

**DONNA** *plus*<sup>®</sup>  
**SAFROMOTIVE**

**Evidencia científica  
de los ingredientes  
de DONNAplus  
Safromotive**



*Material destinado para profesional de la salud*

El presente documento pretende aportar **información científica** sobre los **extractos de azafrán y ashwagandha y los compuestos nutricionales, triptófano y vitamina B<sub>6</sub>** que forman parte del complemento alimenticio **DONNAplus Safromotive**.

En él se puede encontrar información acerca de los compuestos activos de los extractos, mecanismo de acción y evidencia científica que avala su uso clínico en situaciones específicas de la mujer relacionadas con la alteración del estado de ánimo así como datos sobre su seguridad en humanos.

# INTRODUCCIÓN

---

Los resultados de diversos estudios muestran que, a lo largo de la vida, las mujeres presentan con mayor frecuencia alteraciones afectivas en comparación con los hombres<sup>1</sup> y que en esta diferencia intervienen diversos factores: biológicos (hormonales, genéticos), sociales, ambientales y del estilo de vida<sup>2</sup>. En las mujeres, algunos de los momentos de mayor estrés de la vida (es decir, la menarquia, el embarazo y la menopausia) ocurren simultáneamente con marcadas fluctuaciones en el nivel de hormonas esteroides circulantes<sup>3</sup>.

La investigación y la clínica muestran que en la mujer en edad reproductiva son frecuentes las variaciones en el estado de ánimo durante el periodo premenstrual. Al menos el 75% de las mujeres experimentan síntomas del síndrome premenstrual (SPM) que generalmente varían de leves a moderados, llegando a ser graves hasta en el 5 % de las mujeres. Estos síntomas graves tienen un gran impacto negativo en su calidad de vida y cumplen con los criterios del llamado trastorno disfórico premenstrual (TDPM)<sup>4</sup>. Los síntomas afectivos comunes son irritabilidad, ansiedad/tensión, labilidad del estado de ánimo, llanto fácil, depresión, ira expresada, confusión, olvido, hipersomnia/insomnio y aislamiento social/retirada<sup>5</sup>. Se estima que la prevalencia de depresión para las mujeres con TDPM es del 42,5 % y del 51,1 % para las mujeres con síndrome premenstrual<sup>6</sup>. En una investigación con 3.518 mujeres, se encontró depresión mayor en el 24,6 % de las mujeres que tenían SPM grave y en el 11,3 % de las mujeres que tenían SPM moderado<sup>7</sup>.

Otro momento de alta prevalencia de labilidad emocional es el postparto. La tristeza posparto es extremadamente común y se estima que ocurre en alrededor del 50 % o más de las mujeres dentro de las primeras semanas después del parto. Cuando solo se trata de tristeza o melancolía se trata de un trastorno menor y autolimitado, que, por lo general, no requiere más tratamiento que validación, educación, tranquilidad y apoyo psicosocial<sup>8</sup>. Sin embargo, la depresión mayor posparto es aproximadamente de 4 a 11 veces más común entre las mujeres que tienen tristeza posparto<sup>9</sup>. Según un estudio en particular, los tres factores predisponentes que se encuentran con mayor frecuencia en las mujeres que desarrollaron tristeza posparto fueron niveles más altos de síntomas depresivos durante el embarazo, al menos un episodio previo de depresión diagnosticada y antecedentes de depresión premenstrual u otros cambios de humor relacionados con la menstruación<sup>9</sup>.<sup>10</sup>. Otros estudios han propuesto que los niveles elevados de monoaminoxidasa<sup>9,10</sup> o la disminución de la actividad serotoninérgica<sup>9,10,11</sup> en el período posparto inmediato también son factores de riesgo significativos que podrían predisponer a una mujer a desarrollar tristeza posparto.

También la perimenopausia, o periodo de transición entre la aparición de ciclos menstruales irregulares y el último periodo menstrual, está marcado por fluctuaciones en las hormonas reproductivas, con disminución de los niveles de estrógenos y aumento de los niveles de la hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH). Estas fluctuaciones se traducen en diferentes síntomas físicos y emocionales que se pueden manifestar, con distinta intensidad según la mujer, desde 4 años antes de la cesación de las reglas (periodo perimenopáusico) hasta el establecimiento de la menopausia (12 ciclos menstruales sin reglas), e incluso, en bastantes mujeres, en la postmenopausia. Además de los signos fisiológicos, la perimenopausia puede ir acompañada de un aumento de la aparición de una variedad de síntomas del estado de ánimo que incluyen ansiedad, irritabilidad, depresión, frustración y fatiga<sup>12</sup>. Distintos estudios apuntan que estos síntomas aumentan en el período de la menopausia, lo que afecta severamente a la calidad de vida de la mujer<sup>13</sup>, perturbando también a mujeres postmenopáusicas<sup>14</sup>.

# AZAFRÁN

(*Crocus sativus* L.)

---

## INGREDIENTES: FUNCIONES, EVIDENCIA CIENTÍFICA Y SEGURIDAD

El azafrán es una planta herbácea de la familia de las iridáceas, cuya zona de origen parece ser Oriente Medio, pero se ha naturalizado por toda la cuenca mediterránea, norte de África, India y China. Muy apreciada desde antiguo como especia culinaria, fue llamada “oro rojo” por su alto valor en el mercado de las especias.

### Principales componentes

Los cuatro principios activos principales de los pistilos de azafrán son **crocina** y **crocetina** (responsables del color), **picrocrocina** (que da el sabor) y el **picrocrocósido** o **picrocrocina**, que cuando se hidroliza da lugar al **safranal**, que constituye el principal componente de la fracción volátil y es el responsable de su característico aroma.

Otros carotenoides son:  **$\alpha$ - y  $\beta$ -caroteno**, **licopeno** y **zeaxantina**. El azafrán es además una fuente de **riboflavina** (vitamina B<sub>2</sub>), que aporta alrededor de 100  $\mu\text{g/g}$ <sup>4</sup>.

### A) Usos tradicionales:

Los estigmas y las terminaciones de los estilos desecado, se han usado en medicina tradicional desde Oriente a Occidente, destacando su uso en las zonas montañosas de Irán y en la medicina ayurveda que considera que el azafrán armoniza el cuerpo y el alma y devuelve la calma y el equilibrio. Tanto en la medicina tradicional iraní como en la medicina ayurveda, se ha utilizado como sedante, para mejorar los estados depresivos y como digestivo <sup>5,6,7</sup>. Otros usos tradicionales son: en las mujeres el tratamiento de la infertilidad, trastornos del período y síntomas de la menopausia y en los hombres contra la impotencia y para mejorar la calidad del esperma <sup>8,9</sup>. En España, en las zonas rurales donde se produce, se utilizaba antiguamente a dosis altas (más de 10 gramos) como abortiva, su uso era peligroso, al provocar grandes hemorragias que ponían en peligro la vida de la mujer.

