

Tratamiento farmacológico en la hiperplasia prostática benigna

Pharmacological treatment of the benign prostatic hyperplasia

Yohani Pérez Guerra¹; Vivian Molina Cuevas¹; Ambar Oyarzábal Yera¹; Rosa Mas Ferreiro¹

¹Doctora en Ciencias. Centro de Productos Naturales. Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). La Habana, Cuba.

¹Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Centro de Productos Naturales. CNIC. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La hiperplasia prostática benigna, enfermedad común en hombres a partir de los 50 años de edad, consiste en el crecimiento benigno e incontrolado de la glándula prostática y produce diversos síntomas del tracto bajo urinario. Su agente causal multifactorial involucra fundamentalmente el incremento de la conversión de testosterona en dihidrotestosterona por acción de la 5 α -reductasa prostática, lo cual desencadena eventos que propician el incremento en el tamaño de la próstata (componente estático) y el aumento del tono del músculo liso de vejiga y próstata (componente dinámico) regulado por los adrenoreceptores (ADR)- α_1 . El tratamiento farmacológico de la hiperplasia prostática benigna incluye los inhibidores de la 5 α -reductasa, antagonistas de ADR- α_1 , su terapia combinada y la fitoterapia. El objetivo del presente trabajo fue presentar los aspectos más relevantes de la farmacología de los fármacos utilizados en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y brindar elementos de su eficacia, seguridad y tolerabilidad. Para ello, se realizó una reseña de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de esta afección, los que fueron clasificados de acuerdo con su mecanismo de acción. Se incluyeron productos de origen natural como los extractos lipídicos del *Serenoa repens* y *Pygeum africanum*, así como el D-004, extracto lipídico de los frutos de la *Roystonea regia*, que ejerce efectos beneficiosos sobre los principales factores causales de la hiperplasia prostática benigna, ya que es un inhibidor de la 5 α -reductasa prostática, un antagonista de los ADR- α_1 , un inhibidor

de la 5-lipooxigenasa y tiene acción antioxidante, lo que evidencia un mecanismo multifactorial. Los resultados hasta el presente indican que el D-004 es seguro y bien tolerado.

Palabras clave: Hiperplasia prostáticas benigna, tracto bajo urinario, inhibidores de la 5 α -reductasa, bloqueadores (ADR)- α_1 .

ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia is a common disease in over 50 years-old men consisting in uncontrolled and benign growth of prostatic gland that leads to lower urinary tract symptoms. The etiology of benign prostatic hyperplasia is multifactorial involving the increased conversion of testosterone in dihydrotestosterone by the prostatic 5 α -reductase action, which brought about events that encourage the prostate growth (static component) and the increase of the bladder and prostate smooth muscle tone (dynamic component) regulated by the α_1 -adrenoceptors (ADR). The pharmacological treatment of the benign prostatic hyperplasia includes the prostatic 5 α -reductase inhibitors, the α_1 -adrenoreceptor blockers, their combined therapy and the phytotherapy. This paper was aimed at presenting the most relevant aspects of the pharmacology of drugs used for treating the benign prostatic hyperplasia, and providing elements to analyze their efficacy, safety and tolerability. To this end, a review was made of the different drugs for the treatment of this pathology and they were grouped according to their mechanism of action. Natural products were included as lipid extracts from *Serenoa repens* and *Pygeum africanum* as well as D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, with proved beneficial effects on the main etiological factors of benign prostatic hyperplasia. D-004 is a prostatic 5 α -reductase inhibitor, an α_1 -adrenoceptor antagonist, α 5-lipooxygenase inhibitor and has antioxidant action, all of which reveals a multifactorial mechanism. The results achieved till now indicate that D-004 is a safe and well-tolerated product.

Key words: Benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract, 5 α -reductase inhibitors, α_1 -adrenoceptors blockers.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia prostática benigna (HPB), el cáncer de próstata y la prostatitis constituyen los principales procesos patológicos que afectan la próstata.¹ Por su localización anatómica, el crecimiento incontrolado de la próstata tiende a causar obstrucción urinaria y producir síntomas y signos del tracto bajo urinario (STBU)² que varían en intensidad y que en parte, aunque no exclusivamente, dependen del grado de obstrucción que exista.³

El agente causal de la HPB, multifactorial y no del todo dilucidado, depende de cambios hormonales y no hormonales que ocurren durante el envejecimiento. El cambio hormonal fundamental que propicia el desarrollo de la HPB, y en particular el aumento del tamaño de la próstata (componente mecánico de la enfermedad) es

el aumento de la transformación de testosterona (T) en dihidrotestosterona (DHT), reacción mediada por la enzima 5 α -reductasa prostática, proceso que ocurre durante el envejecimiento.² Este aumento, unido a la reducción del catabolismo de la DHT que ocurre con la edad conlleva al aumento de la concentración prostática de DHT, metabolito activo de la T.² Otro cambio hormonal es el aumento de las concentraciones de estrógenos en el interior de la glándula, ya que por acción de la enzima aromatasa los andrógenos pueden metabolizarse de forma irreversible a estrógenos, aumentar la actividad de sustancias estimuladoras de la proliferación celular,⁴ y así contribuir al incremento del tamaño de la glándula prostática.

Por otra parte, el principal componente no hormonal de la entidad clínica HPB/STBU, el aumento del tono de la musculatura lisa de la vejiga y la próstata regulado por los adrenoreceptores (ADR)- α_1 ⁵ constituyen el componente dinámico de la enfermedad. Ha sido demostrado que en la próstata hipertrofiada existe un aumento de la población de ADR- α_1 y del tono del músculo liso prostático.⁵ Mientras el componente hormonal desempeña una función crucial en el desarrollo de la hiperplasia y en el aumento del tamaño de la próstata, el aumento del tono de la musculatura lisa urogenital dependiente de los ADR- α_1 es fundamental en el desarrollo de los STBU.⁶

El objetivo del presente trabajo fue presentar y discutir los aspectos más relevantes de la farmacología de los fármacos utilizados en el tratamiento de la HPB y aportar además, elementos de su eficacia, seguridad y tolerabilidad.

Se realizó una búsqueda bibliográfica que abarcó los artículos publicados entre el 2000 y 2010 en la base de datos MEDLINE con los siguientes descriptores: HPB, etiología de la HPB, entidad HPB/STBU, tratamiento hormonal de la HPB, tratamiento no hormonal de la HPB, terapias combinadas de la HPB y alternativas fitoterapéuticas de la HPB. Atendiendo a la información recogida se realizó un análisis de esta y se extrajeron los elementos principales que se describen en este trabajo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Inhibidores de la enzima 5 α -reductasa

Los inhibidores de la 5 α -reductasa son efectivos en reducir el tamaño de la próstata y sus complicaciones, si bien su impacto sobre los síntomas es modesto y relativamente lento.

