

EL TRATAMIENTO DEL ADENOMA DE PROSTATA Y LOS EXTRACTOS DE PLANTAS

Dr. Rizo, M. A.

INTRODUCCION

La hiperplasia benigna de próstata (HPB) es una enfermedad frecuente y su incidencia aumenta con la edad de la población.

Actualmente la cirugía representa el tratamiento corriente de pacientes con HPB. Sólo en los EE.UU., 350.000 procedimientos quirúrgicos son realizados anualmente. Esto hace HPB la segunda causa de cirugía en hombres y produce un costo total que excede 1 billón de dólares al año.

También en nuestro país la cirugía es reconocida como la terapia más corriente, pero se puede estimar que más del 80 % de pacientes con problemas de micción, prefieren el tratamiento alternativo antes de la cirugía.

Desgraciadamente no podemos saber el número de pacientes diagnosticados con HPB, pues no disponemos, como en otros países, de una estadística nacional, ni siquiera provincial.

Los especialistas tratan los pacientes con HPB con drogas por un lapso importante de tiempo antes de la cirugía. La prescripción de drogas es más frecuente en Argentina, comparada a la de EE.UU. y una de las razones podría ser que en nuestro país, la medicación más recetada para la HPB son los extractos de plantas y estos compuestos no están registrados en EE.UU.

Origen de los extractos de plantas usados en el tratamiento del adenoma de próstata

<i>Pygeum Africanum</i>	Ciruelo Africano
<i>Hypoxis rooperi</i>	Pasto estrella Sud-Africano
<i>Echinacea Purpura</i>	Conífera de flor púrpura
<i>Populus Tremula</i>	Alamo Temblon
<i>Secale Cereale</i>	Centeno
<i>Curbita pepo</i>	Semillas de Calabaza
<i>Serenoa repens</i>	Palma Enana
<i>Herba y Radix</i>	Hojas de Ortiga

En Italia, en 1991-1992 los extractos de plantas representaron 48,6 % de todas las prescripciones farmacológicas para la HPB, cuando los alfa bloqueantes y la terapia hormonal (antiandrógenos, antiestrógenos y análogos LH.RH.) fueron utilizados en 5,1 % y 4,8 % de los casos respectivamente.

Sin embargo, en ese período, el Finasteride, un inhibidor de la 5 alfa-reductasa no estaba disponible aún en el mercado; ahora este medicamento podría cambiar estos porcentajes.

Puede ser útil comparar los costos entre tratamientos diferentes; médicos y quirúrgicos para la HPB, en la evaluación de la relación de eficacia y costo.

Considerando el costo directo (diagnóstico y tratamiento) ha sido estipulado que el costo del tratamiento de un año con el extracto de planta (*Serenoa repens*) es de 1.151 dólares, cuando un año con Finasteride es de 1.833 dólares. El costo mínimo aproximado para una TURP (resección transuretral de próstata) en el país es de 2.500 dólares, pero dependiendo del lugar y de los casos puede exceder los 5.000 dólares.



Calabaza medicinal

Mecanismo de acción de los extractos de plantas

Excepto donde la cirugía es el tratamiento recomendado, la elección de la terapia debería ser una decisión hecha por el médico junto con el paciente, sobre la base de una revisión de los beneficios y daños de cada tratamiento y preferencia del paciente. En estos casos una amplia variedad de opciones está disponible.

El tratamiento de estos grupos de pacientes puede estar en el uso de un medicamento oral. Aunque es claro que el agente ideal no está aún disponible.

El tratamiento médico del HPB que usa compuestos, a excepción de hormonas o alfa bloqueantes, ha sido dividido en cuatro grupos:

Agentes fitoterápicos

Agentes reductores de colesterol

Aminoácidos complejos

Extractos de órganos

Desde la antigüedad, los extractos de plantas han sido usados en el tratamiento de pacientes con síntomas de obstrucción intravesical.

Papiros egipcios del 15vo Siglo A.C. nos informan sobre extractos de plantas y muestran las fuentes más comunes de estos extractos.

Se ha sugerido que los constituyentes más activos de los extractos de plantas son los compuestos relacionados con los esteroides, como los fitoesteroles, de los que los sitosteroles son posiblemente los más importantes. Estos están relacionados químicamente al colesterol, pero su mecanismo completo de acción aún es desconocido. Varios posibles efectos han sido sugeridos, incluidos:

- 1) la reducción del colesterol en el plasma;
 - 2) efecto antiinflamatorio;
 - 3) efecto citotóxico directo;
 - 4) actividad hormonal (antiandrógeno y antiestrógeno);
 - 5) efecto placebo.
-

En la mayoría de los casos estas actividades pueden ser demostradas *in vitro*, pero hay poca evidencia que ellos resulten eficaces *in vivo*.