## **B) Investigaciones actuales en trastornos emocionales:**

Las principales investigaciones sobre el azafrán se han dirigido a determinar los mecanismos de acción, la eficacia y la seguridad de los extractos de azafrán en el desequilibrio emocional y los estados depresivos leves a moderados. Los estudios publicados han sido realizados, en general, con pocos pacientes, no obstante, tienen suficiente calidad como para dar soporte al uso tradicional de esta especie vegetal.

### **Mecanismo de acción. Efecto del azafrán sobre los neurotransmisores**

Los efectos del azafrán sobre los parámetros de la salud mental se cree que pueden ser el resultado de una función sinérgica de varios componentes (crocina, safranal, picrocrocina y flavonoides). El mecanismo exacto de acción del azafrán en el cerebro todavía no está claro, los estudios realizados apuntan a:

- Mayor disponibilidad de serotonina, noradrenalina y dopamina a través de la inhibición de la recaptación de estos neurotransmisores <sup>10,11,12</sup>
- Potencial antiinflamatorio <sup>10,11,12</sup>
- Actividad antioxidante <sup>10,11,12</sup>

### **Evidencia clínica y seguridad en humanos**

Los principales estudios clínicos relativos a su eficacia se han realizado con extractos de azafrán bien caracterizados, en pacientes con grados de depresión leve a moderada, contra placebo o contra otros antidepresivos utilizados frecuentemente. Los principales resultados mostraron que 30 mg diarios de un extracto hidroalcohólico, tras seis semanas de tratamiento dan una puntuación significativamente mejor en la puntuación de la escala de Hamilton de la depresión, pueden mejorar los síntomas depresivos tan eficazmente como el antidepresivo tricíclico imipramina (100 mg/día) y mantener bajo control los síntomas depresivos tan bien como el ISRS (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) fluoxetina (20 mg / día) de forma segura. Una reciente revisión y meta-análisis (Marx et al 2019) <sup>13</sup>, encontró que, en los estudios revisados, el azafrán tuvo un gran tamaño de efecto positivo en comparación con el placebo para los síntomas depresivos y los síntomas de ansiedad, tanto frente a placebo como cuando se utilizó como complemento de medicamentos antidepresivos, aunque los autores concluyen que, dado que la prueba de revisión de Egger encontró evidencia de cierto sesgo de publicación, serían convenientes nuevos ensayos. (Tabla 1)

**TABLA 1. ENSAYOS CLÍNICOS CON AZAFRÁN EN PACIENTES CON SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN LEVE A MODERADA MÁS REFERENCIADOS EN LA LITERATURA.**

Autor principal, año de publicación, y tipo de ensayo	Tipo y número de pacientes. Extracto, dosis y duración del EC	Resultados eficacia	Seguridad
<p><b>Akhondzadeh et al 2005</b><sup>14</sup>. ECA doble ciego contra placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con <b>depresión leve</b> a moderada</li> <li>• <b>N= 40</b></li> <li>• Extracto hidroalcohólico de <b>azafrán</b></li> <li>• <b>Posología:</b> 30 mg/día (2 x 15 mg) o placebo</li> <li>• <b>Duración:</b> 6 semanas</li> </ul>	<p>Puntuación significativamente mejor en la escala de Hamilton de la depresión respecto a placebo. Los cambios en el criterio de valoración en comparación con el valor inicial fueron: <math>-12,20 \pm 4,67</math> (media <math>\pm</math> DE) y <math>-5,10 \pm 4,71</math> para el azafrán y el placebo, respectivamente.</p>	<p>No hubo ninguna diferencia significativa en los efectos secundarios, lo que garantiza su seguridad.</p>
<p><b>Jackson et al 2021</b><sup>15</sup>. ECA controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con <b>ansiedad y / o estrés</b> y bajo estado de ánimo, en su vida diaria</li> <li>• <b>N = 73</b></li> <li>• <b>Posología:</b> 30 mg/día (2 x 15 mg) de un extracto estandarizado de azafrán <b>Safr'Inside</b>TM (*) o placebo</li> <li>• <b>Duración:</b> 56 días</li> </ul>	<p>Reducción del estado de ánimo depresivo frente a placebo y aumento de la resiliencia contra los efectos psiquiátricos del estrés, medida por el efecto beneficioso observado sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a un factor de estrés psicosocial.</p>	<p>No hubo diferencia con el placebo en cuanto a posibles efectos secundarios.</p>
<p><b>Akhondzadeh S et al 2004</b><sup>16</sup>. ECA doble ciego, frente a imipramina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con <b>depresión de leve</b> a moderada.</li> <li>• <b>N = 30</b></li> <li>• <b>Posología:</b> 30 mg/día (3 x 10 mg) de un extracto seco o 100 mg/día de imipramina (1 x 100 mg)</li> <li>• <b>Duración:</b> 6 semanas</li> </ul>	<p>Se encontró que el azafrán en esta dosis es similar a la imipramina en el tratamiento de la depresión leve a moderada (<math>F = 2.91</math>, d.f. = 1, <math>P = 0.09</math>).</p>	<p>Imipramina produjo más efectos secundarios (sequedad de boca, sedación) que azafrán.</p>

Autor principal, año de publicación, y tipo de ensayo	Tipo y número de pacientes. Extracto, dosis y duración del EC	Resultados eficacia	Seguridad
<p><b>Noorbala et al 2005</b><sup>17</sup>. ECA doble ciego, frente a fluoxetina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con <b>depresión leve a moderada</b></li> <li>• <b>N</b> = 40</li> <li>• Posología: 30 mg/día de extracto estandarizado de azafrán Saffr'Active™ (***) o 20 mg/día de fluoxetina.</li> <li>• <b>Duración:</b> 6 semanas</li> </ul>	<p>En este estudio, se encontró que el azafrán a esta dosis era efectivo de manera similar a la fluoxetina.</p>	<p>No hubo diferencias significativas en los dos grupos en términos de efectos secundarios observados.</p>
<p><b>Marx et al 2019</b><sup>13</sup>. Revisión y meta-análisis que incluye 23 estudios publicados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con <b>depresión leve a moderada</b></li> <li>• <b>N</b> = 1237 participantes totales (30 a 128 particip. en cada estudio)</li> <li>• 17 estudios investigaron la monoterapia con azafrán (n = 11 estudios) o como una farmacoterapia complementaria en comparación con el placebo (n = 6 estudios).</li> <li>• 6 estudios compararon la monoterapia con azafrán con un medicamento antidepresivo (incluida fluoxetina, imipramina y citalopram).</li> <li>• <b>Posología:</b> en 19 estudios de los 23 30 mg/día de extracto de azafrán. 9 estudios informaron estandarización del producto en crocina, safranal o lepticosalides.</li> </ul>	<p>Gran tamaño de efecto positivo en comparación con el placebo para los síntomas depresivos (g = 0.99, P &lt; 0.001) y los síntomas de ansiedad (g = 0.95, P &lt; 0.006), frente a placebo y cuando se utilizó como complemento de los antidepresivos (g = 1.23, P = 0.028), aunque los autores concluyen que, dado que la prueba de revisión de Egger encontró evidencia de cierto sesgo de publicación, serían convenientes nuevos ensayos.</p>	<p>Ningún estudio informó síntomas que ocurrieran en el grupo de azafrán a una tasa estadísticamente más alta en comparación con el placebo o la medicación.</p>

\*Saffr'Inside™ = extracto estandarizado en Safromotivines™ [una mezcla de más de 25 compuestos activos, incluido safranal > 0,2% (analizado con HPLC)]. Este extracto de azafrán es precisamente el extracto utilizado en la formulación DONNAplus SAFROMOTIVE.

