

Drogas vegetales en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

María Emilia Carretero Accame

Muy relacionado con los artículos anteriores sobre los aceites vegetales y los insaponificables, abordamos a continuación el estudio de drogas vegetales útiles en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), cuya actividad se debe a compuestos íntimamente relacionados con estos últimos.

Preparados fitoterapéuticos para el tratamiento de la HBP se prescriben frecuentemente en Europa en los últimos 30 años, representando aproximadamente una tercera parte del total de agentes terapéuticos utilizados para este fin. En África, Asia y en la India en particular, la fitoterapia se considera como uno de los tratamientos de primera línea para la HBP.

La próstata es una glándula situada debajo de la vejiga cuyo tamaño es aproximadamente el de una nuez. En la mayoría de los varones a partir de los 40-50 años, la próstata va aumentando su tamaño originando una hiperplasia de tipo benigno (HBP) que puede ser causa de compresión de la uretra e iniciar una serie de síntomas en el tracto urinario inferior, de tipo obstructivo e irritativo, que pueden afectar de forma importante la calidad de vida de los hombres que la padecen. Estos síntomas incluyen urgencia, frecuencia, nicturia, reducción del flujo de la micción y vaciado incompleto, con el consiguiente riesgo del desarrollo de infecciones. La incidencia de la HBP alcanza alrededor del 90 % de los varones de más de 80 años.

Se trata de un proceso fisiopatológico complejo del que aún no se conoce la causa concreta, aunque parecen intervenir de forma decisiva factores relacionados con el envejecimiento y por supuesto el nivel de andrógenos circulantes. Se ha comprobado que hombres a los cuales se les extirparon los testículos no desarrollaron HBP y que la extirpación de los mismos una vez desarrollada la HBP origina una reducción en el tamaño de la próstata.

El inicio del crecimiento prostático es consecuencia de los cambios que ocurren en las concentraciones sistémicas de hormonas sexuales debidas a la edad, acompañados de alteraciones en el metabolismo local de andrógenos. Esta alteración de la concentración de hormonas modifica la interacción de los factores de crecimiento con los tejidos prostáticos, induciendo un crecimiento celular nodular y como consecuencia un incremento en el volumen de la próstata. Además, de forma secundaria, y como resultado del remodelado estromal, se origina una alteración en la producción de citocinas y factores quimiotácticos que da lugar a una inflamación local. El proceso inflamatorio contribuye a la progresión de la enfermedad, al producirse liberación de citocinas inflamatorias de origen linfocitario y radicales libres de oxígeno.

El principal andrógeno responsable del crecimiento prostático y de la evolución de la HBP es la dihidrotestosterona (DHT), ésta se sintetiza a partir de la testosterona por intervención de las isoenzimas de la 5alfa-reductasa tipo 1 y 2.

Una vez diagnosticada, cuando la sintomatología es leve, el tratamiento se puede iniciar mediante la aplicación de medidas higiénicas, como puede ser evitar algunas bebidas que fomenten la diuresis (cafeína), distribuir el consumo de líquidos para evitar su ingesta dos horas antes de acostarse, incrementar la actividad física y practicar algunos ejercicios específicos de fortalecimiento de la pelvis, reducir el estrés u orinar cuando se presenta la necesidad o incluso antes si la circunstancia es favorable.

El tratamiento farmacológico se puede realizar empleando fármacos bloqueantes adrenérgicos alfa 1 (doxazosina, prazosina, tamsulosina, etc.) que provocarán relajación

de musculatura lisa y fármacos inhibidores de la 5-alfa reductasa (finasteride) capaces de reducir la producción de dihidrotestosterona en la próstata. Sin embargo, sería de gran utilidad contar con medicamentos que, además de actuar sobre la musculatura lisa y sobre el receptor androgénico, pudiesen prevenir las consecuencias del proceso inflamatorio y además fuesen capaces de secuestrar los radicales libres originados en el proceso. Es en este último grupo donde se incluyen algunas de las especies vegetales antes mencionadas.