El más estudiado de los agentes de esta clase terapéutica es el finasterida, potente inhibidor de la 5 α -reductasa, competitivo y reversible de la isoforma tipo 2, causa atrofia de las células epiteliales de la glándula prostática y ha mostrado su eficacia en estudios experimentales y clínicos.⁷

El finasterida reduce la concentración de DHT (60-70 %), el volumen prostático (20-30 %) y los síntomas obstructivos (25 %), mientras aumenta el flujo urinario máximo (Qmax) (25 %) en pacientes con HPB.⁸ No obstante, se plantea que el finasterida reduce el volumen prostático solo en hombres con peso prostático mayor de 40 g.⁷

El tratamiento con finasterida ha demostrado reducir la necesidad de someter a los pacientes a la cirugía prostática, ya que reduce la incidencia de retención aguda de orina y sangrado durante el desarrollo natural de la enfermedad.⁹

Sin embargo, ya que el finasterida disminuye los niveles del antígeno específico de próstata (PSA) (40-50 %),¹⁰ se ha suscitado la preocupación de que su uso enmascare la detección temprana del cáncer de próstata, si bien algunos estudios demuestran que no afecta la sensibilidad o especificidad de las pruebas de diagnóstico de cáncer de la próstata.¹¹

Por otra parte, la terapia con finasterida se acompaña de un conjunto de eventos adversos (EA), fundamentalmente relacionados con la función sexual masculina que incluyen reducción de la libido, desórdenes en la eyaculación e impotencia.¹²

El dutasteride es un agente de esta clase terapéutica de incorporación posterior, el cual inhibe ambas isoformas (tipo 1 y tipo 2) de la 5 α -reductasa; lo que conlleva a una reducción muy marcada (> 90 %) de la DHT sérica.¹³ Estudios aleatorizados han demostrado ser eficaz en aliviar los STBU, aumentar el Qmax, reducir el riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de intervención quirúrgica.¹³ Los EA más comunes descritos sobre el dutasteride incluyen dolor de cabeza, vértigo, dolor muscular, disfunción eréctil (DE), disfunción eyaculatoria, disminución de la libido y ginecomastia, pero su uso por largo plazo (más de 4 años) no produce nuevos EA asociados a la función sexual.¹⁴

Inhibidores de la enzima aromatasa

Durante el envejecimiento se aumenta el paso de T a estradiol por acción de la aromatasa, por lo cual los inhibidores de la aromatasa producen una supresión de estrógenos que ha mostrado cierta utilidad en el tratamiento de la HPB.¹⁵

Entre estos agentes se encuentran la testolactona y el atamestane. La testolactona inhibe de modo no competitivo la actividad de la aromatasa *in vivo*, bloqueando la conversión periférica de T a estrógenos, por lo que no afecta sus concentraciones en sangre. Los EA más comunes asociados a su uso son la anorexia, náuseas, vómitos, malestar general del cuerpo, hipersensibilidad en la piel y pérdida del pelo, entre otras.¹⁵

El atamestane, también inhibe *in vivo* la actividad de la aromatasa, pero de modo irreversible y competitivo. El tratamiento con atamestane (400 mg/d) durante 48 semanas redujo las concentraciones séricas de estradiol (aproximadamente en un 40 %) en pacientes con HPB, sin que se reportaran EA asociados al tratamiento.¹⁶

Antagonistas a receptores androgénicos

Los antagonistas a los receptores androgénicos evitan la unión de la DHT al receptor y por tanto evitan o disminuyen la proliferación celular, uno de los principales eventos en la patogénesis de la HPB. Dentro de esta clase se encuentran los medicamentos anti-androgénicos como la flutamina y la nilutamida.¹⁷

La flutamida es un antagonista androgénico no esterooidal desprovisto de acción endocrina, compite por el receptor androgénico *in vitro* e *in vivo*. La 2-hidroxi-flutamida, su metabolito activo, es más potente y presenta un tiempo de vida media más largo. La flutamida carece de efecto agonista sobre el receptor androgénico, no tiene actividad estrogénica, progestativa ni glucocorticoidea. Entre sus EA se encuentra la hepatotoxicidad, lo que hace necesario que se realicen estudios de función hepática previos a la terapia y durante su administración.¹⁸

La nilutamida es un antagonista no esteroide del receptor androgénico que muestra baja afinidad *in vitro* por su receptor, pero *in vivo* produce un bloqueo sostenido. Tras su administración oral se absorbe completamente y permanece en plasma 56 h, lo que garantiza la toma de una dosis diaria.¹⁹ Su EA más común es la fotofobia mantenida tras exposición a luz intensa, lo cual se revierte disminuyendo la dosis o suspendiendo el tratamiento. Durante las primeras semanas de tratamiento también produce sensación de sofoco, aumento de transaminasas, náuseas, vómitos y ginecomastia.¹⁹

Moduladores selectivos de los receptores androgénicos (SARM)

Los SARM actúan selectivamente sobre los receptores androgénicos presentes en la próstata, evitando que la DHT se una a estos receptores y desencadene la proliferación celular. Estudios experimentales han mostrado que los SARM reducen selectivamente el peso de la próstata en ratas con HP con una eficacia similar al finasterida, resultados que sugirieron su posible utilidad clínica para el tratamiento de la HPB.²⁰

El desarrollo de estas moléculas se encamina a evitar los efectos secundarios indeseables que producen los antagonistas androgénicos, pero muchos de estos compuestos están aun bajo investigación preclínica, algunos pocos en estudios clínicos fase I o II, y su uso aún no ha sido aprobado.²⁰

Bloqueadores de los ADR- α_1

Los bloqueadores de los ADR- α_1 antagonizan los ADR- α_1 presentes en el músculo liso del cuello de la vejiga y de la próstata, por lo que reducen el tono del músculo liso y mejoran la hipertonía u obstrucción dinámica de la glándula prostática causante de los STBU.²¹

El doxazosin es un antagonista no-selectivo de los ADR- α_1 , prescrito también como antihipertensivo, cuyo mecanismo de acción se basa en el antagonismo de los ADR α_1 . El tratamiento a corto y largo plazo (1 a 4 años) con doxazosin ha demostrado reducir los STBU, aumentar el Qmax y reducir el volumen residual de orina al compararse con el placebo, lo que mejora la calidad de vida del paciente.²¹