\*\*Saffr'Activ™ = extracto estandarizado, registrado y comercializado, estandarizado en safranal a razón de 0,30-0,35 mg de safranal/30 mg de extracto)



## Azafrán en la función sexual

Otro de los problemas del tratamiento con antidepresivos es la pérdida de deseo sexual, el no ser capaz de alcanzar el orgasmo, o las dificultades de erección, que son efectos secundarios bastante frecuentes de los tratamientos con fluoxetina (y otros antidepresivos). El azafrán (considerado tradicionalmente como afrodisíaco) ha mostrado en dos ensayos clínicos (uno en mujeres y otro en hombres) paliar en parte estos efectos secundarios. (Tabla 2)

**TABLA 2. EFECTOS DEL AZAFRÁN SOBRE LOS EFECTOS SECUNDARIOS SEXUALES DE FLUOXETINA.**

Autor principal, año de publicación, y tipo de ensayo	Tipo y número de pacientes. Extracto, dosis y duración del EC	Resultados eficacia	Seguridad
<p><b>Kashani et al 2013</b> <sup>18</sup>. ECA doble ciego, controlado frente a placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes <b>femeninas</b> con <b>depresión mayor estabilizadas</b> con 40 mg de fluoxetina/día con sentimiento subjetivo de disfunción sexual.</li> <li>• <b>N= 38</b></li> <li>• <b>Posología diaria:</b> 40 mg de fluoxetina + 30 mg de azafrán o placebo.</li> <li>• <b>Duración:</b> 4 semanas</li> </ul>	<p>Al final de la 4a semana, mejora significativamente mayor en los dominios de FSFI total (<math>p &lt; 0,001</math>), excitación (<math>p = 0,028</math>), lubricación (<math>p = 0,035</math>) y dolor (<math>p = 0,016</math>), pero no en los dominios de deseo (<math>p = 0,196</math>), satisfacción (<math>p = 0,206</math>) y orgasmo (<math>p = 0,354</math>)</p>	<p>La frecuencia de los efectos secundarios fue similar entre los dos grupos (azafrán y placebo).</p>
<p><b>Modabbernia et al 2012</b> <sup>19</sup>. ECA doble ciego, controlado frente a placebo, grupos paralelos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes <b>masculinos</b> con <b>depresión controlada</b> con fluoxetina y sensación subjetiva de disfunción sexual después del inicio de tratamiento.</li> <li>• <b>N = 36</b></li> <li>• <b>Posología diaria:</b> 40 mg de fluoxetina + 30 mg de azafrán o placebo</li> <li>• <b>Duración:</b> 4 semanas</li> </ul>	<p>En la semana 4, el azafrán resultó en una mejora significativamente mayor en la función eréctil (<math>P &lt; 0,001</math>), los dominios de satisfacción sexual (<math>P = 0,001</math>) y puntuaciones totales (<math>P &lt; 0,001</math>) que el grupo de placebo.</p> <p>El efecto del azafrán no difirió significativamente del placebo en las puntuaciones de los dominios de función orgásmica, satisfacción general y deseo sexual.</p>	<p>La frecuencia de los efectos secundarios fue similar entre los dos grupos (azafrán y placebo).</p>

## Azafran en síndrome premenstrual y postmenopausia

Se han realizado algunos trabajos específicos, que muestran buenos resultados de eficacia y seguridad, con extractos de azafrán en trastornos emocionales específicos de la mujer, tanto en síndrome premenstrual como en menopausia. Los principales se resumen en la siguiente tabla.

**TABLA 3. ESTUDIOS CON EXTRACTOS DE AZAFRÁN EN SPM Y MENOPAUSIA.**

Autor principal, año de publicación, y tipo de ensayo	Tipo y número de pacientes. Extracto, dosis y duración del EC	Resultados eficacia	Seguridad
<p><b>Agha-Hosseini et al. 2008</b><sup>31</sup>. Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mujeres (20-45 años) con ciclos regulares y síntomas de SPM durante al menos los 6 meses anteriores.</li> <li><b>N</b>= 47 mujeres completaron el estudio.</li> <li><b>Tratamiento:</b> 30 mg/día (15 mg dos veces al día, mañana y tarde) o cápsula placebo (dos veces al día).</li> <li><b>Duración:</b> dos ciclos menstruales (ciclos 3 y 4).</li> </ul>	<p>Se observó una diferencia significativa en la eficacia del azafrán en los ciclos 3 y 4 en el total de síntomas diarios premenstruales y la escala de calificación de depresión de Hamilton.</p>	<p>Buena tolerancia. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de efectos adversos relatados (dolor de cabeza o cambios en el apetito) entre el grupo de azafrán y el grupo placebo.</p>
<p><b>Rajabi et al 2020</b><sup>32</sup>. EC aleatorizado, con tres grupos de tratamiento: fluoxetina, azafrán y placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mujeres con diagnóstico de TDPM.</li> <li><b>N</b> = 120</li> <li><b>Tres tipos de tratamiento:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Fluoxetina (20 mg, dos veces al día).</li> <li>Azafrán (15 mg, dos veces al día).</li> <li>Placebo.</li> </ol> </li> <li><b>Duración:</b> 2 semanas en la fase lútea de dos ciclos menstruales.</li> </ul>	<p>En resumen, al considerar dos aspectos: DRSP (registro diario de la gravedad de los problemas) y cuestionario de Hamilton, se encontró que el azafrán fue tan efectivo como la fluoxetina y superior al placebo.</p>	<p>La fluoxetina presentó una tasa significativamente mayor de efectos adversos en comparación con los otros agentes.</p>