De todas las especies que existen, se comentarán en este artículo y en el siguiente, las que contienen principios activos relacionados con los ácidos grasos o con sus insaponificables como son el ciruelo africano, las semillas de calabaza o la palmera de florida.

Ciruelo africano

Pygeum africanum [= *Prunus africana* (Hook. f.) Kalm.] es un árbol perenne de la familia de las Rosaceae. Originario de África central aunque se encuentra por todo el continente africano, se conoce con los nombres de cerezo o ciruelo de África. Puede alcanzar hasta 30 m de altura.

Esta especie se empezó a conocer en Europa en el siglo XVIII, cuando algunos viajeros europeos conocieron que tribus de África del Sur, aliviaban las molestias de la vejiga y trataban la “enfermedad de los hombres ancianos” con la corteza de *P. africanum*. Su utilización en el tratamiento de la HBP en Europa se inició hace unos 45 años.

En terapéutica se utiliza un extracto lipídico esterólico que se obtiene a partir de las cortezas tratadas con un disolvente orgánico apolar. Dicho extracto está constituido por ácidos grasos, fitosteroles (beta-sitosterol), triterpenos pentacíclicos (ácidos ursólico, oleanólico y sus homólogos di- o trihidroxilados) y alcanos lineales (*n*-docosanol y *n*-tetracosanol en forma de ésteres con el ácido ferúlico).

En la actualidad extractos obtenidos de la corteza de *P. africanum* se emplean principalmente en el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática, pero también en prostatitis crónica y en el tratamiento y prevención del cáncer de próstata.

Se han publicado trabajos experimentales tanto *in vivo* como *in vitro* que han permitido comprobar su actividad así como explicar las posibles vías por las que se producen sus efectos. Del mismo modo, diversos ensayos clínicos avalan la utilización del cerezo africano, aunque como en otros casos, algunos resultados indican la necesidad de llevar a cabo nuevos ensayos bien planteados, con un número más elevado de pacientes, frente a placebo y frente a controles, utilizando escalas estandarizadas de evaluación de los síntomas.

Aunque no se conoce perfectamente el mecanismo de acción del extracto del ciruelo africano, si se sabe que diversos procesos podrían estar implicados. Por una parte, se ha demostrado que modula la contractilidad de la vejiga al disminuir su sensibilidad a la estimulación eléctrica y a la estimulación química. En conejos se ha comprobado que la administración de un extracto de cerezo africano mejora la función de la vejiga, cuando existen síntomas de obstrucción leves a moderados, indicando que el mecanismo de acción podría estar relacionado con una disminución en la expresión de las proteínas contráctiles (miosina) de la musculatura lisa. También en ratas se ha comprobado que la administración de un extracto de esta especie vegetal mejora la funcionalidad de la vejiga (frecuencia y volumen de la micción) cuando a los animales se les induce un incremento en el volumen de la próstata mediante la administración exógena de dihidrotestosterona. Cuando el extracto se administra antes de la aplicación de DHT, se consigue evitar en parte la hiperplasia y por ello los síntomas de estrechamiento del lumen uretral, sin embargo, una vez instaurada, la eficacia es menor.

Además, un extracto estandarizado y comercializado de corteza de *P. africanum* ha demostrado ser un inhibidor potente del crecimiento de fibroblastos protáticos en cultivo y de los efectos estimulantes de los factores de crecimiento bFGF (*basic fibroblast growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*) e IGF (*insulin-like growth factor*), factores responsables del desarrollo de la próstata.

Como en la evolución del aumento volumétrico de la próstata y en la sintomatología de la HBP intervienen además los procesos inflamatorios, se ha estudiado el comportamiento de los extractos de esta especie sobre distintos modelos de inflamación inducida. Los extractos de *P. africanum* han sido capaces de inhibir, de manera dosis-dependiente, la síntesis de leucotrienos en cultivos de polimorfonucleares humanos estimulados por ionóforo de calcio A 23187. Concentraciones de 3 µg/ml de *P. africanum* inhiben la 5-lipoxigenasa. Estos efectos podrían quedar justificados por la presencia en los extractos de fitosteroles y triterpenos pentacíclicos de probada actividad antiinflamatoria.

