

David Martínez Ramos¹, Laura Simón Monterde²

¹Cirugía General y del Aparato Digestivo. Máster en Medicina Estética. Universidad Rey Juan Carlos. Clínica Martínez y Simón. Castellón (España)

²Máster Medicina Familiar y Comunitaria. Máster en Medicina Estética. Universidad Rey Juan Carlos. Máster en Tricología y Microinjerto Capilar: Universidad a Distancia Madrid. Clínica Martínez y Simón. Castellón (España).



Dr. David Martínez Ramos

Serenoa repens en el tratamiento de la alopecia androgenética. Revisión de la literatura

Serenoa repens for treatment of androgenetic alopecia. Literature review

RESUMEN

Introducción. *Serenoa repens* es una planta cuyos frutos se han utilizado para tratar diferentes patologías, como la hiperplasia de próstata y otros problemas urológicos. Recientemente, se ha propuesto para el tratamiento de la alopecia androgenética.

El objetivo es revisar la evidencia científica actual disponible sobre el tratamiento de la alopecia androgenética con extracto de *S. repens*.

Material y método. Se realiza una revisión de la literatura científica sobre *S. repens* para el tratamiento de la alopecia androgenética, teniendo en cuenta el mecanismo de acción, eficacia, y posibles limitaciones de su empleo.

Resultados. Existen pocos estudios de calidad sobre *S. repens* para el tratamiento de la alopecia androgenética y los que hay incluyen pocos pacientes. *S. repens* tiene diferentes mecanismos de acción, entre ellos es importante la inhibición de los andrógenos en el folículo piloso; aunque no se ha encontrado una estandarización de las dosis para el tratamiento de la alopecia con *S. repens*.

Conclusión. La evidencia científica sugiere que *S. repens* es eficaz para el tratamiento de la alopecia androgenética, aunque su potencia es menor que finasterida. Se precisan nuevos estudios, bien diseñados, que permitan confirmar la utilidad de este producto.

Palabras clave. *Serenoa repens*, palma sierra americana, *Sabal serrulata*, alopecia androgenética, 5 alfa reductasa, ácidos grasos, fitosteroles, flavonoides.

ABSTRACT

Introduction. *Serenoa repens* is a plant whose fruits have been used to treat different pathologies, such as prostate hyperplasia and other urological problems. Recently, it has been proposed for the treatment of androgenetic alopecia.

The aim is to review the current scientific evidence available on the treatment of androgenetic alopecia with *S. repens* extract.

Material and Method. A review of the scientific literature on *S. repens* for the treatment of androgenetic alopecia was carried out, taking into account the mechanism of action, efficacy, and possible limitations of its use.

Results. There are not many good quality studies on *S. repens* for the treatment of androgenetic alopecia and those that exist include few patients. *S. repens* has different mechanisms of action, among them the inhibition of androgens in the hair follicle is important; although no standardization of doses for the treatment of alopecia with *S. repens* has been found.

Conclusion. Scientific evidence suggests that *S. repens* is effective for the treatment of androgenetic alopecia, although its potency is lower than finasteride. Further well-designed studies are needed to confirm the usefulness of this product.

Keywords. *Serenoa repens*, saw palmetto, *Sabal serrulata*, androgenic alopecia, 5 alpha reductase, fatty acids, phytosterols, flavonoids.

INTRODUCCIÓN

Serenoa repens, conocida popularmente como *Saw palmetto* o palma sierra americana y taxonómicamente como *Sabal serrulata*, es un tipo de palmera enana originaria del norte de México y sur de Estados Unidos (Figura 1). El fruto, pequeño y oscuro, es comestible y se ha utilizado para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y la disfunción eréctil [1, 2]. Recientemente también se ha propuesto el empleo del extracto de *S. repens* como tratamiento de la alopecia androgenética [3, 4].

La alopecia androgenética se caracteriza por la caída prematura del cabello, sea por diferentes circunstancias ambientales y/o genéticas, tanto en hombres como en mujeres. En esta patología se produce una miniaturización del cabello y los folículos pilosos se hacen progresivamente más pequeños, lo que conduce finalmente a su caída y pérdida definitiva.