Los EA más comunes asociados al doxazosin son vértigo, mareos, dispepsia, astenia, somnolencia y sequedad de la boca. Su administración a largo plazo aumenta el riesgo de EA, especialmente de hipotensión ortostática.²¹

Además de bloquear los ADR- α_1 , el doxazosin induce apoptosis (muerte celular programada) tanto en las células epiteliales prostáticas como en las células estromales del músculo liso prostático, con lo cual inhiben el crecimiento prostático.²¹

El tamsulosin es un antagonista selectivo de los ADR- α_1 con acción uroselectiva, ya que bloquea solamente los receptores α_1^A , que son los que median la función contráctil del músculo liso prostático (estroma) y del cuello de la vejiga, y a diferencia del resto de los antagonistas ADR- α_1 , no afecta el sistema cardiovascular. El tamsulosin relaja el músculo liso de la próstata y la vejiga, facilita el vaciado vesical, mejora los STBU en no menos de un 25 %, aumenta el Qmax y reduce el volumen residual de orina, efectos que son dependientes de la dosis.²²

Los EA más comunes asociados al tratamiento con tamsulosin son dolor de cabeza, astenia, vértigo y síndrome tipo influenza. La eyaculación retrógrada ocurre entre un 4,5 a 14 % de los pacientes, en quienes se requiere discontinuar el tratamiento.

Debido a su uroselectividad, el tamsulosin no disminuye la presión sanguínea ni aumenta el ritmo cardíaco a la dosis comúnmente utilizada (0,4 mg/kg),²¹ lo cual favorece el hecho de que sea mejor tolerado que el doxazosin.²²

Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (5-PDE)

Los inhibidores de la PDE previenen el catabolismo de los monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y aumentan sus concentraciones intracelulares, lo que favorece la relajación del músculo liso y el alivio de los STBU.²³

El sildenafil es un inhibidor de la 5-PDE comúnmente utilizado en el manejo de la Disfunción Eréctil (DE), ha demostrado mejorar los STBU asociados a la HPB. Recientemente ha sido reportado que una dosis única de sildenafil aumenta el Qmax en pacientes que presentan conjuntamente DE y STBU.²³

Sin embargo, su uso simultáneo con nitratos orgánicos (donantes de óxido nítrico) constituye una contraindicación, ya que ambos medicamentos facilitan la misma vía metabólica a distinto nivel, por lo que sus efectos se potencian y pueden conducir a una hipotensión grave. Los EA más frecuentes asociados con el sildenafil son sofocos, cefalea, dispepsia y alteraciones visuales.²³

Otro agente de esta clase es el tadalafil que su acción sobre la 5-PDE es 10 000 veces más potente que sobre otras PDE, produce una mejoría considerable de los STBU y mejora la DE en pacientes que presentan ambas afecciones o mantiene una adecuada función eréctil en los que esta no ha sido afectada, sin producir EA importantes. Su eficacia clínica fue demostrada en un estudio aleatorizado a doble ciegas realizado en 10 países que incluyó a más de 1 000 hombres, el cual mostró que diferentes dosis de tadalafil (2,5; 5; 10 y 20 mg/día) resultaron efectivas para mejorar los STBU.²⁴ Los EA producidos por el tadalafil son generalmente leves o moderados, y entre los más frecuentes se encuentran dolor de cabeza, mareo, dispepsia, sofocos e hipotensión.²³ Sin embargo, al igual que en el caso del sildenafil, su uso conjunto con nitratos orgánicos provoca hipotensión grave.²⁴

TERAPIAS COMBINADAS

Terapia combinada con los inhibidores de la 5 α -reductasa y los antagonistas α 1-adrenérgicos

Los inhibidores de la 5 α -reductasa reducen el tamaño de la próstata, mejoran modestamente los STBU, aumentan el Qmax, reducen el riesgo de retención urinaria y la necesidad de requerir intervención quirúrgica, especialmente en hombres con próstata grande, pero no mejoran sustancialmente los STBU. Los antagonistas de los ADR- α ₁ relajan el músculo liso del cuello de la vejiga y de la próstata, de modo que disminuyen la resistencia al flujo urinario, aumentan el Qmax, mejoran efectivamente los STBU y reducen la progresión clínica de la enfermedad, pero no disminuyen el riesgo de retención urinaria y la necesidad de intervención quirúrgica a largo plazo. Por ello, la combinación de ambos grupos farmacológicos se emplea como otra opción en el tratamiento de la HPB.²⁵

Recientes estudios han demostrado los beneficios de la combinación de antagonistas de ADR- α ₁ e inhibidores de la 5-reductasa sobre variables clínicas relacionadas con la progresión de la HPB/STBU, particularmente en pacientes con

síntomas severos (puntaje internacional de próstata ≥ 17), grandes volúmenes prostáticos (≥ 32 g), y altas concentraciones plasmáticas de PSA ($> 1,5$ ng/mL).²⁵

Evidencias clínicas sustentan el uso combinado del finasterida con tamsulosin.²⁵ Un estudio a doble ciegas y controlado con placebo realizado durante 4,5 años en 3 047 pacientes con HPB demostró que la administración de finasterida (34 %) y doxazosin (39 %) redujo el riesgo de progresión clínica de la enfermedad en comparación con placebo, pero la reducción lograda con la terapia combinada (67 %) fue mayor que la obtenida con cada monoterapia. Todos los tratamientos mejoraron el puntaje de los síntomas, pero la terapia combinada resultó más efectiva que las monoterapias. El finasterida y la terapia combinada, pero no la monoterapia con doxazosin, redujeron el riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de intervención quirúrgica. El perfil de EA de la terapia combinada fue similar al de cada monoterapia.²⁵

La evaluación de la terapia combinada con dutasteride y tamsulosin en pacientes con HPB y síntomas obstructivos de moderados a graves ha mostrado la eficacia de dicha combinación sobre los síntomas y sobre el tamaño de la próstata y resulta bien tolerada, con menos abandonos por EA que las monoterapias.²⁵

Terapia combinada con antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) e inhibidores de la 5 α -reductasa o antagonistas de los ADR- α_1

Como la inflamación se asocia a la progresión de la HPB, los AINEs podría utilizarse para tratar la enfermedad, pero hasta el presente su uso clínico en este sentido ha sido limitado.