Tal como antes se ha comentado, hoy día se sabe que la actividad del receptor androgénico controla el crecimiento de la próstata, por ello se estudió la actividad antiandrogénica del extracto diclorometánico de cortezas de tallo de *P. africanum*. Se pudo comprobar una elevada actividad antiandrogénica. El fraccionamiento biodirigido de dicho extracto ha permitido aislar *n*-butilbenzenesulfonamida, compuesto que puede ser útil en la prevención y tratamiento de la HBP y del cáncer de próstata. En concreto este extracto inhibe la transactivación mediada por el receptor de andrógeno activado por ligando. Se trata de un antagonismo específico pues no actúa sobre receptores próximos como el de glucocorticoides o el de progesterona. Este compuesto podría ser cabeza de serie para la síntesis de nuevos fármacos útiles en la prevención y tratamiento de afecciones prostáticas.

Un ensayo recientemente publicado ha demostrado que *in vitro* (células PC-3 y LNCaP) e *in vivo* (modelo en ratón), *P. africanum* juega un papel significativo en la regulación del cáncer de próstata, por lo que podría ser un suplemento eficaz en personas con un riesgo elevado de desarrollar dicha enfermedad. El extracto etanólico de la corteza, inhibió el crecimiento de las líneas celulares cancerosas, indujo apoptosis y alteró la cinética celular. En el modelo animal, el extracto disminuyó significativamente la incidencia de cáncer de próstata en comparación con los animales alimentados con caseína. Igualmente, ensayos *in vitro* con diversas líneas de células prostáticas cancerosas humanas y células epiteliales de HBP, tratadas con extracto etanólico de *P. africanum*, mostraron un efecto antimitogénico para ambos tipos de células.

Respecto a los ensayos clínicos, uno de los más amplios se llevó a cabo en ocho centros de Alemania, Francia y Austria, con un total de 263 pacientes. Fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado frente a placebo en el que se comprobó el efecto de la administración de 100 mg/día de extracto (dividido en dos dosis de 50 mg), durante 60 días, frente a los trastornos miccionales debidos a la HBP. Se observó una mejoría en el 66 % de los pacientes tratados con *Pygeum* frente al 31 % tratados con el placebo.

En otro estudio multicéntrico realizado con 85 pacientes que recibieron una dosis de 100 mg/día de extracto de *P. africanum* durante dos meses, se detectó una mejoría importante de la sintomatología (40% según la escala IPSS, *International prostatic symptoms score*) y un incremento del 18% en el flujo urinario, si bien este estudio presenta limitaciones pues los resultados no se compararon frente a un control y el periodo de tratamiento fue demasiado corto.

Similares resultados se obtuvieron en el ensayo clínico realizado por Chaterlain *et al* en 1999. En este ensayo participaron 174 pacientes a los que se administraron diferentes

dosis de extracto de cerezo africano (50 o 100 mg/día) durante dos meses y una única dosis de 100mg/día durante los 10 meses siguientes. En el primer periodo no se apreciaron diferencias entre ambas dosis. Al final del tratamiento se observó una disminución del 46% en los síntomas, valorados según la escala IPSS y un incremento del 15% en el flujo urinario.

También existen ensayos clínicos en los que se emplean combinaciones de *P. africanum* con otras plantas. En uno de ellos, doble ciego, aleatorizado y frente a placebo se empleó durante 6 meses una mezcla de extractos de *P. africanum* (25 mg/día) y *Urtica dioica* (300mg/día). En el estudio participaron enfermos de más de 50 años con similar sintomatología (evaluada según la escala IPSS), un índice de calidad de vida equivalente a 3 según la escala QoL (*quality of life index*) y un flujo urinario entre 5 y 15 mL/s. Después de los seis meses de tratamiento, los resultados obtenidos con la combinación de extractos, aunque ligeramente superiores a los obtenidos con el placebo, no fueron estadísticamente diferentes. Es importante destacar y así lo comentan los autores del estudio, que en este ensayo se empleó una dosis muy pequeña de extracto de cerezo africano.