Autor principal, año de publicación, y tipo de ensayo	Tipo y número de pacientes. Extracto, dosis y duración del EC	Resultados eficacia	Seguridad
<p><b>Lopresti et al 2021</b><sup>33</sup>. Ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres perimenopáusicas que experimentaron molestias menopáusicas. Las medidas de resultado incluyeron la Escala Climatérica de Greene (GCS), el Programa de Afecto Positivo y Negativo (PANAS) y la Encuesta de Salud de Forma Corta-36 (SF-36).</li> <li>• <b>N= 86</b></li> <li>• <b>Tratamiento:</b> 14 mg de un extracto de azafrán (affron®) o placebo dos veces al día.</li> <li>• <b>Duración:</b> 12 semanas.</li> </ul>	<p>Azafrán, se asoció con mayores mejoras en el estado de ánimo y los síntomas psicológicos en comparación con el placebo. Los resultados de la GCS revelaron una reducción significativamente mayor en la puntuación psicológica de la GCS (P = 0,032), caracterizada por una reducción del 33 % en la ansiedad y una reducción del 32 % en las puntuaciones de depresión desde el inicio hasta la semana 12. También hubo una reducción significativamente mayor en la puntuación de afecto negativo PANAS (P = 0,043) en comparación con el placebo no se observó diferencia significativa en trastornos vasomotores.</p>	<p>La ingesta de azafrán fue bien tolerada y no se informaron eventos adversos importantes.</p>
<p><b>Kashani et al</b><sup>34</sup>. EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres con síntomas en postmenopausia.</li> <li>• <b>N = 60</b></li> <li>• <b>Tratamiento:</b> azafrán 30 mg/día (15 mg dos veces al día) o placebo.</li> <li>• <b>Duración:</b> 6 semanas.</li> </ul>	<p>Las pacientes fueron evaluadas utilizando la escala de interferencia diaria relacionada con los sofocos (HFRDIS), la escala de calificación de depresión de Hamilton (HDRS) y la lista de verificación de eventos adversos al inicio y también en la segunda, cuarta y sexta semana del estudio.</p> <p>Efecto significativo para la interacción tiempo × tratamiento en la puntuación HFRDIS [F (3, 162) = 10,41, p = 0,0001] y la puntuación HDRS [F (3, 162) = 5,48, p = 0,001].</p>	<p>La frecuencia de eventos adversos no fue significativamente diferente entre los dos grupos.</p>

## Estudios en cáncer

Los componentes más potentes del azafrán son la crocina, la crocetina y el safranal. Los estudios en modelos animales y con líneas de células malignas humanas cultivadas han demostrado actividades preventivas antitumorales y del cáncer del azafrán y sus ingredientes principales: <sup>20,57</sup>

- Efectos disminuidores de la toxicidad de varios agentes oncológicos <sup>21</sup>

Los extractos de estigmas de azafrán **prolongaron la vida útil de los ratones tratados con cisplatino** y previnieron parcialmente la disminución del peso corporal, recuento de leucocitos y niveles de hemoglobina.

El pretratamiento con el extracto acuoso de azafrán **inhibió significativamente la genotoxicidad del cisplatino, la mitomicina y el uretano**. La **crocetina del azafrán** también **mejora la toxicidad vesical de la ciclofosfamida sin alterar su actividad antitumoral**.

- Efectos tumoricidas y citotóxicos: <sup>21,58</sup>

En un estudio en **línea celular de cáncer de cuello uterino (HeLa)**, línea celular de **cáncer de pulmón de células no pequeñas (A549)** y línea celular de **cáncer de ovario (SKOV3)** se trataron con crocinas sola o en combinación con vincristina, la crocina tuvo un **efecto antiproliferativo** de una manera dependiente de la concentración, indujo significativamente la **detención del ciclo celular, aumentó la apoptosis** de manera dependiente del tiempo y se mostró que **puede potenciar la citotoxicidad de la vincristina**.

Mientras la crocina era responsable de la actividad inhibitoria sobre el crecimiento in vitro de células HeLa, la picrocrocina y el safranal desempeñaron un papel menor en la citotoxicidad.

Samarghandian et al.<sup>57</sup> su estudio, informaron que el **azafrán y la crocina inducían la apoptosis en células de cáncer de mama humano (MCF 7)** a través de la estimulación de la apoptosis mediada por p53. Las células de cáncer de mama MCF 7 y MDA MB 231 mostraron una inhibición dependiente de la concentración de la proliferación por crocetina y este efecto fue independiente del receptor de estrógeno.

- Seguridad. <sup>57</sup>

Investigaron el potencial del extracto etanólico de azafrán para inducir efectos antiproliferativos y citotóxicos en células epiteliales basales alveolares humanas carcinómicas cultivadas (MCF 7) en comparación con células no malignas (L929). Demostraron que incluso las concentraciones más altas de azafrán son seguras para las células no malignas (L929). Así pues, de los datos de los estudios publicados, se desprende **que el uso de azafrán a las dosis estudiadas** es seguro y los efectos secundarios observados no fueron superiores a los placebos o control.

Como conclusión podemos afirmar que la información disponible de estudios en animales e in vitro indica que **el azafrán y sus principales componentes poseen actividades anticancerígenas y antitumorales**. Estos hallazgos aún no han sido verificados por ensayos clínicos en humanos. Así pues, es necesario realizar estudios completos y profundos para definir los mecanismos que intervienen en las propiedades terapéuticas del azafrán, además de realizar ensayos clínicos en humanos.



**DONNAplus SAFROMOTIVE, aporta diariamente 30 mg del extracto de azafrán Safr'inside™, estandarizado al 2% de Safranal y 12% de Safromotivinas, extracto que ha mostrado clínicamente (frente a placebo) reducir el estado de ánimo depresivo y aumentar la resiliencia contra los efectos del estrés cotidiano (Jakson et. al 2021)**

# ASHWAGANDHA

(*Withania somnifera*)

## INGREDIENTES: FUNCIONES, EVIDENCIA CIENTÍFICA Y SEGURIDAD

Pertenciente a la familia de las solanáceas, este arbusto herbáceo, nativo del continente asiático, crece de forma espontánea en la India y Pakistán y posteriormente llegó al Norte de África y a algunas regiones del Mediterráneo. Conocida también como Witania, Ginseng indio, y Oroval, la Ashwagandha (*Withania somnifera*) es una planta muy utilizada en el milenar sistema indio de medicina ayurvédica para tratar varios tipos de enfermedades. El nombre de la planta en sánscrito: Ashwagandha literalmente significa «olor a caballos» debido al olor algo desagradable y parecido al del sudor del caballo que emiten las raíces frescas que son la parte de la planta más utilizada en occidente y más estudiada.

### Principales componentes de la raíz <sup>22,23,24</sup>

Sus principales componentes químicos biológicamente activos son: heterósidos witanolidos (lactonas esteroideas terpénicas y sus respectivos derivados glicosídicos) de los que se han aislado 35. Los principales son: witanosidos I-VII, witaferina A, fisagulina D y coagulina Q. También son significativos los alcaloides: cuscohigrina, anahigrina, somnina, somniferina, withanina, tropina, pseudotropina y anaferina.