Estudios recientes, sin embargo, documentan la utilidad del uso del ibuprofeno junto al doxazosin para prevenir los cambios histológicos que acompañan a la progresión de la HPB, provocando una disminución de la viabilidad celular en líneas de cultivo y de la expresión de la JM-27, proteína que se expresa particularmente en la próstata y altamente sobre-regulada en la HPB.²⁶ Asimismo, la terapia combinada con rofecoxib (inhibidor de la ciclooxigenasa-2) y finasterida mejora los STBU más rápidamente que el finasterida, observándose mejoría a las 4 semanas de tratamiento.²⁶

Terapia combinada con inhibidores de 5-PDE y antagonistas ADR- α_1

La combinación de inhibidores de 5-PDE y los antagonistas de los ADR- α_1 ha mostrado utilidad en pacientes en que coexisten STBU y DE.²⁷ La terapia con alfuzosin (10 mg/d), sildenafil (25 mg/d) y con ambos durante 12 semanas produjo mejoría de ambas condiciones, pero el efecto de la terapia combinada fue superior.²⁷

Aunque este tipo de terapia combinada es promisoriosa en el tratamiento de los STBU asociados a la HPB, la interacción hemodinámica entre ambas clases puede producir hipotensión postural y en algunos casos hipotensión arterial sistémica, siendo mejor tolerada la terapia combinación con tadalafil y bajas dosis de tamsulosin.²⁷

ALTERNATIVAS FITOTERAPÉUTICAS

Una de las afecciones en que los agentes fitoterapéuticos han sido utilizados ampliamente es en el tratamiento de la HPB, en particular los extractos de *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Curcubita pepo* y *Serenoa repens* (saw palmetto) (ELSP).

Los extractos de la resina de *Pygeum africanum*, utilizados por décadas para tratar la HPB,²⁸ están compuestos por fitosteroles, especialmente beta-sitosteroles, triterpenoides pentacíclicos y ésteres de alcoholes grasos de cadena larga.²⁸

La eficacia del extracto de *Pygeum africanum* para reducir los STBU ha sido atribuida a la reducción de la hiperreactividad de la vejiga y a que protege el crecimiento prostático. Entre los mecanismos que sustentan sus efectos se incluyen la inhibición de factores de crecimiento celular, y sus efectos antiinflamatorios y anti-estrogénicos. Además, actividad antiinflamatoria asociada a la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y 5-lipooxigenasa (5-LOX) y su acción antiproliferativa podrían contribuir a su eficacia en la HPB.²⁸

Los efectos de los extractos de *P. africanum* (100 y 200 mg/d) en pacientes con HPB han sido investigados en estudios abiertos y a doble ciegas, controlados con placebo. En la mayoría de los estudios abiertos, la variable primaria de eficacia fue la frecuencia diurna y nocturna de micciones, y solo algunos estudios evaluaron los efectos sobre el Qmax. El tratamiento es bien tolerado y las EA más reportadas (≥ 2 %) son gastrointestinales (diarrea, constipación, dolor epigástrico, náuseas).²⁹

Aunque menos utilizado el extracto de las raíces de *Urtica dioica*, ha sido empleado en varios países de Europa para tratar la HPB y los STBU. Su composición incluye lignanos, fenoles, esteroides y lectinas, y su eficacia se basa en mecanismos multifactoriales que incluyen efectos antiinflamatorios, modulación de hormonas sexuales unidas a proteína (SHBG) e inhibición de la secreción de factores de crecimiento.²⁹

El tratamiento con *Urtica dioica* ha mostrado aliviar los STBU, aumentar la Qmax, disminuir el volumen de orina residual, la nicturia y el volumen global de la glándula prostática en pacientes con HPB sintomática. El tratamiento es bien tolerado, con escasos EA, fundamentalmente molestias gastrointestinales, alergias y discreta hipertensión arterial.²⁸

La administración conjunta de *Urtica dioica* y *Pygeum africanum* durante 8 semanas mejora notablemente el flujo urinario, el volumen de orina residual y los episodios de nicturia.²⁹ Esta combinación es capaz de inhibir la 5 α -reductasa, así como las aromatasas que convierten la T y la androstenediona a estradiol y estrona. Con el aumento sérico de los estrógenos, la proporción de globulina unida a hormonas sexuales aumenta, y esto provoca una disminución de los niveles de T libre impidiendo el desarrollo de la HPB.²⁹

El aceite de semilla de *Curcubita pepo*, el aceite contiene de 35 a 54 % de ácidos grasos insaturados fundamentalmente (ácidos linoleico, oleico, esteárico y palmítico) así como fitosteroles, tocoferoles, ha sido utilizado en el tratamiento de la HPB por sus propiedades antiandrogénicas, antiinflamatorias y diuréticas reportadas. Trabajos realizados en animales de experimentación con el aceite de semilla de calabaza microencapsulado han demostrado su actividad antiandrogénica y antiinflamatoria.²⁸

Los extractos de semillas de *Curcubita pepo* han sido utilizados en el tratamiento de la HPB sintomática, su efecto se atribuye a la acción inhibitoria de la 5 α -reductasa y acción antagonista α -adrenérgica, esta última acción provoca una relajación de la musculatura lisa al disminuir los estados de hipercontractilidad simpática que ocasionan espasmos de los sistemas de conductos y canales intraglandulares, así como mejorar la micción en los pacientes con HPB.³⁰

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de 1 año de duración, realizado en 476 pacientes con STBU demostró que los pacientes tratados con *Curcubita pepo* mejoraron el puntaje de los síntomas de manera significativa con respecto al placebo. El tratamiento fue bien tolerado.³⁰

El extracto lipídico del fruto de *Serenoa repens* (ELSP), contiene fundamentalmente ácidos grasos libres y esterificados, como el oleico, láurico, mirístico, palmítico, linoleico, cáprico, caprílico, linolénico y ácido esteárico; así como flavonoides y fitosteroles como beta-sitosteroles, campesterol y etimasterol y alcoholes de alto peso molecular.²⁸

El mecanismo que sustenta su acción farmacológica es multifactorial, e involucra como aspectos fundamentales la inhibición de la 5 α -reductasa prostática y el antagonismo de los ADR- α_1 .²⁸ Además, presenta como efectos pleiotrópicos acciones antiinflamatoria y antioxidante, lo cual contribuye a sus efectos beneficiosos sobre la próstata.