El crecimiento del cabello está controlado por la papila dérmica, una estructura formada por células mesenquimales localizadas en la base del folículo piloso. Estas células serían especialmente sensibles a los andrógenos a través de un receptor específico que poseen en su citoplasma. De hecho, uno de los factores que más se ha relacionado con la alopecia androgenética es la mayor

expresión de este receptor de andrógenos o el exceso de andrógenos en el cuero cabelludo. La testosterona y su derivado, la dihidrotestosterona (DHT), son las hormonas que se han relacionado más directamente con la caída del cabello. El paso de testosterona a DHT está catalizado por la enzima 5 alfa reductasa. La inhibición de la 5 alfa reductasa mediante finasterida o dutasterida se ha demostrado como un tratamiento eficaz para la alopecia androgenética. No obstante, ambos medicamentos pueden presentar efectos secundarios, especialmente de la esfera sexual: disminución de la libido, reducción del volumen de semen y/o disfunción eréctil; lo que deriva en que muchos pacientes abandonen el tratamiento o no lo consideren.

En este contexto, se ha planteado que *S. repens* podría ser un tratamiento eficaz de la alopecia androgenética similar a finasterida o dutasterida, pero sin los efectos secundarios que presentan. Sin embargo, como médicos dedicados a la medicina estética capilar es fundamental conocer las evidencias científicas disponibles en el momento de optar por uno u otro tratamiento.

El objetivo de este estudio es revisar la literatura científica disponible acerca del tratamiento de la alopecia androgenética con *S. repens* y su eficacia en este problema.



Figura 1. *S. repens* mostrando los frutos en forma de dupa. Ejemplar adulto.

Tomado de: https://es.wikipedia.org/wiki/Serenoa_repens

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica con los términos “serenoa repens” y “saw palmetto” en las bases de datos PubMed (Medline) y en Google Scholar. Se descartaron artículos en los que el objetivo no hubiera sido el estudio del efecto de este producto sobre el crecimiento del pelo, editoriales de revista y cartas al director o artículos de opinión. Se incluyeron solo artículos referentes al estudio de *S. repens* en relación al tratamiento de la alopecia androgénica, así como sus modos de obtención y de acción y la eficacia de los extractos. Tras leer los artículos obtenidos, se revisó la bibliografía de los mismos por si pudiera rescatarse alguno más. Si algún artículo se consideró de especial interés por su relevancia fue también incluido en el trabajo.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 35 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. Una vez revisados se consideraron aptos 24 artículos para la elaboración del presente trabajo.

DISCUSIÓN

Debido a que los estudios analizaban apartados diferentes, la discusión ha seguido esta misma línea de dividir y comentar sobre los mismos para no dispersar en exceso los comentarios acompañantes.

Fitoterapia para el tratamiento de la alopecia androgénica

El tratamiento más aceptado y eficaz para la alopecia androgénica se basa en la combinación de minoxidil tópico y algún inhibidor oral de la 5 alfa reductasa, que reduzca la conversión de testosterona a DHT, como los mencionados finasterida y dutasterida. Para obviar los potenciales efectos adversos de ambas medicaciones ha surgido un creciente interés en tratamientos que resulten eficaces para la alopecia androgénica [5-8]. Según Rondanelli et al [9], ese interés por los tratamientos botánicos y la fitoterapia para la caída del cabello y la alopecia existe y es cada vez mayor como demostraron en un interesante estudio bibliométrico.

Existen multitud de plantas que se han utilizado para evitar o reducir la caída del cabello y mejorar los síntomas de la alopecia [6]. Las plantas más estudiadas y que cuentan con mayor evidencia científica hasta la fecha son: *Curcuma aeruginosa*, *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Trifolium pratense* y *Panax ginseng* [5].

Clasificación taxonómica y localización de *S. repens*

S. repens es una especie de la familia de las palmeras (Arecaceae), originaria del norte de México y abundante en la zona sudeste de Estados Unidos, desde Florida hasta Luisiana y Carolina del Sur; aunque también se ha aclimatado en el sur de California. La planta es una palmera enana, aunque algunos ejemplares alcanzan hasta 3 metros de altura. Las hojas, de color verde brillante, se distribuyen en forma de abanico desde el tallo. De su fruto, una baya pequeña, oscura y con sabor dulzón, es de donde se obtiene el extracto de *S. repens* para su uso en medicina.

Composición y mecanismo de acción

El extracto de *S. repens* es muy rico en ácidos grasos (85%-95%), destacando los siguientes: caprílico, caproico, carprílico, láurico, linoleico, linoléico, mirístico, oleico, palmítico y esteárico; también es rico en fitoesteroles: beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, beta-caroteno y polisacáridos [4]. Barakat et al [10] analizaron el contenido en fenoles y flavonoides; siendo el ácido protocatéquico el componente más abundante en los extractos. Los compuestos demostraron una amplia y potente actividad antibacteriana, antioxidante y antiinflamatoria a través de la inhibición de la enzima óxido nítrico reductasa inducible (iNOS).

