incremento en la dosis de EVac. También había algunos campos acidófilos en el centro de conductos seminíferos que indicaban necrosis. Se observaron capilares intersticiales y células de Leyding. En línea con el aumento de la dosis del extracto (365 mg/kg) en grupos experimentales, se aumentó el grosor de las paredes circundantes de los conductos seminíferos y se observó que las paredes fueron destruidas en algunas partes y completamente deformadas de su estado natural.

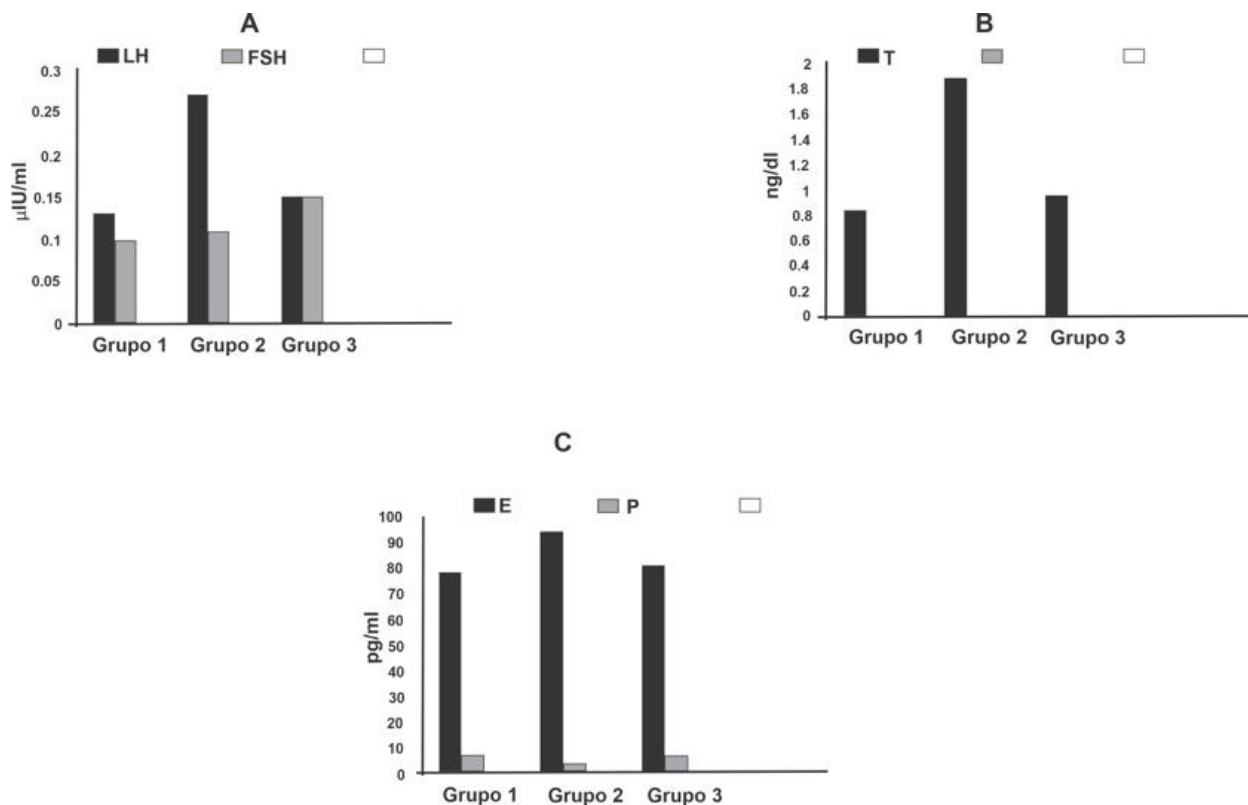


**Figura 8.** El efecto del extracto hidroalcohólico en ratas en concentración hormonal de estradio (A), testosterona (B), LH (C) y FSH (D); y sobre el conteo espermático (E). Observe que la dosis está dada en mg/kg.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las endocrinopatías más comunes en las mujeres. Su incidencia se evalúa en el 6-8% de la población femenina en edad reproductiva. Es causada por un desequilibrio de las hormonas sexuales femeninas. El Vac ha sido considerado como una importante fitomedicina para tratar trastornos ginecológicos. También, se ha utilizado para inhibición de la secreción de PRL. Los efectos dopaminérgicos y estrogénicos y algunos estudios clínicos han indicado que Vac puede ser utilizado como tratamiento potencial para la infertilidad debida a la hiperprolactinemia y al defecto de la fase lútea. De ahí que, Sugantha, 2017., estudio los efectos de Vac sobre los desequilibrios hormonales en el SOP. Para ello, se utilizaron 21 ratas hembras adultas Wistar; las cuales fueron divididas en 3 grupos (n=7 por grupo). Grupo control (GC): ovarios normales. Grupo SOP (GSOP): ratas a las que se le administro valerato de estradiol (8 mg im) para inducir la presencia del SOP. Grupo tratamiento con Vac (GVac): ratas con el SOP son tratadas con extracto de fruta de Vac. Los resultados de este estudio mostraron que la concentración de LH fue elava en el GSOP ( $0.27 \pm 0.02 \mu\text{U/ml}$ ) en comparación con el GC ( $0.13 \pm 0.02 \mu\text{U/ml}$ ). Pero no hubo diferencias significativas en la concentración de FSH entre los grupos de estudio. Esta secreción

inadecuada de LH y FSH conduce a una relación LH/ FSH anormal, que es uno de los rasgos característicos del SOP. Aunque no hubo cambios en la concentración