Estos ensayos no han sido los únicos publicados, como prueba el trabajo de revisión realizado por Andro y Riffaud en el año 1995 en el que recogió los realizados hasta esa fecha, con un número total de 2.262 pacientes. Algunos de los ensayos fueron doble ciego y controlados frente a placebo pero por supuesto, en ninguno de ellos se emplearon escalas de valoración normalizadas según el consenso adoptado en el año 1998. Posteriormente Ishani en el año 2000 publicó un nuevo meta-análisis en el que revisó los ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados desde 1966 para valorar la eficacia terapéutica y tolerabilidad del *P. africanum*. En el estudio comenta 18 ensayos que incluyen un total de 1.562 hombres con HBP. En sus conclusiones reconoce que la aplicación del extracto mejora de forma importante los síntomas urológicos y el flujo urinario que se incrementa en un 23%, si bien apunta la necesidad de realizar nuevos ensayos.

Generalmente se administra por vía oral un extracto estandarizado de corteza de *P. africanum* (14 % de triterpenos incluyendo beta-sitosterol y 0,5 % de *n*-docosanol) a una dosis de 50-100 mg/dos veces al día. El hecho de administrar 100 mg en una única dosis o dividido en dos, no parece influir en la eficacia tal como demuestran los ensayos clínicos antes comentados.

El cerezo africano parece ser bastante seguro. La mayor parte de las publicaciones no comunican efectos adversos diferentes a los observados en el grupo placebo o solo en raras ocasiones y no importantes. En alguna ocasión se ha observado diarrea o por el contrario estreñimiento, mareos, dolor gástrico y trastornos de la visión. En los ensayos toxicológicos realizados en perros y ratas se han empleado hasta 560 veces la dosis terapéutica, no observando efectos adversos. Tampoco se ha observado ningún efecto negativo sobre la fertilidad en animales macho a dosis superiores a los 80 mg/kg/día (equivalente a más de 50 veces la dosis terapéutica), ni se han apreciado efectos mutagénicos.

Calabaza

Cucurbita pepo perteneciente a la familia Cucurbitaceae, es una planta herbácea, rastrera, originaria de Méjico donde se cultivaba desde la antigüedad. La droga está constituida por las semillas mondadas que también se emplean en alimentación.

Las semillas de calabaza contienen un porcentaje importante de lípidos (30-42 %) constituidos principalmente por ácidos linoleico (43-56 %) y oleico (28-38 %). El ácido linolénico se encuentra en baja concentración (<1%). En la fracción insaponificable se

ha detectado la presencia de diversos fitosteroles, siendo el mayoritario el beta sitosterol (aprox 25 mg/100g). También contiene escualeno (89 mg/100g) y tocoferoles (alfa, beta y gamma tocoferol) (16 mg/100g).

Tradicionalmente estas semillas se han utilizado como antihelmíntico y antiinflamatorio.

Entre sus posibles actividades farmacológicas, científicamente comprobadas, figura en la actualidad, un efecto beneficioso sobre la HBP.

En un estudio realizado con ratas se comprobó que la administración de aceite de calabaza conseguía reducir el crecimiento prostático inducido con testosterona/prazosín. Se observó además que si el aceite se administraba conjuntamente con fitosterol-F la eficacia era mayor. Los resultados fueron similares en un estudio realizado también en ratas, cuando la hiperplasia prostática se inducía mediante la administración subcutánea de testosterona durante 20 días.

Tanto el aceite como las proteínas aisladas de las semillas han mostrado una importante actividad antioxidante. Probablemente, esta actividad pueda ser la justificación de que el aceite de las semillas de calabaza haya sido empleado en distintas medicinas tradicionales para el tratamiento de procesos inflamatorios, hipertensión y aterosclerosis.