La microinflamación a nivel del folículo piloso se considera uno de los factores más influyentes en diferentes tipos de alopecia, incluyendo la de tipo androgénica. Por este motivo, algunas circunstancias como la luz ultravioleta, la exposición a toxinas, contaminación, estrés, hongos o bacterias en cuero cabelludo se han relacionado como factores de riesgo de la alopecia androgénica [11].

In vitro, *S. repens* ha demostrado efectos anti-inflamatorios, anti-androgénicos y estrogénicos, así como inhibición de la 5-alfa-reductasa. Además, se ha demostrado su actuación sobre diversos tipos de receptores como muscarínicos, vaniloides y de la dihidropirina; siendo también capaz de neutralizar radicales libres. Se considera que las principales moléculas responsables de la acción beneficiosa de *S. repens* sobre el cabello son los fitoesteroles; estos compuestos aumentan su eficacia bioactiva y su biodisponibilidad de forma significativa al conjugarse con los ácidos grasos, ya mencionados, que la planta posee [4, 8].

Los ácidos grasos láurico, oleico y mirístico, así como el beta-sitosterol serían los responsables de la inhibición de la 5 alfa reductasa. El mecanismo de acción de *S. repens* sobre el cabello sería, por tanto, similar al de finasterida [7]. Los fitosteroles y flavonoides ejercen su acción antiandrogénica a través de 2 mecanismos simultáneos; de

una parte, bloqueando directamente el receptor de andrógenos intracelular y, por otra parte, inhibiendo la 5 alfa reductasa, tanto la tipo 1 como la tipo 2. Además, *S. repens* activa el receptor de estrógenos, lo que estimula las mitosis en la matriz a través de la activación de la adenilato ciclasa, contribuyendo así a la normalización de la fase catagen y manteniendo la fase anagen [12]. Por último, el aumento de la vascularización de la papila del folículo piloso también favorece su crecimiento [13].

Obtención de los principios activos del extracto de *S. repens*

La extracción de los componentes o metabolitos activos de una planta es un complejo proceso, que puede presentar enormes variaciones, bien por la propia especie de la planta, su localización geográfica o la forma de cultivo o de recolección. Existen diferentes procesos de extracción y formulación del compuesto, lo que afecta a la composición final del producto. Marti et al [14] analizaron 3 procesos de extracción diferentes de *S. repens*: etanólico, hexánico y dióxido de carbono supercrítico. Según sus investigaciones, existen diferencias significativas en función del disolvente de extracción utilizado, concluyendo que estos tres procesos no son químicamente equivalentes y, por lo tanto, tampoco lo son desde el punto de vista farmacológico. En esta misma línea, Barakat et al [10] también encontraron diferencias en función de la forma de extracción, respecto a los componentes fenólicos y flavonoides. Giammarioli et al [5] realizaron un interesante estudio demostrando una variabilidad extrema en cuanto a los principios activos de fitoesteroles en los suplementos que contenían *S. repens*, tanto en mono como en multicomponentes. Según los autores, esta falta de uniformidad puede deberse a varios factores: una pobre estandarización de los ingredientes o añadir más de un ingrediente en caso de multicomplementos; sin olvidar las actividades ilícitas. Por estos motivos los autores afirmaron que estas diferencias imposibilitan la comparación entre los diferentes compuestos extraídos de *S. repens*.

Es preciso mencionar que el reciente incremento del consumo mundial de *S. repens* para el tratamiento de diversas dolencias puede poner en peligro el equilibrio ecológico de esta especie. Algunos autores [16] han propuesto que emplee una variedad conocida como *S. repens* forma glauca como sustituto de *S. repens* salvaje, que podría cultivarse manteniendo sus propiedades.

Efectividad de *S. repens*

Los primeros estudios sobre la efectividad de *S. repens*

se llevaron a cabo para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y otros problemas urológicos. Sin embargo, los resultados de los diferentes estudios cuando se comparó con placebo o con otros fármacos inhibidores de la 5 alfa reductasa fueron contradictorios [1, 2]. Si se compara con finasterida, las dosis necesarias para tratar los problemas urológicos son mayores que las necesarias para el tratamiento de la alopecia, por lo que estos resultados podrían no ser aplicables de manera directa a los problemas de caída del cabello.