La adición del ELSP ha mostrado inhibir la actividad de la 5 α -reductasa en cultivos de fibroblastos, en preparaciones de enzimas semipurificadas de origen prostático y en cultivos de células hiperplásicas de próstata,²⁸ lo que sustenta que su eficacia en el tratamiento de la HPB se relacionara, al menos parcialmente, con la inhibición de la 5 α -reductasa prostática. De modo consistente, otros estudios demostraron que tanto algunos de sus componentes (ácidos oleico, láurico, mirístico y linoleico) como el ELSP inhibieron la actividad de dicha enzima.³¹ La inhibición de la actividad de la 5 α -reductasa causada por el ELSP es específica de próstata, ya que inhibe *in vitro* las 2 isoformas de la enzima (tipo 1 y tipo 2) en la próstata, pero no en otros tejidos (epidídimo, testículos, riñón, piel y mama).³¹

La eficacia del ELSP en el manejo de la HPB, sin embargo, se ha vinculado también al bloqueo de respuestas mediadas por los ADR- α_1 *in vitro*³¹ e *in vivo*.³¹ Recientemente se demostró la capacidad del ELSP y sus ácidos individuales de unirse a los ADR- α_1 , lo que confirma que sus efectos beneficiosos sobre los STBU incluyen un bloqueo a este nivel, si bien el hecho que también se enlace a los receptores muscarínicos y a los receptores 1,4 dihidropiridina acoplados a canales de calcio indica que el efecto no es selectivo.³¹

Por otra parte, el ELSP presenta efectos antiinflamatorios y antiproliferativos que pueden contribuir a su eficacia en el tratamiento de la HPB. Los efectos antiinflamatorios se asocian a la inhibición de las enzimas COX y 5-LOX y los antiproliferativos a la inhibición de la secreción de los factores de crecimiento (β -FCF y FCE) que contribuyen a reducir la proliferación de las células prostáticas.³²

Estudios recientes han referido que el ELSP produce efectos antioxidantes que podrían contribuir a su eficacia en el tratamiento de la HPB, los que han sido atribuidos, al menos en parte, a la capacidad de los ácidos palmítico y linoleico, componentes del ELSP, para secuestrar *in vitro* radicales libres, si bien otros ácidos grasos, saturados e insaturados de cadena mediana entre 8 y 24 átomos de carbono, inhiben la PL, efecto observado paralelamente a la inhibición de la COX.³²

La eficacia clínica del ELSP para inhibir la progresión de la HPB/STBU ha sido demostrada en diferentes estudios.³⁰⁻³²

La eficacia clínica del ELSP también ha sido comparada con la de otros medicamentos usados en el tratamiento de la HPB. Un estudio aleatorizado, a doble ciegas, de 26 semanas de duración, realizado en 1 098 pacientes con HPB demostró que tanto el ELSP como el finasterida mejoraron los síntomas urinarios, la retención

urinaria y el volumen de la próstata, resultando igualmente eficaces en reducir la severidad de los STBU e incrementar el Qmax, si bien el finasterida resultó más efectivo en reducir el volumen de la próstata. Otro estudio aleatorizado y a doble ciegas realizado en 704 hombres con HPB mostró que tanto el ELSP (320 mg/día) como el tamsulosin (0,4 mg/día) administrados durante 12 meses redujeron la severidad de los STBU y aumentaron el Qmax con similar eficacia, y resultaron bien tolerados, mientras otro estudio indicó una eficacia ligeramente superior del ELSP con respecto al tamsulosin.³³

Un estudio clínico aleatorizado y a doble ciegas realizado en 100 hombres con síntomas de HPB, tratados durante 12 semanas con Saw palmetto 320 mg/d o placebo (aceite de parafina) no mostró diferencia significativa vs. placebo en cuanto a mejora del puntaje de los síntomas, el Qmax y el Indexice internacional Rosen de función eréctil.³³

Otro estudio con resultados negativos fue el de *Bent* y otros, el cual fue realizado a doble ciegas controlado con placebo en 225 pacientes con HPB de moderada a severa, tratados durante 1 año con Saw palmetto (160 mg). Este estudio no mostró diferencia significativa vs. placebo en cuanto a mejora del puntaje de los síntomas, cambios en el tamaño de la próstata, volumen residual de orina, calidad de vida y aparición de EA.³³

Varios factores podrían explicar la diferencia entre estos estudios negativos y las evidencias anteriores. Una razón principal podría ser la formulación que se usó; el ELSP que más se ha estudiado consiste en el extracto hexánico del Saw palmetto, mientras aquí el ELSP que usó se obtuvo a través del extracto de CO₂ y esto puede haber provocado que tanto la cantidad total de ingrediente activo como la proporción relativa de sus ácidos individuales no fuera suficiente para alcanzar el efecto.

Los datos de la toxicología preclínica del ELSP son escasos. Sin embargo, el ELSP es bien tolerado, ya que aunque produce trastornos gástricos, estos pueden evitarse si se consume conjuntamente con alimentos. A diferencia del finasterida, el ELSP no afecta la función sexual. La frecuencia de EA con el ELSP oscila entre un 2 y un 4 %, entre de los que sobresalen los síntomas gastrointestinales (náuseas y dolor abdominal), y menos frecuentemente impotencia, reducción de la libido, disuria, hipotensión postural, dolor de cabeza y dolor de espalda. El ELSP no presenta interacción documentada con otros fármacos. El ELSP, aprobado para tratar la HBP en países de Europa, es uno de los productos naturales más vendidos en los últimos años.³³

En Cuba se ha venido desarrollando un nuevo extracto de la planta XXXXX denominado D-004 que cuenta con promisorios resultados experimentales si bien su utilidad en el manejo clínico de la HPB aún queda por demostrar. El D-004 contiene, al igual que el ELSP, una mezcla reproducible de ácidos grasos, fundamentalmente oleico, laúrico, mirístico, palmítico y linoleico como componentes mayoritarios; así como ácido palmitoleico, caprílico, cáprico y esteárico, aunque en menor proporción.³⁴

El estudio farmacocinético mostró que tras la administración por vía oral de dosis únicas de D-004 enriquecido con H³-oleico, la radioactividad total (RT) se distribuyó rápida y ampliamente hacia todos los tejidos, pero la mayor acumulación de RT se localizó en el tejido prostático,³⁵ hecho relevante ya que la próstata constituye el órgano diana de la HPB. Estos resultados concuerdan con los reportados para el ELSP por *Chevalier* y otros en 1997.³⁶

Los estudios de toxicidad general³⁷ y especial³⁸ mostraron que el D-004 no es una sustancia tóxica. Los estudios de farmacodinamia han demostrado que el tratamiento oral con D-004, administrado por 14 días, previno la HP inducida por T, no por DHT, en roedores,³⁹ efecto que se asocia a la inhibición de la 5 α -reductasa prostática⁴⁰ y a la carencia de efecto sobre los receptores andrógenicos.⁴¹ Además redujo las respuestas mediadas por adrenoreceptores $\alpha 1$ *in vitro* e *in vivo*.⁴²