En un ensayo realizado con ratas se ha estudiado el efecto de la suplementación de la dieta con aceite de calabaza en los niveles plasmáticos de lípidos y en presión arterial, observando un efecto positivo sobre ratas ovariectomizadas en comparación con la suplementación con aceite de girasol. Otros trabajos experimentales realizados con animales han demostrado cómo el potencial antioxidante de este aceite contribuye a la acción beneficiosa de algunos fármacos antihipertensivos (captopril + felodipino).

Algunos trabajos experimentales han constatado además un efecto preventivo sobre procesos inflamatorios por administración de este aceite. En 1995, Fahin *et al.* comprobaron en ratas, que la administración por vía intramuscular de una dosis de 1.000mg/kg de aceite de calabaza, siete días antes de la inducción de artritis experimental (mediante *Mycobacterium tuberculosis*) y durante el tiempo de ensayo, no solo reducía la inflamación, sino que normalizaba algunos de los parámetros relacionados con los sistemas antioxidantes, anormalmente alterados en el proceso inflamatorio, como es el caso de la peroxidación lipídica.

A pesar de todo no queda completamente clarificado el mecanismo de acción por el que el aceite de semillas de calabaza consigue reducir el tamaño de la próstata en algunos enfermos, si bien pudiera ser un mecanismo que combina su potencial antioxidante/antiinflamatorio y un efecto antiandrogénico.

En un estudio clínico multicéntrico realizado con 2.245 pacientes con HBP en etapas tempranas, se comprobó que la administración durante 12 semanas de 500 mg de aceite/día, disminuía los síntomas urológicos (evaluados mediante la escala I-PSS) en un 41,4% y la calidad de vida (LQ-index) mejoraba en un 46,1% durante el tratamiento. Se apreció ausencia de efectos secundarios en el 96% de los enfermos tratados.

De los resultados obtenidos de los diferentes estudios farmacológicos y clínicos se desprende la buena tolerabilidad de este aceite y la ausencia de efectos adversos.

Bibliografía

- **Andro MC, Riffaud JP.** *Pygeum africanum* extract for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review of 25 years of published experience. *Curr Ther Res* 1995, **56**(8): 796-817.
- **Anónimo.** Monograph. *Pygeum africanum (Prunus africana)* (African plum tree). *Altern Med Rev* 2002, **7**(1): 71-4.
- **Barlet A, Albrecht J, Aubert A et al.** Efficacy of *Pygeum africanum* extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia: evaluation of objective and subjective parameters. A placebo-controlled double-blind multicenter study. *Wien Klin Wochenschr* 1990, **102**(22): 667-73.