El primer estudio sobre el efecto de *S. repens* para el tratamiento de la alopecia se atribuye a Prager et al [3] en 2002. Estos autores realizaron el primer ensayo clínico doble ciego con buenos resultados a favor de *S. repens*, hasta un 60% de eficacia, pero el número de pacientes fue únicamente de 10 casos. En 2020, Evron et al [17] realizaron una revisión sistemática sobre el efecto de *S. repens* en el tratamiento de la alopecia, analizando 5 ensayos clínicos aleatorizados y 2 estudios de cohortes prospectivos. Según sus resultados, todos los trabajos demostraron efectos positivos de los suplementos orales que contenían *S. repens*, tanto en pacientes con alopecia androgenética como en pacientes con efluvio telógeno. Como datos generales en sus conclusiones, un 60% mejoraron la calidad del cabello, 27% tuvieron una mejoría en el número total de folículos, 83% comunicaron aumento de la densidad del cabello y 52% presentaron estabilización en la progresión de la alopecia. A pesar de estos buenos resultados, el número de pacientes incluidos en cada estudio fue significativamente bajo. El artículo con mayor número de casos fue de 100, mientras que la mayoría de ellos tenían menos de 50 pacientes incluidos [11, 18-20].

Rossi et al [18] analizaron los resultados en un estudio con 100 pacientes varones, 50 recibieron finasterida y 50 recibieron extracto de *S. repens*. Según los resultados de este estudio, *S. repens* fue eficaz para el tratamiento de la alopecia androgenética, pero con mucha menor potencia que finasterida; se encontraron un 68% de eficacia a favor de finasterida frente al 38% de *S. repens*.

En cuanto a la eficacia de *S. repens* en mujeres, la evidencia científica es menos concluyente que en el caso de los varones. Aunque los estudios realizados han sido positivos en cuanto al beneficio de *S. repens* en el tratamiento de la alopecia androgenética de patrón femenino, el número de casos es demasiado bajo para considerarlos como representativos. Tampoco se conoce si pudiera existir riesgo para el feto en caso de tratar mujeres embarazadas con este medicamento.

Efectos secundarios de *S. repens*

Agbabiaka et al [21] realizaron una revisión sistemática sobre los efectos adversos de *S. repens*. Encontraron 26 ensayos clínicos aleatorizados, 4 no aleatorizados pero controlados, 6 ensayos no controlados y 4 series de casos. En todos ellos, los efectos adversos asociados con *S. repens* fueron leves y similares a los encontrados con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor abdominal, diarrea, náusea, fatiga, dolor de cabeza, reducción de la libido y rinitis. Se han descrito otras complicaciones más graves, como muerte o hemorragia cerebral; aunque en forma de casos clínicos. Los autores indican que la relación de causalidad es cuestionable.

Miroddi et al describieron sofocos (*hot flashes*) en una niña de 11 y en otra de 10 años en las que se había utilizado extracto de *S. repens* para tratar un efluvio telógeno [22, 23] y un hirsutismo, respectivamente. Justificaban estos síntomas por el efecto estrogénico de *S. repens* y llamaban la atención sobre la falta de estudios en niños o en las mujeres no menopáusicas que toman estos extractos.

Limitaciones de los estudios

La principal limitación de los estudios analizados es la falta de estandarización de los tratamientos y el escaso número de pacientes incluidos en ellos. Aunque todo apunta a que *S. repens* podría ser eficaz en el tratamiento de la alopecia androgenética, la evidencia científica disponible todavía es escasa.

Por otra parte, existen diferencias significativas en la preparación, combinación con otros productos y comercialización de los extractos. lo que podría sesgar de manera importante los resultados [24]. Es difícil establecer indicaciones generalizables a toda la población, dado que existe mucha heterogeneidad en las diferentes pautas de tratamiento, las dosis utilizadas e incluso la combinación con otros principios activos [19, 20].

Uno de los principales problemas de estas sustancias es que están consideradas como suplementos alimentarios y, por lo tanto, no pasan los mismos controles que las sustancias consideradas como fármacos. Es fácil deducir que la seguridad y eficacia de estos productos es más limitada. Por último, existen pocos estudios que incluyan mujeres o niños; aunque los resultados iniciales parecen ser también positivos en las mujeres, la evidencia disponible es todavía más escasa que en el caso de los hombres.

CONCLUSIONES

Asumiendo las limitaciones de todos los trabajos revisados, la evidencia científica parece orientar a que *S. repens* es efectivo para el tratamiento de la alopecia androgenética, con menos efectos secundarios que finasterida o dutasterida, pero también con mucha menor potencia.