de FSH de las ratas del GSOP, las concentraciones de LH aumentaron significativamente. Esta concentración alta disminuyó gradualmente en ratas tratadas con Vac en el GVac ( $0.15 \pm 0.02 \mu\text{U/ml}$ ) y fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ; figura 9A). La proporción más alta de LH/FSH se observó en el GSOP con una proporción de 2:4. Esta relación casi se invirtió y alcanzó la proporción de 1:0 en ratas tratadas con Vac. La concentración de T y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA) fueron más altas en ratas inducidas el SOP, lo cual es característico de hiperandrogenismo. La concentración de T ( $1.88 \pm 0.23 \text{ ng/dl}$ ; Figura 9B) y DHEA ( $245.85 \pm 4.09 \mu\text{g/dl}$ ) en el GSOP aumentaron en comparación con el GC y fueron altamente significativa ( $p < 0.001$ ). Este aumento relativo en la concentración no unidas de DHEA y T están clínicamente relacionado con el hiperandrogenismo de Hirsutismo. La terapia a base de Vac fue altamente eficaz para controlar la concentración de T y DHEAS. Esto se reflejó en la concentración de T ( $0.95 \pm 0.17$ ) y DHEAS ( $218 \pm 2.13 \mu\text{g/dl}$ ) en el GVac y fue altamente significativo ( $p < 0.001$ ).

El desequilibrio hormonal subyacente también existe en la concentración de E. La concentración de E2 fue altamente significativo en el grupo GSOP ( $94.31 \pm 0.68 \text{ pg/ml}$ ) en comparación con el GC ( $78.37 \pm 0.83 \text{ pg/ml}$ ) pero disminuyó significativamente en el GV ( $81.05 \pm 0.61 \text{ pg/ml}$ ) y fue altamente significativo ( $p < 0.001$ ). También se observó una disminución de la concentración de P en ratas de GSOP ( $3.9 \pm 0.24 \text{ pg/ml}$ ) y Vac fue altamente eficaz para aumentar significativamente la concentración de P en el GVac ( $7.14 \pm 0.33 \text{ pg/ml}$ ; Figura 9C). Estos resultados muestran claramente que el Vac fue eficaz para superar la insuficiencia de la fase lútea de la P. Las ratas inducidas SOP mostraron altos niveles de PRL ( $21.85 \pm 0.59 \text{ ng/dl}$ ) en comparación con las ratas control ( $10.95 \pm 0.81 \text{ ng/ml}$ ), pero se observó una reducción significativa con el tratamiento de Vac en el GVac ( $12.03 \pm 0.92 \text{ png/ml}$ ) y fue altamente significativo ( $p < 0.001$ ) (Tabla 6).