En virtud de su pobre absorción los fitoesteroles podrían tener una acción reductora del colesterol, reteniendo el colesterol en el tracto gastrointestinal y entonces disminuyendo su nivel sistémico. Pero esto es improbable por la gran cantidad de sitoesterol requerido para disminuir los niveles de colesterol en plasma.



Centeno

Los estudios previos han destacado un posible rol de las prostaglandinas en la evolución de los síntomas clínicos relacionados con la HPB.

Debido al origen metabólico de las prostaglandinas (conversión enzimática del ácido araquidónico liberado desde la membrana de los fosfolípidos por la fosfolipasa A2), se ha sugerido que la inhibición de esta enzima por agentes farmacológicos puede permitir la mejora de las perturbaciones funcionales de HPB. En este aspecto, se encontró que el sitoesterol extraído de la *Hypoxis rooperi*, reduce las prostaglandinas contenidas en glándulas patológicas, después de su administración *in vivo*.

Loschen y col. demostraron que un extracto de polen, predominantemente el polen de centeno (*Secale cereale L.*), es capaz de inhibir la cascada del ácido araquidónico por la inhibición de la prostaglandina y la biosíntesis

de leukotrien, obteniendo un beneficio claro de los síntomas de la HPB.



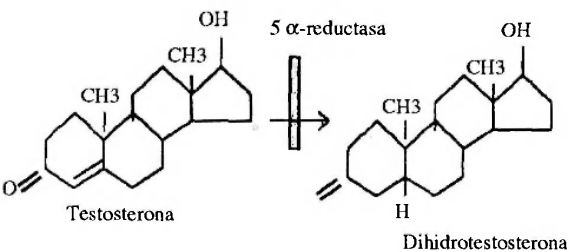
Ortiga

La prostaglandina regula la contracción de las células del músculo liso, resultando en una coordinada anulación de la fuerza de los músculos lisos de la vejiga y uretra; también podría ser influido por una inhibición de la ciclooxigenasa.

Por lo tanto, una relajación de la uretra prostática podría explicar también las mejoras urodinámicas después de un tratamiento que actúe sobre la síntesis de prostaglandinas.

Sin embargo, la posibilidad de obtener efectos sobre los agentes hormonales involucrados en el desarrollo de la HPB, al utilizar los extractos de plantas ha despertado más interés.

Tunn y Krieg informaron un efecto inhibitorio de los extractos de polen sobre la actividad de la 5 α -reductasa, 3 α y 3 β -hidroxiesteroides oxidoreductasa en el epitelio prostático y estroma.



Por lo tanto, la formación de DHT desde la testosterona y el metabolismo de la DHT a 5 α -androstenediol está disminuido. Probablemente el extracto de polen actúa como un no-competitivo inhibidor de esas enzimas, o en otros términos, no compitiendo en el centro activo para la testosterona o la DHT, pero sí en otra ubicación, en consecuencia alterando la producción en número. La 3 α -hidroxiesteroides oxidoreductasa, sin embargo, es más inhibida que la 5 α -reductasa de hecho, *in vitro* los estudios muestran una inhibición más fuerte del catabolismo del DHT comparado con la formación de DHT, por este extracto.

Habib también midió las concentraciones del factor epidérmico de crecimiento (EGF) en el tejido de la HPB obtenido de 15 pacientes tratados y no tratados con este extracto de polen. No encontrando diferencias estadísticas importantes entre los dos grupos debe considerarse que la población tratada fue pequeña.

La *Serenoa repens* es un lipoesterólico extraído del árbol de palma pigmeo actualmente en uso en el tratamiento médico de HPB. Se ha considerado también que este extracto de planta tiene una actividad inhibitoria sobre la síntesis de prostaglandina.

Además, otros estudios han mostrado que la *Serenoa repens* es un inhibidor multicéntrico de la acción de los andrógenos y compite con la DHT a nivel del receptor androgénico (AR), afectando el metabolismo de la testosterona.

Experimentos *in vitro*, sobre la próstata de rata, demostraron que el extracto de *Serenoa repens* inhibe la unión del 3H-metiltrienolone y el mibolerone, altamente específico para el AR en bajas concentraciones; otros extractos de plantas probados fueron inactivos.