Es imprescindible la estandarización del producto para que los extractos estén farmacológicamente bien titulados. A partir de este principio son recomendables los estudios controlados en mayores muestras de población.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Russo GI, Scandura C, Di Mauro M, et al. Clinical efficacy of *Serenoa repens* versus placebo versus alpha-blockers for the treatment of lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement: A systematic review and network meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Eur Urol Focus*. 2021 Mar;7(2):420-431.
- (2). Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12):CD001423.
- (3). Prager N, Bickett K, French N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. *J Altern Complement Med*. 2002 Apr;8(2):143-52.
- (4). Chatterjee S, Agrávala SK. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in androgenic alopecia. An effective phytotherapy. *Nat Prod Radiance*. 2003 Nov;2(6):302-5.
- (5). Zgonc Škulj A, Poljšak N, Kočevar Glavač N, et al. Herbal preparations for the treatment of hair loss. *Arch Dermatol Res*. 2020 Aug;312(6):395-406.

- (6). Kumar N, Rungseevijitprapa W, Narkkhong NA, et al. 5 α -reductase inhibition and hair growth promotion of some Thai plants traditionally used for hair treatment. *J Ethnopharmacol.* 2012; 139:765-771.
- (7). Lourith N, Kanlayavattanakul M. Hair loss and herbs for treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2013 Sep;12(3):210-22.
- (8). Dhariwala MY, Ravikumar P. An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Aug;18(4):966-975.
- (9). Rondanelli M, Perla S, Peroni G, et al. A bibliometric study of scientific literature in Scopus on botanicals for treatment of androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2016 Jun;15(2):120-30.
- (10). Barakat A, Hamed AR, Bassuiny RI, et al. Date palm and saw palmetto seeds functional properties: antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activities. *J Food Measur Charact.* 2020 Jan;14(5).
- (11). Farris PK, Rogers N, McMichael A, et al. A novel multi targeting approach to treating hair loss, using standardized nutraceuticals. *J Drugs Dermatol.* 2017 Nov 1;16(11):s141-s148.
- (12). Murugusundram S. *Serenoa Repens*: Does it have any role in the management of androgenetic alopecia? *J Cutan Aesthet Surg.* 2009 Jan;2(1):31-2.
- (13). Bassino E, Gasparri F, Munaron L. *Serenoa repens* and N-acetyl glucosamine/milk proteins complex differentially affect the paracrine communication between endothelial and follicle dermal papilla cells. *J Cell Physiol.* 2019 May;234(5):7320-7329.
- (14). Marti G, Joulia P, Amiel A, et al. Comparison of the phytochemical composition of *Serenoa repens* extracts by a multiplexed metabolomic approach. *Molecules.* 2019 Jun 13;24(12):2208.
- (15). Giammarioli S, Boniglia C, Di Stasio L, et al. Phytosterols in supplements containing *Serenoa repens*: an example of variability of active principles in commercial plant based products. *Nat Prod Res.* 2019 Aug;33(15):2257-2261.
- (16). Jaiswal Y, Weber D, Yerke A, et al. A substitute variety for agronomically and medicinally important *Serenoa repens* (saw palmetto). *Sci Rep.* 2019 Mar 18;9(1):4709.
- (17). Evron E, Juhasz M, Babadjouni A, et al. Natural hair supplement: Friend or foe? Saw Palmetto, a systematic review in alopecia. *Skin Appendage Disord.* 2020 Nov;6(6):329-337.
- (18). Rossi A, Mari E, Scarno M, et al. Comparative effectiveness of finasteride vs *Serenoa repens* in male androgenetic alopecia: a two-year study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012 Oct-Dec;25(4):1167-73.
- (19). Narda M, Aladren S, Cestone E, et al. Efficacy and safety of a food supplement containing L-cystine, *Serenoa repens* extract and biotin for hair loss in healthy males and females. *J Cosmo Trichol.* 2017;3:3.
- (20). Zanzottera F, Nobile V, Bizzaro B, et al. Efficacy of a nutritional supplement, standardized in fatty acids and phytosterols, on hair loss and hair health in both women and men *J Cosmo Trichol.* 2017;3:2.
- (21). Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, et al. *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2009;32(8):637-47.
- (22). Miroddi M, Carni A, Mannucci C, et al. Hot flashes in a young girl: a wake-up call concerning *Serenoa repens* use in children. *Pediatrics.* 2012 Nov;130(5):e1374-6.
- (23). Morabito P, Miroddi M, Giovinazzo S, et al. *Serenoa repens* as an endocrine disruptor in a 10-year-old young girl: a new case report. *Pharmacol.* 2015;96:41-43.
- (24). Pathoulas JT, Bellefeuille G, Lofgreen SJ, et al. Unknown safety profile of ingredients in hair supplements: A call to action for improved patient safety. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Sep;83(3):e213-e214.