**Figura 9.** En A. La concentración de LH y FSH entre el control y grupos de estudio. En B. La concentración de T entre el control y grupos de estudios. En C. La concentración de Estradiol y Progesterona entre control y grupos de estudios.

**Tabla 6.** Perfiles hormonales entre el control y los grupos de estudio.

<b>Variables</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
LH ( $\mu$ IU/ml)	0.13 $\pm$ 0.02	0.27 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.02
FSH ( $\mu$ IU/ml)	0.10 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.03
T (ng/dl)	0.83 $\pm$ 0.07	1.88 $\pm$ 0.23	0.95 $\pm$ 0.17
E2 (pg/ml)	78.37 $\pm$ 0.83	94.31 $\pm$ 0.68	81.05 $\pm$ 0.60
P4(pg/ml)	7.33 $\pm$ 0.2	3.9 $\pm$ 0.24	7.14 $\pm$ 0.3
DHEAS ( $\mu$ g/dl)	212.28 $\pm$ 3.35	245.85 $\pm$ 4.09	212.28 $\pm$ 2.13
PRL(ng/dl)	10.95 $\pm$ 0.81	21.85 $\pm$ 0.59	12.03 $\pm$ 0.92
LH/FSH	1.3	2.4	1.0

### Conclusiones

En bovinos tratados con extracto de hierba de Vac se reflejó un aumento de 22 a 29 días de su ciclo estral y en la concentración de progesterona, tal vez sea un remedio alternativo en el manejo de la reproducción de vacas lecheras. En caninos tratados con el principio activo de Vac disminuyó las concentraciones de LH y T. Presentaron cambios citológicos de la vagina que se corroboraron con la duración de su ciclo estral, probablemente influyendo en la vía dopaminérgica e inhibiendo el eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada. En animales de laboratorio como el ratón se mostró algo similar a lo reportado en perras, donde el extracto de frutos reduce las concentraciones hormonales de LH, FSH, T y el conteo espermático, reduciendo así el índice de gestación en las ratas macho, esto probablemente se debe a que Vac tiene un efecto anti-androgénico y probablemente actúa a través del eje Hipotalamo-Pituíario-Gonadal. Por otra parte, la administración de extrato de frutas de Vac reguló el estrés oxidativo, recuperó el endometrio y la deficiencia de hormonas sexuales que provocan el envejecimiento. Por eso se dice que tiene propiedades anti-envejecimiento. El extracto de hojas de Vac tiene efectos inhibidores sobre los índices de gestación en ratas macho y debido a sus efectos destructivos en los tejidos del testículo. Finalmente, el extrato de frutas que se suministró a ratas fue eficaz para revertir los efectos del desequilibrio en los niveles hormonales que provocan el SOP. El extracto de diversas partes de *Vitex agnus-castus* han resultado un excelente antídoto en la prevención y tratamiento de diferentes desórdenes endócrinos en diferentes especies de producción y de laboratorio.