Resultados similares fueron obtenidos en cultivos de fibroblastos en piel genital, donde la *Serenoa repens* muestra inhibición sobre el 70 % de la unión de 3H-DHT a nivel de receptores nucleares y el 90 % de inhibición en el nivel del receptor citosólico. Este extracto también tiene un efecto de inhibición sobre la 5 α -reductasa en la próstata de la rata con un 50 % de reducción de la conversión de la testosterona en DHT en una concentración de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y en los fibroblastos del prepucio donde la formación de DHT está disminuida en un 90 % en una concentración de 5,7 U/ml.

Recientemente se ha demostrado la posibilidad de que la *Serenoa repens* actúe en otro nivel de los receptores esteroideos.

Evidencia de que la *Serenoa repens* muestra una actividad antiestrogénica en el tejido prostático de pacientes con HPB

F. di Silveiro y col. realizaron un estudio controlado doble-ciego con placebo en 35 pacientes con HPB nunca tratados anteriormente. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: los primeros (18 casos) recibieron *Serenoa repens* (160 mg t.d.) durante tres meses, hasta el

día antes de la cirugía; y los segundos (17 casos) recibieron un placebo. A todos los pacientes tratados y no tratados (grupo placebo), se les realizó adenomectomía transvesical usando una cuchilla fría.

El tejido prostático quitado por cirugía era almacenado en -70°C o inmediatamente procesado.

Los receptores esteroides fueron evaluados en las fracciones nucleares (n) y citosólicas (c) usando el análisis de saturación (técnica de Scatchard o ensayo de dosificación a simple saturación) y el inmunoensayo enzimático (EIA) para receptores de andrógeno (AR), estrógeno (ER), y progesterona (PgR).

En el grupo no-tratado, las concentraciones de ER eran más altas en la fracción nuclear que en la citosólica; ERn eran positivos en 14 sobre 17 casos.

Por lo contrario, en el grupo tratado con *Serenoa repens* ERn eran negativos en 17 sobre 18 casos; el único caso positivo presentó receptores con muy bajos niveles para ambas uniones examinadas.

Las diferencias de concentraciones de ERc entre pacientes tratados y no tratados no eran importantes.

Además, la determinación de AR mostró que el ARn era positivo en 6 de los casos no tratados examinados y en sólo 1 de los casos tratados, mientras que en el ARc era semejante en todos los grupos.

Esto representa la primera evidencia de un efecto inhibitorio de *Serenoa repens* sobre los receptores estrogénicos.

Una explicación posible de este hallazgo es que la *Serenoa repens* es capaz de bloquear por competición la traslocación de ER citosólicos a los núcleos, un mecanismo similar podría ser propuesto para los receptores androgénicos.

Otros datos a favor del efecto inhibitorio del medicamento sobre los receptores estrogénicos pueden ser obtenidos por estimación del PgR que estaba presente en todos los muestreos de HPB examinados. Se ha demostrado que la síntesis de PgR es una función de los receptores estrogénicos. La medición de ese PgR puede ser usada como marcador de la actividad estrogénica. El importante descenso de las concentraciones de PgR del grupo tratado pueden ser el resultado de la inhibición de ER por *Serenoa repens*.

Este medicamento, por lo tanto, parece mostrar un efecto inhibitorio sobre los receptores androgénicos y estrogénicos, probablemente porque es un compuesto de varias fracciones, uno con acción antiandrogénica y otro de actividad antiestrogénica; no puede ser excluido, sin embargo, que el efecto primario es antiestrogénico y que la inactivación de los receptores androgénicos y de la actividad de la 5 alfa-reductasa es secundaria al bloqueo de ER.

Cualquiera pueda ser el mecanismo de acción de la *Serenoa repens*, su efecto antiestrogénico está bien documentado, de modo que podemos presumir que este

medicamento interfiere en dosis no citotóxicas con los mecanismos moleculares involucrados en el crecimiento celular. Si esta acción es mediada solamente por la inhibición de la interacción de la hormona sobre el receptor específico de la proteína, tiene que ser demostrado.