El hecho de que el D-004 haya resultado efectivo en el granuloma por algodón y que inhiba la actividad de la 5-LOX⁴³ indica que produce efectos antiinflamatorios potencialmente beneficiosos en reducir los procesos de inflamación crónica, que son precisamente los vinculados al desarrollo y progresión de la HPB.³ Estos resultados sustentan la eficacia del D-004 en reducir los componentes inflamatorios de los hallazgos histológicos en los modelos de HP inducida por T en ratas.⁴⁴

Además, estudios previos han demostrado que el D-004 inhibe la peroxidación lipídica *in vitro* e *in vivo* en diferentes tejidos, incluido el tejido prostático,⁴⁵⁻⁴⁷ así como que tiene la capacidad de capturar el radical HO•⁴⁶ y estimular la defensa antioxidante endógena en ratas con HP inducida por T.⁴⁷

Un estudio clínico demostró que el tratamiento por vía oral con dosis únicas y repetidas de D-004 (320-960 mg/d) resultó bien tolerado, sin afectar los indicadores de seguridad.⁴⁸ Un segundo estudio mostró que el tratamiento con D-004 durante 6 semanas tiene acción antioxidante sobre los lípidos y las proteínas en hombres sanos. El D-004 fue seguro y bien tolerado.⁴⁹

En el anexo se presentan los tratamientos para la HPB.

CONCLUSIONES

Actualmente en el mercado internacional existen diversos medicamentos utilizados en el tratamiento de la entidad HPB/STBU, los cuales presentan diferencias en cuanto a eficacia, si bien, la mayoría inducen eventos adversos. No obstante, la búsqueda de nuevos agentes cada vez más eficaces y potentes, seguros y bien tolerados se mantiene vigente hasta el presente, de ahí que en los últimos años se observe un auge en el uso de alternativas fitoterapéuticas para tratar la HPB.

En Cuba se ha venido desarrollando un nuevo extracto obtenido del fruto de la palma real cubana (D-004) que cuenta con promisorios resultados experimentales sobre los principales factores causales que contribuyen al desarrollo de la entidad HPB/STBU, lo que evidencia un mecanismo multifactorial, si bien su utilidad en el tratamiento clínico de la HPB aún queda por demostrar, los resultados hasta el presente indican que es seguro y bien tolerado.

Anexo. Tratamientos farmacológicos para la HPB

Tratamientos		
<i>Terapia con acción hormonal</i>	Mecanismos de acción	Eventos adversos
Finasterida	Potente inhibidor competitivo y reversible de la isoforma tipo 2 de la	Reducción de la líbido, desórdenes en la eyaculación e impotencia,

	5 α -reductasa	depresión
Epristerida	Inhibidor incompetitivo de la 5 α -reductasa tipo 2	Náuseas, vómitos, insomnio, disfunción eréctil
Dutasterida	Inhibidor de ambas isoformas (tipo 1 y tipo 2) de la 5 α -reductasa	Dolor de cabeza, vértigo, dolor muscular, disfunción eréctil y eyaculatoria, disminución de la libido y ginecomastia
Testolactona	Inhibidor no competitivo la actividad de la aromatasa	Anorexia, náuseas, vómitos, malestar general del cuerpo, hipersensibilidad en la piel y pérdida del pelo
Atamestane	Inhibidor irreversible y competitivo la actividad de la aromatasa	Náuseas, vómitos, malestar general del cuerpo
Flutamida	Antagonista androgénico no esteroidal desprovisto de acción endocrina	Hepatotoxicidad
Nilutamida	Antagonista no esteroideo del receptor androgénico	Sensación de sofoco, aumento de transaminasas, náuseas, vómitos y ginecomastia
SARMs (moduladores selectivos de los receptores androgénicos)	Actúan selectivamente sobre los receptores androgénicos pero estos compuestos están aún bajo investigación preclínica, algunos pocos en aún no ha sido aprobado	El desarrollo de estas moléculas se encamina a evitar los efectos secundarios indeseables que producen los antagonistas androgénicos
<i>Terapia con acción no hormonal</i>		
Prazosin	Antagonista de los ADR- α_1	Induce una hipotensión notable que ha limitado su uso clínico
Terazosin	Antagonista no-selectivo de los ADR- α_1 de acción prolongada	Fatiga, vértigo, cefaleas, hipotensión (postural y no postural), episodios de disfunción eréctil, disminución de la libido, astenia y cuadro clínico tipo influenza
Doxazosin	Antagonista no-selectivo de los ADR- α_1	Vértigo, mareos, dispepsia, astenia,

		somnolencia y sequedad de la boca, hipotensión ortostática
Tamsulosin	Antagonista selectivo de los ADR- α 1 con acción uroselectiva, ya que bloquea solamente los receptores α 1 _A	Dolor de cabeza, astenia, vértigo y síndrome tipo influenza. Mejor tolerado que el doxazosin y el terazosin
Sildenafil	Inhibidor de la 5-PDE comúnmente utilizado en el manejo de la disfunción eréctil, ha demostrado mejorar los STBU asociados a la HPB	Sofocos, cefalea, dispepsia y alteraciones visuales
Tadalafilo	Su acción inhibitoria sobre la 5-PDE es 10 000 veces más potente que sobre otras PDE, produce una mejoría considerable de los STBU y mejora la DE en pacientes que presentan ambas afecciones	Leves o moderados, y entre los más frecuentes se encuentran dolor de cabeza, mareo, dispepsia, sofocos e hipotensión
<i>Terapia combinada</i>		
Finasteride con doxazosin	Inhibidor de la 5 α -reductasa y antagonista α 1- adrenérgicos	El perfil de EA de la terapia combinada fue similar al de cada monoterapia
Dutasteride con tamsulosin	Inhibidor de la 5 α -reductasa y antagonista α 1-adrenérgicos	Menos abandonos por EA que las monoterapias
Ibuprofeno con doxazosin	AINE y antagonista α 1-adrenérgicos	El perfil de EA de la terapia combinada fue similar al de cada monoterapia
Rofecoxib con finasteride	AINE y Inhibidor de la 5 α -reductasa	El perfil de EA de la terapia combinada fue similar al de cada monoterapia
Tadalafil y bajas dosis de Tamsulosin	Inhibidor de la 5-PDE y antagonista α 1- adrenérgicos	Hipotensión postural y en algunos casos hipotensión arterial sistémica
<i>Alternativas fitoterapéuticas</i>		
Los extractos de <i>Pygeum</i>	Inhibición de factores de	El tratamiento es bien