### A) Usos tradicionales:

Durante milenios, la Ashwagandha ha sido utilizada en la medicina ayurvédica como tónica, afrodisíaca, narcótica, diurética, antihelmíntica, astringente, termogénica y estimulante, para diversas condiciones de salud. Se le atribuyen cualidades generales de animación y regeneración y se usa tradicionalmente para el tratamiento del agotamiento nervioso, afecciones relacionadas con la memoria, el insomnio, problemas de cansancio, problemas de la piel y tos. Es uno de los principales componentes de hierbas de los tónicos geriátricos citados en los sistemas de medicina indios.

## B) Actividades estudiadas:

Se considera que la principal acción de la raíz de Ashwagandha es la adaptógena. Los adaptógenos son sustancias vegetales que mejoran las respuestas al estrés y ayudan al cuerpo a adaptarse, normalizando los procesos fisiológicos. Las condiciones para que una sustancia vegetal sea considerada adaptógena fueron definidas por Brekhman en la década de los años sesenta del siglo pasado: deben actuar de forma inespecífica, actuar aumentando la resistencia del organismo al estrés, ser seguro e inócuo y tener un efecto normalizador sobre los diversos sistemas de órganos sin perturbar ninguna función corporal, su efecto es tan pronunciado cuanto más profundos son los cambios en el organismo <sup>25,26</sup>.

Los adaptógenos ejercen su efecto protector del estrés regulando la homeostasis a través de varios mecanismos de acción asociados con el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA), y también controlando mediadores clave de la respuesta al estrés, como las proteínas de choque térmico (Hsp70), proteína quinasa N-terminal c-Jun activada por estrés (JNK-1), cortisol y óxido nítrico (NO) <sup>27,28</sup>.

Aunque los mecanismos de acción de la raíz de Ashwagandha todavía no se han dilucidado por completo, se han publicado numerosos trabajos in vitro e in vivo y algunos estudios clínicos con el objetivo de evaluar diferentes acciones de la misma o sus extractos. Una revisión de trabajos científicos (Mishra et al 2000) <sup>29</sup>, concluye que los preparados de la raíz de *Whitania* poseen actividades: antiinflamatoria, antitumoral, anti-estrés, antioxidante, inmunomoduladora, hematopoyética y reparadora celular, que justificarían su uso tradicional ayurvédico como “revitalizante”. También parece ejercer una influencia positiva sobre el sistema endocrino, cardiopulmonar y nervioso central. Los estudios de toxicidad pusieron de manifiesto la seguridad de la raíz de Ashwagandha. Los autores de la revisión, concluyeron que estos resultados son muy alentadores, aunque debieran realizarse más estudios para confirmarlos y revelar otros efectos terapéuticos potenciales.

### **Efecto sobre el rendimiento físico y la fatiga**

Una revisión sistemática integral y meta-análisis bayesiano publicada en 2021 (Bonilla et al.) <sup>30</sup>, reveló que la suplementación con Ashwagandha fue más eficaz que el placebo para mejorar las variables relacionadas con la fuerza / potencia, la aptitud cardiorrespiratoria y la fatiga / recuperación en hombres y mujeres sanos. De hecho, la probabilidad de que Ashwagandha, al menos de una forma

menor, favorezca el rendimiento físico de los sujetos suplementados con la misma es muy alta (> 95%). La revisión incluyó 13 artículos que cumplían los requisitos de inclusión de los cuales 12 se incluyeron en el meta-análisis, con un total de 615 adultos sanos que participan en los estudios. Un dato interesante de la revisión es que mostró que los protocolos de suplementación de Ashwagandha podían mejorar el rendimiento físico a dosis de entre 120 mg y 1250 mg por día, siendo más efectivas las dosis más altas (300-500 mg dos veces por día (por la mañana y por la noche) para individuos y atletas entrenados que se someten a un entrenamiento de resistencia extenuante o de resistencia, mientras las dosis más bajas pueden considerarse para las personas con una actividad normal o que participan en programas de ejercicio no extenuantes. Los productos más utilizados estaban estandarizados a 5% de witanólidos y/o  $\leq 0,5\%$  de witaferina A.

### **Efecto sobre el sueño**

Otra revisión sistemática y meta-análisis, publicada en 2021 (Cheah et al) <sup>31</sup> valoró el efecto de Ashwagandha en el sueño. Se analizaron un total de cinco ensayos controlados aleatorios que contenían 400 participantes. El extracto de Ashwagandha exhibió un efecto pequeño pero significativo sobre el sueño en general (diferencia de medias estandarizada -0,59; intervalo de confianza del 95%: -0,75 a -0,42; I<sup>2</sup> = 62%) y más prominente en el subgrupo de adultos diagnosticados con insomnio. No se informaron efectos secundarios relevantes. Entre los resultados de los estudios incluidos en la revisión son interesantes los de mejora de los parámetros del sueño en pacientes con insomnio y ansiedad del estudio de Langade et al 2019 <sup>32</sup> y los del estudio de Kelgane et al de 2020 <sup>33</sup> que concluye que el extracto de raíz de Ashwagandha fue eficaz para mejorar la calidad de vida, la calidad del sueño y el estado de alerta mental en participantes de edad avanzada.

### **Efecto sobre los síntomas climatéricos en mujeres durante la perimenopausia**

Gopal et al (2021) <sup>34</sup>, llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 8 semanas, en 100 mujeres con síntomas climatéricos asignadas al azar para tomar un placebo o 300 mg de un extracto de raíz de Ashwagandha dos veces al día. Los resultados se midieron mediante la escala de calificación de la menopausia (MRS), la CdV específica de la menopausia (MENQoL), la puntuación de los sofocos y los cambios hormonales en el estradiol, la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la testosterona. En comparación con el placebo, la suplementación con Ashwagandha se asoció con una reducción estadísticamente



significativa en la puntuación total de MRS ( $p < 0,0001$ ), reflejada por reducciones significativas en los dominios psicológico ( $p = 0,0003$ ), somato-vegetativo ( $p = 0,0152$ ) y urogenital ( $p < 0,0001$ ). La ingesta de Ashwagandha demostró una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones totales de MENQoL ( $p < 0,0001$ ) y también se asoció con un aumento estadísticamente significativo en el estradiol sérico ( $p < 0,0001$ ) y una reducción significativa en la FSH sérica ( $p < 0,0001$ ) y la LH sérica ( $p < 0,05$ ) en comparación con el placebo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el nivel sérico de testosterona.

## **Estudios en cáncer**

En relación con el cáncer, una revisión bibliográfica sobre 28 estudios preclínicos de Ashwagandha para tratamiento del cáncer (Landrove-Escalona et al 2021) <sup>35</sup>, concluyó que para varios tipos de neoplasias esta planta logró una disminución de tamaño y volumen de células cancerígenas, además indujo al detenimiento significativo del ciclo de células humanas en la fase G2/M. Se evidenció su propiedad inmunomoduladora de genes y su capacidad para inducir la apoptosis ante células cancerígenas destacando que ésta asegura efectos secundarios mínimos y buenos resultados en los tratamientos combinados con Oxaliplatino y Cisplatino.