- **Breza J, Dzurny O, Borowka A, et al.** Efficacy and acceptability of tadenan (*Pygeum africanum* extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin* 1998, **14**(3): 127-39.
- **Chatelain C, Autet W, Brackman F.** Comparison of once and twice daily dosage forms of *Pygeum africanum* extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long-term open label extension. *Urol* 1999, **54**(3): 473-8.
- **Choo MS, Bellamy F, Constantinou CE.** Functional evaluation of Tadenan on micturition and experimental prostate growth induced with exogenous dihydrotestosterone. *Urology* 2000, **55**(2): 292-8.
- **Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis L.** A critical review of the pharmacology of the plant extract of *Pygeum africanum* in the treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn* 2007, **26**(4): 458-63.
- **Fahim AT, Abd-el Fattah AA, Agha AM, Gad MZ.** Effect of pumpkin-seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-arthritis in rats. *Pharmacol Res* 1995, **31**(1): 73-9.
- **Friederich M, Theurer C, Schiebel-Schlosser G.** Prosta Fink Forte capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Multicentric surveillance study in 2245 patients. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000, **7**(4): 200-4.
- **Gossell-Williams M, Lyttle K, Clarke T, Gardner M, Simon O.** Supplementation with pumpkin seed oil improves plasma lipid profile and cardiovascular outcomes of female non-ovariectomized and ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Phytother Res* 2008, **22**(7): 873-7.
- **Gossell-Williams M, Davis A, O'Connor N.** Inhibition of testosterone-induced hyperplasia of the prostate of sprague-dawley rats by pumpkin seed oil. *J Med Food* 2006, **9**(2): 284-6.
- **Ishani A, MacDonald R, Nelson D, et al.** *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Am J Med* 2000, **109**(8): 654-64.
- **Levin RM, Das AK.** A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000, **28**(3): 201-9.
- **Levin RM, Hass MA, Bellamy F, et al.** Effect of oral Tadenan treatment on rabbit bladder structure and function after partial outlet obstruction. *J Urol* 2002, **167**(5): 2253-9.
- **Melo EA, Bertero EB, Rios LA, Mattos D.** Evaluating the efficiency of a combination of *Pygeum africanum* and stinging nettle (*Urtica dioica*) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Int Braz J Urol* 2002, **28**(5): 418-25.
- **Papaioannou M, Schleich S, Prade I, et al.** The natural compound atraric acid is an antagonist of the human androgen receptor inhibiting cellular invasiveness and prostate cancer cell growth. *J Cell Mol Med* 2008 (en prensa).
- **Ryan E, Galvin K, O'Connor TP, et al.** Phytosterol, squalene, tocopherol content and fatty acid profile of selected seeds, grains, and legumes. *Plant Foods Hum Nutr* 2007, **62**(3): 85-91.
- **Sampson N, Madersbacher S, Berger P.** Pathophysiology and therapy of benign prostatic hyperplasia. *Wien Klin Wochenschr* 2008, **120**(13-14): 390-401.
- **Santa María Margalef A, Paciucci Barzanti R, Reventós Puigjaner J, et al.** Efecto antimitogénico de extractos de *Pygeum africanum* sobre líneas celulares de cáncer de próstata humana y explantes de hiperplasia benigna de próstata. *Arch Esp Urol* 2003, **56**(4): 369-78.
- **Schleich S, Papaioannou M, Baniahmad A, Matusch R.** Extracts from *Pygeum africanum* and other ethnobotanical species with antiandrogenic activity. *Planta Med* 2006, **72**(9): 807-13.
- **Shenouda NS, Sakla MS, Newton LG, et al.** Phytosterol *Pygeum africanum* regulates prostate cancer *in vitro* and *in vivo*. *Endocrine* 2007, **31**(1): 72-81.
- **Stewart KM.** The African cherry (*Prunus Africana*): Can lessons be learned from an over-exploited medicinal tree?. *J Ethnopharmacol* 2003, **89**(1): 3-13.
- **Tsai YS, Tong YC, Cheng JT, et al.** Pumpkin seed oil and phytosterol-F can block testosterone/prazosin-induced prostate growth in rats. *Urol Int* 2006, **77**(3): 269-74.
- **Yoshimura Y, Yamaguchi Q, Bellamy F, Constantinou CE.** Effect of *Pygeum africanum* tadenan on micturition and prostate growth of the rat secondary to coadministered treatment and post-treatment with dihydrotestosterone. *Urology* 2003, **61**(2): 474-8.
- **Younis YM, Ghirmay S, al-Shihry SS.** African *Cucurbita pepo* L.: properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. *Phytochemistry* 2000, **54**(1): 71-5.
- **al-Zuhair HA, Abd El-Fattah AA, El-Sayed MI.** Pumpkin-seed oil modulates the effect of felodipine and captopril in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res* 2000, **41**(5): 555-63.
- **al-Zuhair H, Abd el-Fattah AA, Abd el Latif HA.** Efficacy of simvastatin and pumpkin-seed oil in the management of dietary-induced hypercholesterolemia. *Pharmacol Res* 1997, **35**(5): 403-8.