<p><i>africanum</i> árbol africano de la familia Rosaceae</p>	<p>crecimiento celular, y sus efectos antiinflamatorios y anti-estrogénicos</p>	<p>tolerado y las EA más reportadas ($\geq 2\%$) son gastrointestinales (diarrea, constipación, dolor epigástrico, náuseas)</p>
<p>El extracto de las raíces de <i>Urtica dioica</i> (familia Urticaceae)</p>	<p>Mecanismo multifactorial que incluyen efectos antiinflamatorios, modulación de hormonas sexuales unidas a proteína (SHBG) e inhibición de la secreción de factores de crecimiento</p>	<p>El tratamiento es bien tolerado, con escasos EA, fundamentalmente molestias gastrointestinales, alergias y discreta hipertensión arterial</p>
<p>El extracto de semilla de <i>Curcubita pepo</i></p>	<p>Mecanismo multifactorial que influye inhibición de la 5α-reductasa, antagonista α1-adrenérgicos, antiinflamatorio y diurético.</p>	<p>El tratamiento es bien tolerado, con escasos EA, fundamentalmente molestias gastrointestinales, alergias</p>
<p>El extracto lipídico del fruto del <i>Saw Palmetto</i> (ELSP), palma de la familia Arecaceae</p>	<p>El mecanismo que sustenta su acción farmacológica es multifactorial, e involucra como aspectos fundamentales la inhibición de la 5α-reductasa prostática y el antagonismo de los ADR-α1-, además, presenta como efectos pleiotrópicos acciones anti-inflamatoria y antioxidante</p>	<p>La frecuencia de EA con el ELSP oscila entre un 2 y un 4 %, entre los que sobresalen los síntomas gastrointestinales (náuseas y dolor abdominal), y menos frecuentemente impotencia, reducción de la libido, disuria, hipotensión postural, dolor de cabeza y dolor de espalda. El ELSP no presenta interacción documentada con otras drogas</p>
<p>D-004. El extracto lipídico de los frutos de la palma real (<i>Roystonea regia</i>), palma de la familia Arecaceae</p>	<p>El mecanismo que sustenta su acción farmacológica es multifactorial, e involucra como aspectos fundamentales la inhibición de la 5α-reductasa prostática y el antagonismo de los ADR-α1-, además, presenta</p>	<p>En los estudios de toxicidad realizados no se mostraron evidencias de toxicidad. En los estudios clínicos fase I se demostró que el D-004 fue seguro y bien tolerado</p>

	como efectos pleiotrópicos acciones antiinflamatoria y antioxidante	
--	--	--

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, Schröder FH, Castro R. Is There Evidence of a Relationship between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer? Findings of a Literature Review. *Eur Urol*. 2008;55:4-5.
2. Zhu YS, McGinley JL. 5 α -reductase isozymes and androgen actions in the prostate. *Ann N Y Acad. Sciences* 2009;1155:43-56.
3. Curtis N. Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2008;35:109-115(a).
4. Chéchile GE. Tratamiento con medicamentos. *Farmacología del cáncer prostático. Antiandrógenos y análogos de lh-rh*. *Pros*. 2007;4:125-30.
5. Schwinn DA, Roehrborn CG. α 1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol*. 2008; 15:193-9.
6. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU*. 2008;101:17-21 (a).
7. Tarter TH, Vaughan ED. Inhibitors of 5 α -reductase in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Pharm*. 2006;12:775-83.
8. Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, Albanesi L, Proietti L, Ciccariello M, et al. Combination Therapy with Rofecoxib and Finasteride in the Treatment of Men with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Urol Eur*. 2003;47:72-9.
9. Martin-Morales A, Meyer G, Ramirez E. Prevalencia de disfunción eyaculatoria secundaria al tratamiento con alfa-bloqueantes en pacientes con hiperplasia benigna de próstata. *Actas Urol Esp*. 2008;32:705-12.
10. Marberger M. Drug insight: 5-alpha-reductase inhibitors for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3:495-503.
11. Lam JS, Romas NA, Lowe FC. Long term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. 10 year follow up. *Urol*. 2003;61:354-7.
12. Babak R, Pourandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol*. 2006;6:7-10.
13. Dolder CR. Dutasteride: a dual 5-alpha reductase inhibitor for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Ann Pharmacother*. 2006;40:658-65.

14. Djavan B, Milani S, Fong YK. Dutasteride novel dual inhibitor of 5 α -reductase for benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6: 311-7.
15. Benjamin ZL, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003;80:1002-7.
16. Benjamin Z, Rohrer L, Stephen D, Gallo J, Longcope Ch. Effects of Aromatase Inhibition in Elderly Men with Low or Borderline-Low Serum Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004;89:1174-80.
17. Marks LS, Mostaghel EA, Nelson PS. Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. *Urol*. 2008;72:247-54.
18. Ohbuchi M, Miyata M, Nagai D, Shimada M, Yoshinari K, Yamazoe Y. Role of Enzymatic N-Hydroxylation and Reduction in Flutamide Metabolite-Induced Liver Toxicity. *Drug Metab Dispos*. 2009;37:97-105.
19. Wong P, Lawrentschuk N, Bolton DM. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the management of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: the best of both worlds. *Curr Opin Urol*. 2009;19: 7-12.
20. Gao W, James T. Expanding the therapeutic use of androgens via selective androgen receptor modulators (SARMs). *Endocrinol*. 2007;12:241-8.
21. Prata TS, Palmiero P, M. Angelillo A, Sbeity Z, De Moraes CG, Liebmann JM, et al. Iris morphologic changes related to $\alpha(1)$ -adrenergic receptor antagonists implications for intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalm*. 2009;166:877-81.
22. Bar-Yosef Y, Mabjeesh NJ, Laufer M, Neulander EZ, Kaver I, Matzkin H. Alpha blockers in use for symptomatic benign prostatic hyperplasia-are all drugs born equal? *Harefuah*. 2008;147:514-74.
23. Mas M, Gutiérrez PM. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y tracto urogenital. *Rev Int Androl*. 2007;1: 73-81.
24. Roehrborn CG. Tadalafil administrado una vez al día para síntomas del tracto urinario inferior secundario a hiperplasia benigna de próstata: un estudio de determinación de dosis. *J Urol*. 2008;180:12-5 (b).
25. Kevin T, Mc Vary. Review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Therapeutics*. 2007;29: 387-98.
26. Minnery CH, Getzenberg RH. Benign prostatic hyperplasia cell line viability and modulation of JM-27 by doxazosin and ibuprofen. *J Urol*. 2005;174: 375-9.
27. Kaplan SA, González RR, Ogiste J, Te AE. Combination of adrenergic alpha blocker, alfuzosin and 5-PDE inhibitor, sildenafil citrate is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunction. *Urol*. 2006;175:528-32.
28. WHO. Monographs on Selected. *Med Plants*. 2007;3(11).