Se examinó la actividad preventiva del cáncer de un extracto de raíces de *Withania somnifera* (WS) en ratones hembras transgénicas (MMTV / Neu) que recibieron una dieta que contenía el extracto (750 mg / kg de dieta) durante 10 meses, los resultados indican que el extracto de raíz redujo el número de carcinomas mamarios que se desarrollaron y redujo la tasa de división celular en los carcinomas (Khazal et al 2014) <sup>36</sup>.

Otros estudios en ratas han encontrado reducción del tamaño macroscópico y del peso de tumores mamarios, así como de metástasis pulmonar. No obstante, son necesarios más ensayos para determinar una dosificación segura, desarrollar un régimen de administración preciso y comprender la biodisponibilidad en estudios preclínicos para poder promover Ashwagandha como agente quimiopreventivo en futuros estudios clínicos (Palliyaguru et al 2016) <sup>37</sup>.

Los extractos de raíz de *Withania somnifera* (WRE) tienen actividad antiproliferativa y el componente activo, withaferina A, inhibe la proteína pro-metastásica, vimentina que es una proteína de filamento intermedio y es parte del programa de transición epitelial a mesenquimal (EMT) para promover la metástasis (Yang Z et al 2013) (38). Los resultados de un estudio en líneas celulares de cáncer de mama humano y en modelo animal (ratones) de carcinoma mamario, apoyan la hipótesis de que concentraciones bajas de Ashwagandha inhiben la metástasis del cáncer potencialmente a través de la inhibición de EMT, sin que los datos histológicos mostraran diferencias significativas entre los grupos de ratones control y ratones tratados con Ashwagandha, lo que sugiere un potencial de uso clínico en administración oral (Yang A et al 2013) <sup>38</sup>.

## Seguridad

No se ha descrito toxicidad con el uso de la raíz. En experimentación animal sobre toxicidad y subtoxicidad aguda mostró un buen margen de seguridad <sup>4</sup>.



**El extracto de Ashwagandha utilizado en la formulación de DONNAplus SAFROMOTIVE está estandarizado al 5% de witanólidos y el producto aporta una dosis diaria de 150 mg de extracto, cantidad que como se deduce de los resultados de la revisión de Bonilla et al. podría mejorar el rendimiento físico y la fatiga de mujeres con una actividad normal. Ashwagandha también ha mostrado efecto beneficioso sobre el sueño (incluso en personas de edad avanzada) y, asimismo, sobre la calidad de vida en la perimenopausia.**

# TRIPTÓFANO



## INGREDIENTES: FUNCIONES, EVIDENCIA CIENTÍFICA Y SEGURIDAD

El triptófano (TRP) es un aminoácido esencial que el organismo no es capaz de sintetizar y debemos obtener a partir de la dieta. El triptófano es precursor de la serotonina y de la melatonina. Su déficit influye en la producción de serotonina, neurotransmisor relacionado con el control de las emociones y el estado de ánimo entre otras muchas funciones, y en la producción de melatonina, hormona encargada de regular los ciclos de sueño y vigilia. El triptófano también es utilizado por el hígado para la producción de niacina (vitamina B<sub>3</sub>), necesaria para el metabolismo energético y la producción de ADN.

Para su conversión a serotonina el L-triptófano requiere de la acción de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) que le añade un grupo OH y lo transforma en 5-hidroxi-triptófano, el cual mediante la acción de la enzima descarboxilasa aromática de L-aminoácido (AAAD), le quita un grupo carboxilo, transformándolo en serotonina.

### Mejora del estado de ánimo y el sueño

En un artículo de revisión de 2010, se descubrió que la ingesta de TRP mejora el estado de ánimo tanto de los sujetos que son vulnerables al estrés, como de aquellos que han experimentado depresión (Silber y Schmitt 2010)<sup>39</sup>, informando también que el TRP mejora el sueño de los adultos con trastornos del sueño y retrasa el tiempo de reacción debido a sus efectos sedantes.

Un análisis secundario de una gran base de datos, disponible públicamente, de la población de EE. UU, examinó la ingesta de triptófano y sus asociaciones con resultados de los marcadores bioquímicos relacionados con la salud y la seguridad en la depresión autoinformada y las variables relacionadas con el sueño (Lieberman et al. 2016)<sup>40</sup>. Los autores informaron que existe una correlación inversa entre la ingesta de triptófano y la depresión autoinformada ( $p < 0.01$ ), y una correlación positiva con la duración del sueño autoinformada ( $p = 0.02$ ).

Una reciente revisión sistemática (Kikuchi et al. 2020) <sup>41</sup> tuvo por objetivo investigar la eficacia y la ingesta óptima de triptófano sobre la ansiedad y el estado de ánimo en poblaciones adultas sanas. El trabajo revisó 11 ECA que involucraron 401 pacientes (que llegaron a término en los estudios). En 7 estudios, todos los sujetos eran sujetos sanos, los cuatro estudios restantes incluyeron participantes que eran propensos a la depresión o con diagnóstico de ira o agresividad. Las intervenciones de tres estudios fueron con triptófano solo, seis fueron proteínas ricas en triptófano derivadas de huevos y productos lácteos, y las otras fueron comidas que contenían más triptófano. Cinco estudios examinaron los efectos a corto plazo (0,5 a 4,5 h después de la ingesta de triptófano) y los otros seis examinaron los efectos a largo plazo (ingesta continua diaria durante 4 a 28 días). La revisión concluye que la ingesta de TRP es útil para mejorar los estados de ánimo y los sentimientos y que varios informes mostraron que TRP reprime los sentimientos negativos y mejora los sentimientos positivos, aunque no se obtuvieron resultados significativos sobre la agresividad. En los estudios que mostraron un efecto significativo sobre el estado de ánimo, la ingesta diaria de TRP osciló entre 0,14 y 3 g.

### **Triptófano en menopausia**

En un ensayo paralelo aleatorizado, controlado con placebo, Mohajeri et al (2015) <sup>42</sup>, investigaron los efectos de un suplemento dietético biodisponible rico en triptófano a partir de hidrolizado de proteína de huevo (conteniendo aproximadamente 70 mg de TRP) sobre la calidad cognitiva y del sueño, en cincuenta y nueve mujeres mental y físicamente sanas de 45 a 65 años, durante 19 días. El procesamiento emocional se modificó significativamente con la suplementación, mostrando un cambio emocional positivo. La calidad del sueño tendió a mejorar durante la duración del tratamiento en comparación con el control. Así, el consumo de suplementos de triptófano podría ser adecuado en mujeres posmenopáusicas con efectos beneficiosos sobre las funciones emocionales y cognitivas.