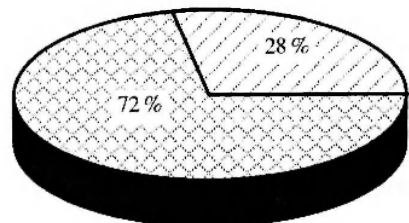
Extractos de plantas: datos clínicos

Los ensayos clínicos con los extractos de plantas han rendido resultados conflictivos; nosotros efectuamos dos estudios con diferentes extractos de plantas que se consiguen en el país. El primero es un estudio a doble ciego no cruzado que evalúa la eficacia de un extracto de ciruelos africanos (*Pygeum africanum*) en 23 hombres con síntomas de HPB.

La opinión de los pacientes y nuestra indicaron la ausencia de efecto del medicamento.

Una evaluación cuantitativa de los síntomas obstructivos e irritativos indicaron no encontrar importantes diferencias estadísticas entre los 2 grupos, el primero tratado con *Pygeum* y el segundo con un placebo.

53 Pacientes



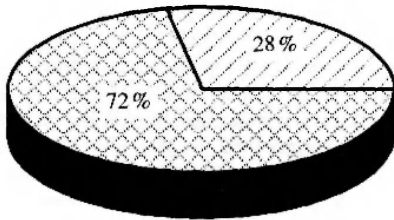
Extracto de polen



Placebo

Aunque un análisis de los datos urodinámicos mostró que el valor flujométrico en pacientes tratados, menos el valor del flujo en aquellos tratados con placebo era positivo, estas diferencias no eran grandes, pero suficientes para dar una incidencia positiva del efecto del medicamento.

El segundo estudio fue un ensayo controlado a doble ciego, placebo, sobre 53 pacientes con HPB para evaluar la eficacia de un extracto de polen, sobre un período de 6 meses. Se registró una mejora total estadística importante en síntomas subjetivos en el grupo tratado (72% de los pacientes) comparado con el grupo placebo (28%).

53 Pacientes



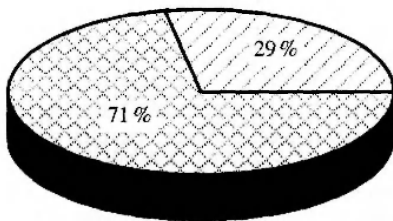
-  Extracto de polen
-  Placebo



Pero no había cambio importante en el valor del flujo de la orina de máxima o en el volumen de vaciado antes y después del tratamiento en los dos grupos. Siempre el volumen residual disminuye significativamente en los pacientes que recibieron extracto de polen.

Los resultados del ultrasonido para medir el volumen prostático, mostraron que sólo el diámetro anteroposterior era significativamente inferior después del tratamiento.

Entre 1990 a 1993 evaluamos la eficacia y la tolerancia de la *Serenoa repens* en 65 pacientes de HPB en un estudio controlado a doble ciego con 25 pacientes con placebo.

92 Pacientes



-  Serenoa repens
-  Placebo

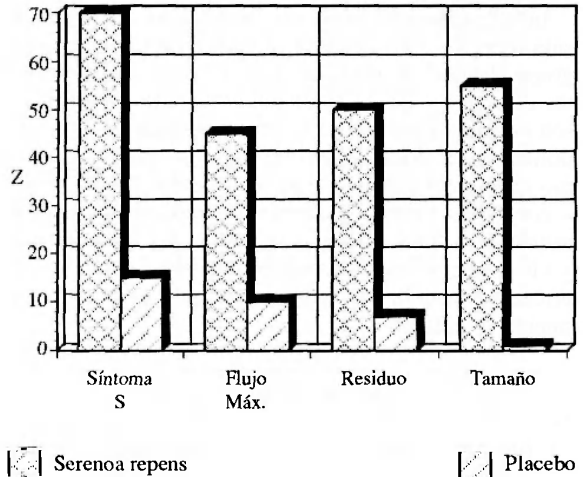
Los resultados de estos estudios mostraron una mejora variable en síntomas subjetivos en el 70% de pacientes tratados, un valor de flujo máximo mejorado en un 45%, una reducción del volumen residual de orina en un 50%. Se encontró una pequeña modificación del volumen prostático en el 53% de los pacientes.

No se registraron mejorías estadísticas en el grupo testigo.

No fueron encontrados efectos indeseables en el ensayo.

CONCLUSIONES

Muchos autores presumen que los conocidos medicamentos fitoterapéuticos tienen farmacodinámica y clínicamente un mecanismo común de acción. Este supuesto depende de las conclusiones más o menos hipotéticas basadas en datos *in vitro* y de ensayos clínicos ocasionalmente contradictorios o sólo rudimentarios.