### Limitaciones

Sería conveniente exponer más casos clínicos en los biomodelos tratados con fitoestrógenos extraídos del sauzgatillo para determinar la efectividad que pudiera tener sobre los organismos y que logre asimilarse o modular las acciones de las hormonas endógenas para poder prevenir o restablecer algunas funciones endocrinas causadas por algunas patologías. Todo esto se debe abordar con pleno conocimiento de que los fitoestrógenos son de acción lenta y débil en comparación con los tratamientos hormonales sintéticos (de acción rápida), que este artículo no lo considero a la hora de plantear el problema. Conviene señalar que, se han reportado tratamientos con fitoestrógenos en seres humanos y ha tenido gran aceptación como alternativa terapéutica hormonal; naturalmente, se necesita mas estudios que confirmen sus propiedades químicas y que garantice su acción, efectividad y seguridad a corto y a largo plazo en los seres vivos. De ahí que, se necesita realizar una búsqueda exhaustiva de bibliografía de casos recientes, así como plantear algunas preguntas y desarrollarlas con nuevas propuestas para tener un mayor conocimiento de las bondades de los fitoestrógenos extraídos de cada parte que constituye al sauzgatillo.

### Recomendaciones

En base a lo observado en este trabajo sería preponderante determinar a nivel molecular que capacidad tendrían los fitoestrógeno del Vac para interaccionar con los receptores intracelulares o extracelulares estrógenicos, ya que esta interacción puede alterar la propia estructura tridimensional del receptor provocando cambios como: el inhibir la acción hormonal o incluso reacciones inesperadas en las gónadas. De manera que, conociendo el tipo de receptor (es) al que se acopla (n) los fitoestrógenos del sauzgatillo, nos permitiría inferir probablemente la causa del porque posee una actividad estrógena débil, que pudiera estar asociada al acoplamiento a un sólo receptor o múltiples receptores. Ante este conocimiento se podrían realizar algunas modificaciones genéticas al sauzgatillo para que sus fitoestrógenos

se han boidénticos a los efectos hormonales endógenos y con ellos dejar de utilizar hormonas exógenas sintéticas para evitar en lo posible riesgos de salud. De ahí, que, se tiene que trabajar a nivel molecular, bioquímico y genético para que los fitoestrógenos provenientes del sauzgatillo, se utilicen de forma natural y se han químicamente idénticos a los estrógenos que produce el cuerpo; además de poder cumplir con las normas para ser aprobados por los comités de admistración de alimentos y medicamentos para ser utilizados con toda seguridad en las terapias hormonales para la prevención de patologías asociadas al sistema neuroendocrino y no condicionar a los extractos del sauzgatillo únicamente importantes para la industria de la perfumería, la aromaterapia, la agricultura y la medicina tradicional.