## Estudios en cáncer

Un estudio de intervención sin grupo de control realizado durante un año en un servicio de oncología hospitalario (Peña-Vivas et al 2021), incluyó un total 60 pacientes con cáncer de próstata, de mama y cervicouterino, que habían recibido tratamiento con radioterapia y hormonoterapia, y que presentaban sofocos, astenia e insomnio, a los que se administraron 3 g de L-triptófano al día. Al final del estudio se reportó un aumento significativo del valor del triptófano sérico ( $p < 0,001$ ). También se apreció una mejoría de cada uno de los síntomas, así como una mejoría de la calidad de vida ( $p < 0,001$ ), aunque no se demuestra que exista una relación estadísticamente significativa con la elevación del triptófano en la sangre. Este estudio debe ser considerado como preliminar ya que tiene limitaciones en cuanto a que es un estudio abierto, sin control, unicéntrico y con un número pequeño y heterogéneo de pacientes, aun así, este estudio tiene su importancia por haber muy pocos estudios realizados con triptófano en pacientes oncológicos <sup>43</sup>.

## Seguridad

En cuanto a seguridad, a las dosis propuestas como suplementación el triptófano se mostró seguro; dosis de 1-5 g/día (hasta 70 mg/kg p.c./ día), durante largos períodos de tiempo, fueron muy bien toleradas y no conllevaron ningún riesgo (Kimura et al., 2012) <sup>44</sup>. No obstante, no es aconsejable la suplementación de TRP, sin supervisión médica, con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ya que podría dar lugar a síndrome serotoninérgico /neurotoxicidad. Tampoco se recomienda su uso en embarazadas o personas con insuficiencia renal.



**DONNAplus SAFRAMOTIVE integra en su formulación L-triptófano, aminoácido esencial precursor de la serotonina y la melatonina, que ha mostrado en diversos estudios en humanos, su utilidad para mejorar los estados de ánimo y el sueño. Un estudio en mujeres posmenopáusicas, ha mostrado efectos beneficiosos sobre las funciones emocionales y cognitivas de una suplementación con L-triptófano. Su uso a las dosis habitualmente utilizadas se considera seguro.**

# VITAMINA B

(*Piridoxina clordidrato*)



B<sub>6</sub>

## INGREDIENTES: FUNCIONES, EVIDENCIA CIENTÍFICA Y SEGURIDAD

La vitamina B<sub>6</sub> o piridoxina es una vitamina hidrosoluble del grupo B, cuyo aporte diario en la dieta es necesario para cubrir los requerimientos del organismo humano. La vitamina B<sub>6</sub> actúa como cofactor de más de un centenar de enzimas que intervienen en el metabolismo de los aminoácidos y de los neurotransmisores (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (ANSES 2021) <sup>45</sup>.

Las formas naturales de la vitamina B<sub>6</sub> incluyen piridoxina (PN), piridoxal (PL), piridoxamina (PM) y sus respectivos derivados monofosforilados (PNP, PLP y PMP). PN, PL y PM se convierten en piridoxal 5'-fosfato (PLP) a través de las acciones consecutivas de una quinasa que fosforila el grupo 5'hidroximetilo y piridoxamina fosfato oxidasa (PNPO), que actúa sobre PNP y PMP.

El PLP es la forma biológicamente activa de la vitamina que funciona como cofactor enzimático y / o regulador de más de 140 reacciones catalizadas por enzimas.

La vitamina B<sub>6</sub> Interviene en la producción de energía a partir de los nutrientes de los alimentos e interviene en la formación de los glóbulos rojos y anticuerpos <sup>46</sup>. En el metabolismo energético PLP permite la interconversión de aminoácidos e intermediarios en vías generadoras de energía.

En el cerebro, la vitamina B<sub>6</sub> es esencial para la activación de los enzimas que participan en la biosíntesis de cuatro neurotransmisores principales <sup>47,48</sup>:

- Adrenalina (epinefrina): participa en la respuesta aguda al estrés.
- Dopamina (dihidroxifenetilamina): regula las emociones positivas (acciones de recompensa) y el control motor, y su alteración se asocia a la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia.
- Serotonina (5-hidroxitriptamina): regula las respuestas frente al miedo, el estrés y la ansiedad.
- γ-aminobutirato (GABA): interviene en la interrupción de la transmisión de los impulsos nerviosos, que se envían de neurona en neurona y tiene especial relevancia en la ansiedad y la depresión.

La vitamina B<sub>6</sub>, participa por ello tanto en la excitación como en la inhibición neuronal.

Aunque la deficiencia clínica manifiesta de vitamina B<sub>6</sub> es poco frecuente, las encuestas de nutrición indican que la ingesta de vitamina B<sub>6</sub> puede ser marginal o inadecuada en ciertos segmentos de la población. En consecuencia, la presencia de una deficiencia subclínica puede estar bastante extendida. Especialmente en los mayores, existe una alta prevalencia de niveles de vitamina B<sub>6</sub> deficientes o limítrofes (Spinneker et al 2007) <sup>49</sup>.

La causa más común de deficiencia de compuestos de vitamina B en la menopausia sigue siendo una ingesta inadecuada, pero también es debida al aumento de las necesidades durante la menopausia, la malabsorción causada por disfunciones intestinales, el uso de medicamentos que interactúan con el metabolismo de la vitamina B y, en lo que respecta a las adicciones, el abuso de alcohol. Todo ello afecta significativamente a los niveles de todas las vitaminas del grupo B (Milart et al 2018) <sup>50</sup>.

### **Vitamina B<sub>6</sub> en depresión y ansiedad**

Diversos estudios (involucrando un total de cerca de 9.000 personas), han mostrado que:

En sujetos mayores de 65 años, una ingesta adecuada de vitamina B<sub>6</sub> (a través de la dieta o como suplemento) se asociaba a una menor probabilidad de depresión <sup>51</sup>.

Una dieta habitual con baja ingesta de vitamina B<sub>6</sub> se relaciona con mayor riesgo a desarrollar trastornos depresivos y de ansiedad en las mujeres <sup>52,53</sup> y por el contrario una dieta rica en vitamina B<sub>6</sub> se asocia a una menor incidencia de depresión en las mujeres maduras <sup>54</sup>.

La vitamina B<sub>6</sub> tiene aprobados por la EFSA las siguientes alegaciones de salud:

- La vitamina B<sub>6</sub> contribuye al metabolismo energético normal
- La vitamina B<sub>6</sub> ayuda a disminuir el cansancio y la fatiga
- La vitamina B<sub>6</sub> contribuye al funcionamiento normal del sistema nervioso
- La vitamina B<sub>6</sub> contribuye a la función psicológica normal

El VRN (Valor de Referencia de Nutrientes) de la vitamina B<sub>6</sub> es de 1,4 mg.

## Estudios en cáncer

Los hallazgos de un estudio prospectivo anidado de casos y controles, de 6 años de duración, en el que se dio seguimiento a 32.826 enfermeras para detectar el desarrollo de cáncer, sugieren que el folato y la vitamina B<sub>6</sub> pueden tener el potencial de ser quimiopreventivos contra el cáncer de mama y que asegurar niveles circulantes adecuados de folato y vitamina B<sub>6</sub>, el consumir alimentos ricos en estos nutrientes o suplementos vitamínicos puede contribuir a reducir el riesgo de cáncer de mama. Esto puede ser particularmente importante para las mujeres con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama debido al mayor consumo de alcohol (Zhang, et al 2003) <sup>55</sup>.