29. Koch E. Extracts from fruits of Saw palmetto (*Sabal serrulata*) and roots of stinging nettle (*Urtica dioica*): viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms. *Plant Med.* 2001;67:489-500.
30. Odenthal KP. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH) with *Cucurbita*, *Hypoxis*, *Pygeum*, *Urtica* and *Sabal serrulata* (*Serenoa repens*). *Phytother Res.* 1996;10(Suppl.1):S141-S143.
31. Rhodes CW, Priomka RL, Berman C, Vergult G, Gabriel M, Pierre-Malice M, et al. Comparison of finasteride (Proscar), a 5 alpha reductase inhibitor, and various commercial plant extracts *in vitro* and *in vivo* 5 alpha reductase inhibition. *Prost.* 1993;20:43-51.
32. Chapkin RS, Davidson LA, Weeks BR, Lupton JR, McMurray DN. Immunomodulatory Effects of (n-3) Fatty Acids: Putative Link to Inflammation and Colon Cancer. *J Nutr.* 2007;137:200S-204S.
33. Bent S, Kane C, Shinohara K. Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia. *NEJM.* 2006;354: 557-66.
34. Arruzazabala ML, Molina V, Más R, Carbajal D. Effects of D-004, tamsulosin and the combined therapy D004 plus tamsulosin on urodynamic changes induced with phenylephrine in rats. *Arznettel-Forsch. Drug Res.* 2008;58:81-5.
35. Pérez Y, Menéndez R, Más R, Gonzáles RM. Plasma levels, tissue distribution, and excretion of radioactivity after single dose administration of (3H)-oleic acid added to D-004, a lipid extract of the fruit of *Roystonea regia*, in rats. *Curr Ther Res.* 2006;67:406-19 (a).
36. Chevalier G, Benard P, Cousse H, Bengone T. Distribution study of radioactivity in rats after oral administration of the lipido/sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) supplemented with (1-14C)-lauric acid, (1-14C)-oleic acid or (1-14C)-beta-sitosterol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1997;22:73-83.
37. Gámez R, Mas R, Noa M, Menéndez R, García H, Rodríguez Y, et al. Oral acute and subchronic toxicity of D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, in rats. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31:101-8.
38. Gutiérrez A, Gámez R, Noa M, Mas R, Pardo B, Valle M, et al. Mendoza N. and García H. Evaluation of D-004 effects in the uterotrophic assay in mature ovariectomized rats. *Lat Am J Pharm.* 2008;27:710-5.
39. Carbajal D, Arruzazabala ML, Mas R, Molina V, Rodriguez E, Gonzalez V. Effect of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm fruit, on inhibiting prostate hyperplasia induced with testosterone and dihydrotestosterone in rats. *Curr Ther Res Clin Exptl.* 2004;65:505-14.
40. Pérez Y, Menéndez R, Mas R, González RM. *In vitro* effect of D-004, a lipid extract from the Cuban Royal palm (*Roystonea regia*), on of prostate steroid 5- α reductase activity. *Curr Ther Res Clin Exptl.* 2006;67:396-405 (b).
41. Pérez Y, Menéndez R, Mas R, González RM. Efecto *in vitro* del D-004, extracto lipídico de los frutos de la palma real, sobre receptores androgénicos de tejido prostático. *Rev CNIC Cien Biol.* 2007;38:177-99.

42. Arruzazabala ML, Mas R, Molina V, Noa M, Carbajal D. Effect of D-004, a lipid extract from the fruits of Cuban royal palm, on the atypical prostate hyperplasia induced with phenylephrine in rats. *Drug R & D*. 2006; 7:233-24.
43. Menéndez R, Carbajal D, Mas, Pérez Y, Molina V, Arruzazabala ML, et al. Efecto del D-004, extracto lipídico de los frutos de la palma real (*Roystonea regia*) sobre el granuloma inducido por algodón en ratas y sobre la lipooxigenasa presente en leucocitos polimorfonucleares. *Lat J Pharm*. 2006;25:213-8.
44. Noa M, Arruzazabala ML, Carbajal D, Más R, Molina V. Effect of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm fruit, on histological changes of prostate hyperplasia induced with testosterone in rats. *Int J Tiss React*. 2005;27:193-8.
45. Menéndez R, Más R, Pérez Y, González RM. *In vitro* effect of D-004, a lipid extract of the ground fruits of the Cuban royal palm (*Roystonea regia*), on rat microsomal lipid peroxidation. *Phytother Res*. 2007;21:89-95.
46. Pérez Y, Molina V, Mas R, Menéndez R, González RM, Oyarzábal A, et al. Ex vivo antioxidant effects of D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, on rat prostate tissue. *Asian J Androl*. 2008;10:659-66.
47. Pérez Y, Oyarzábal A, Molina V, Jiménez S, Cuverco D, Mas R. Estudio del D-004 sobre la defensa antioxidante endógena en ratas con hiperplasia inducida por inyección de testosterona. *Rev Cubana Farm* 2010; 66 (2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol_44_2_10/far11210.htm
48. Lopez E, Molina V, Illnait J, Oyarzábal A, Fernández L, Más R, et al. Antioxidant effects of D-004, a lipid extract from the *Roystonea regia* fruits, on the plasma of healthy men. *Asian J Androl*. 2007;11:385-92.
49. López E, Illnait J, Ramírez Y, Fernández L, Más R, Gámez R, et al. Estudio fase I de la tolerabilidad del D-004, un extracto lipídico del fruto de la palma real (320-960 mg/d) en voluntarios sanos. *Rev CNIC Cienc Biol*. 2008;7:33-43.

Recibido: 5 de octubre de 2010.

Aprobado: 13 de noviembre de 2010.

Dra. *Yohani Pérez Guerra*. Centro de Productos Naturales. Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). Calle 198 entre 19 y 21, Atabey, municipio Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba. Correo electrónico: yohani.perez@cnic.edu.cu