### Referencias

- Ahangapour A., NaJimi, S. A., & Farbood Y. (2016). Effects of Vitex agnus-castus fruit on sex hormones and antioxidant indices in a D-galactose-induced aging female mouse model. *Journal of the Chinese Medical Association*, 79, 589–596. doi: 10.1016/j.jcma.2016.05.006.
- Cañigueral, S. (2000). Agnocasto. *Offarm*, 19(2), 151–152.
- Coelho, M. de F. B., Maia, S. S. S., Oliveira, A. K., Diógenes, F. É. P., & Soares, S. R. F. (2011). Propagação vegetativa de liamba, planta medicinal. *Horticultura Brasileira*, 29(3), 418–420. doi: 10.1590/S0102-05362011000300027.
- Diab, A. E. A., Elsayed, Z. I., & Zahra, M. H. (2015). Biological study of the extract of some species of vitex agnus-castus ( kafmuriium ) grown in Egypt. *International Journal of Pharma Science and Research*, 6(2), 227–233.
- Farhoodi, M., Khorshid, M., & Eyvani, D. (2011). Vitex Agnus-Castus Effects on Inter Estrus Interval in Dairy Cows. *Animal hygiene and sustainable livestock production*, 3, 1305–1308.
- Gardiner, P. (2000). Chasteberry (Vitex agnus castus). *The Centre for Holistic Pediatric Education and Research*, (4), 1–14.
- Ghedira, K. & Goetz. (2016). P. Phytothérapie. 14, 264-268. <https://doi.org/10.1007/s10298-016-1061-4>.
- Gonçalves, R., Ayres, V. F. S., Carvalho, C. E., Souza, M. G. M., Guimarães, A. C., Corrêa, G. M., Crotti, A. E. M. (2017). Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil of Vitex agnus-castus L. (Lamiaceae). *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 89(4), 2825–2832. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720170428>.
- Hobbs, C. R. (1991). The Chaste Tree : Vitex agnus castus. *Pharmacy In History*, 33, 19–24.
- Ibrahim, N., Shalaby, A., Farag, R., Elbaroty, G., & Hassan, E. (2009). Chemical Composition and Biological Evaluation of Vitex agnus-castus L. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 3(1), 27–31.
- Kutzler, M.A. (2007). Estrus induction and synchronization in canids and felids. *Theriogenology*, 68, 354-374.
- Liu, J., Burdette, J. E., Sun, Y., Deng, S., Schlecht, S. M., Zheng, W., ... Farnsworth, N. R. (2004). Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of Vitex agnus-castus L. (chaste-berry). *Phytomedicine*, 11(18), 18–23. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00331>.
- Mogheiseh, A., Nazifi, S., Ahmadi, M. R., Ardakani, Z. S. S., & Bandariyan, E. (2017). Comparing the Vitex-castus extract and cabergoline effects on estrous induction in female dogs. *Comparative Clinical Pathology*, 26(5), 1099–1103. <https://doi.org/10.1007/s00580-017-2491-6>.
- Nasri, S., Oryan, S., Rohani, A. H., & Amin, G. R. (2007). The effects of Vitex agnus castus extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10 (14), 2300-2307. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.2300.2307>
- Neves, R. C. S., & Da Camara, C. A. G. (2016). Chemical composition and acaricidal activity of the essential oils from Vitex agnus-castus L. (Verbenaceae) and selected monoterpenes. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 88(3), 1221–1233. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620140050>.
- Ramenzaloo F., Najafizadeh P., Naji T., Amin G., Mousavi Z., Vahabzadeh G. (2017). *Journal of Pharmaceutical and Health Science*, 5 (1), 61-69. doi: 10.18869/MPHBS.2016.122
- Renobales, J. S. (2001). Vitex agnus-castus. *Alternative Medicine Review*, 14(1), 67–70. <https://doi.org/10.1007/s10304-008-0285-2>
- Rohani, H., Nasri, S., Oryan, S. H., Rohani, A. H., Amin, G. H. R., & Yahyavi, H. (2004). The Effects of Vitex agnus castus L. Extract on Gonadotrophines and Testosterone in Male Mice. *Iranian International Journal of Science*, 5(1), 25–30.
- Sorensen, J. M., & Katsiotis, S. T. (1999). Variation in essential oil yield and composition of cretan vitex agnus castus L. Fruits. *Journal of Essential Oil Research*, 11(5), 599–605. <https://doi.org/10.1080/10412905.1999.9701221>
- Stojković, D., Soković, M., Glamočlija, J., Džamić, A., Ćirić, A., Ristić, M., & Grubišić, D. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of Vitex agnus-castus L. fruits and leaves essential oils. *Food Chemistry*, 128(4), 1017–1022. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.007>
- Sugantha, S. (2017). Effects of vitex agnes castus on hormonal imbalances in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 6(8), 2051–2055. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20173295>
- Weisskopf W., Schaffner W., Jundt G., Sulser T., Wyler S., Tulberg H. (2005). A Vitex agnus-castus extract inhibits cell growth and induces apoptosis in prostate epithelial cell lines. *Planta medica*, 71, 910-916.
- Wiesner, J. (2010). Assessment report on Vitex agnus-castus L., fructus. *European Medicines Agency*, 44, 1–34.
- Yilar, M., Bayan, Y., & Onaran, A. (2016). Chemical composition and antifungal effects of vitex agnus-castus L. and myrtus communis L. plants. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 44(2), 466–471. <https://doi.org/10.15835/nbha44210399>.