Una revisión sistemática de estudios de un total de 121 estudios observacionales y de intervención que investigaron la relación entre la ingesta de vitamina B<sub>6</sub> o los niveles sanguíneos de su forma bioactiva piridoxal-5'-fosfato (PLP) y el riesgo de cualquier tipo de cáncer, concluyó que la evidencia epidemiológica respalda el potencial de la vitamina B<sub>6</sub> como agente de reducción del riesgo de cáncer y el papel del PLP como biomarcador de detección del cáncer, especialmente para los tumores gastrointestinales y sugieren que la vitamina B<sub>6</sub> también podría ser un indicador de otros micronutrientes protectores de la dieta (Mocellin et al 2017) <sup>56</sup>.

## Seguridad

El Valor de Referencia de Nutriente (VRN) de la vitamina B<sub>6</sub> es de 1,4 mg/día y su nivel máximo de ingesta tolerable (UL) para adultos es de 100 mg / día. Efectos secundarios relacionados con posibles efectos neurotóxicos, solo se han observado con ingestas extremadamente excesivas, siempre superiores a 100 mg día, cantidad difícilmente alcanzable con una ingesta dietaria normal aún con el aporte suplementario a dosis equivalentes a 100% del VRN.



**La vitamina B<sub>6</sub> actúa como cofactor de más de un centenar de enzimas que intervienen en el metabolismo de los aminoácidos y de los neurotransmisores. Asimismo, Interviene en la producción de energía a partir de los nutrientes de los alimentos e interviene en la formación de los glóbulos rojos y anticuerpos. Por otra parte, varios estudios respaldan el potencial de la vitamina B<sub>6</sub> como agente de reducción del riesgo de cáncer. DONNAplus SAFROMOTIVE aporta una dosis diaria de 1,4 mg de vitamina B<sub>6</sub> equivalente al 100% del Valor de Referencia de Nutrientes.**



# CONCLUSIÓN

---

- **DONNAplus SAFROMOTIVE**, es un complemento a base de extractos de **Azafrán, Ashwagandha, triptófano y vitamina B<sub>6</sub>**, cuya acción sinérgica y complementaria, puede mejorar la calidad de vida de las mujeres en la etapa perimenopáusica y menopáusica.
- Estos componentes han mostrado individualmente en diferentes estudios su capacidad para **reducir el ánimo depresivo y la ansiedad** (extracto de Azafrán, triptófano, vitamina B<sub>6</sub>), **y aumentar la resiliencia contra los síntomas de estrés cotidiano, mejorando el rendimiento físico y la fatiga en mujeres con actividad normal** (Azafrán, Ashwagandha y vitamina B<sub>6</sub>).
- Por otra parte, también puede reportar **beneficios sobre el sueño y mejorar la calidad de vida y las funciones cognitivas** en esta etapa de la vida de las mujeres (Ashwagandha y triptófano).
- Además, se trata de **ingredientes seguros**, que a las dosis aconsejadas no presentan ningún tipo de toxicidad y cuyos estudios en relación con distintos tipos de cáncer han mostrado plausiblemente un **efecto protector**.

# DONNA plus® SAFROMOTIVE



SIN AZÚCARES  
AÑADIDOS



APTO  
PARA VEGANOS



SIN LACTOSA



NO APTO  
PARA EMBARAZADAS

EFICACIA  
DEMOSTRADA  
A PARTIR DE LA  
1ª SEMANA\*



80%  
RECOMENDACIÓN  
Y ADHERENCIA AL  
TRATAMIENTO\*



95%  
EXCELENTE  
TOLERABILIDAD\*

Complemento alimenticio con una **COMBINACIÓN ÚNICA de sus ingredientes** que contribuye al balance de los niveles de neurotransmisores a nivel cerebral.



Azafrán

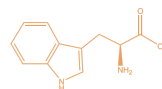


+



Ashwagandha

+



L-Triptófano

+



Vitamina B<sub>6</sub>

2  
cápsulas  
al día.



como  
mínimo  
durante  
2  
meses

# BIBLIOGRAFÍA

---

1. SHEAR MK: Anxiety disorders in women: Gender related modulation of neurobiology and behavior. *Semin Reprod Endocrinol*, 15:69-76, 1997.
2. Huerta Franco MR. El estado de ánimo de la mujer durante su ciclo reproductivo. *Salud Mental* V. 23, No. 3, junio del 2000
3. Yalom ID, Lunde DT, Moos RH, Hamburg DA. "Postpartum Blues" Syndrome: A Description and Related Variables. *Arch Gen Psychiatry*. 1968;18(1):16–27. doi:10.1001/archpsyc.1968.01740010018003
4. Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol*. 2009 Fall;16(3):e407-29. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19923637.
5. Braverman PK. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007 Feb;20(1):3-12. doi: 10.1016/j.jpag.2006.10.007. PMID: 17289510.
6. Nülüfer Erbil (2018) Prevalence of depressive symptoms among Turkish women experiencing premenstrual symptoms and correlated factors, *Alexandria Journal of Medicine*, 54:4, 549-553, DOI: 10.1016/j.ajme.2017.10.003
7. C.Forrester-KnaussE.Zemp StutzC.WeissS.TschudinThe interrelation between premenstrual syndrome and major depression: Results from a population-based sample *BMC Public Health*112011795
8. Seyfried LS, Marcus SM. Postpartum mood disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2003 Aug;15(3):231-42. doi: 10.1080/0954026031000136857. PMID: 15276962.
9. Balaram K, Marwaha R. Postpartum Blues. 2021 Mar 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32119433.
10. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Jan;28(1):3-12.
11. Doornbos B, Fekkes D, Tanke MA, de Jonge P, Korf J. Sequential serotonin and noradrenalin associated processes involved in postpartum blues. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;32(5):1320-5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.010. Epub 2008 Apr 20. PMID: 18502014.
12. Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectr*. 2005 Jun;10(6):471-8. doi: 10.1017/s1092852900023166. PMID: 15908901
13. Modoodi M, Jalilvand, F, Somayeh AM, Saeieh SE, Mirzae M. Investigating the prevalence of menopausal complications and its related factors in women referred to Shahroud Health Centers in 2014. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, vol. 15, no. 2, pp. 144-149, 2020
14. Tamaria A, Bharti R, Sharma M, et al. Risk assessment for psychological disorders in postmenopausal women. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):2885-2888. doi:10.7860/JCDR/2013/7580.3784









DONNA *plus*<sup>®</sup>

*Juntas somos imparables*

[www.donnaplus.com](http://www.donnaplus.com)  
[ordesawebprofesionales@ordesalab.com](mailto:ordesawebprofesionales@ordesalab.com)