Sin embargo, pese a las diferencias existentes entre los agentes fitoterapéuticos, su mecanismo de acción no puede ser negado.

En una revisión extensiva reciente por *Dreikorn y Richter*, sólo cinco estudios controlados de placebo sobre la fitoterapia en HPB fueron encontrados en la literatura y uno de los resultados más importantes demostrados por estos estudios fue una mejora de 40 a 60% que se produjo en los grupos placebo, demostrando de este modo los fuertes efectos obtenidos por los placebos en esta población.

Básicamente, la investigación clínica que usa medicamentos fitoterapéuticos tiene que cumplir los mismos criterios que son recomendados para otros tratamientos médicos en el HPB.

A diferencia de los medicamentos químicamente definidos, en estos extractos los ingredientes activos no son conocidos. Por consiguiente, frecuentemente los datos farmacodinámicos y farmacocinéticos no se encuentran.

La eficacia del tratamiento con estos medicamentos debe ser probada con estudios controlados y randomizados a doble ciego con placebo, tal como lo realizamos nosotros.

El efecto terapéutico sobre los síntomas debe ser controlado en un espacio limitado de tiempo, pero la documentación de un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de la próstata demanda de un estudio a largo plazo sobre varios años.

La Reunión Internacional sobre la Hiperplasia Benigna Próstática (París, Junio de 1991) concluyó que, excepto donde la cirugía es el tratamiento recomendado, la elección de la terapia debería ser una decisión del médico y el paciente juntos.

Los medicamentos fitoterapéuticos han sido todos extensivamente usados en el tratamiento de pacientes con HPB sin ningún efecto relevante. A excepción del encontrado por nosotros en la *Serenoa repens*.

Infortunadamente muchos de los estudios que han sido usados para evaluarlos eran incontrolados o sin un grupo placebo; el modo de acción de estos medicamentos es incierto; actualmente los agentes fitoterapéuticos son considerados un tratamiento sintomático y no son utilizados como una alternativa de la cirugía. En un estudio controlado a doble ciego con placebo, *F. di Silveiro* y *col.* describieron el mecanismo antiestrogénico de acción de la *Serenoa repens*, estudios clínicos estadística y clínicamente más adecuados deberían determinar la eficacia exacta de los extractos de plantas en el tratamiento de la HPB.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards, L.: History of nonsurgical treatment. En: Benign Prostatic Hypertrophy (Himman, F. Jr. ed.). Springer-Verlag. New York, pp. 30-34.
2. Schmidt: Die Wirkung eines radix urticae-extraks und einzelner nebenex trakte aus das SHBG des blutplasmas bei der benignen prostatahyperplasia. *Fortschr Med.* 101: 713-716, 1983.
3. Ziegler, H.: Zytomorphologische untersuchung der benignen prostatahyper mit extract Radicis 1 Urica (ERU). *Fortschr Med.* 39:1832-1834, 1982.
4. Carbin, B. E.; Larsson, B.; Lindahl, O.: Treatment of benign prostatic hyperplasia phitosterols. *Br. J. Urol.* 66:639-641, 1987.
5. Gupta, M. B.: Anti-inflammatory and antipyretic activities of stostesterol. *Planta Med.* 39:157-163, 1980.
6. Rolland, P. H.; Martin, P. R.; Serment, G.; Poulhier, R.; Rolland, A. M.: Human benign prostatic hypertrophy: role of prostaglandin E2 and its relationship to bromocriptine therapy. *Eur. Urol.* 7:41-45, 1981.
7. Bach, D.; Walker, H.: How important are prostaglandins in the urology in man? *Urol. Int.* 37:160-71, 1982
8. Klein, L. A.; Stoff, J. S.: Prostaglandins and the prostate: an hypothesis on the etiology of benign prostate hyperplasia. *The Prostate* 4:247-51, 1983.
9. Zahradnik, H. P.; Schillfahrt, R.; Schoening, R.; Ebbinghaus, K. D.; Dunzendorfer, U.: Prostaglandin Gehalt in prostata adenomen nachbehandlung mit einer sterol. *Fortschr Med.* 98:69-70, 1980.
10. Loschen, A.; Ebeling, L.: Inhibition of the arachidonic acid metabolism by an extract from. Rya Pollen. En: Benign prostate diseases Vahlensieck, W. and Rutishauer, G. eds. New York, 158-165, 1992
11. Tunn, S.; Krieg, M.: Alterations in the intraprostatic hormonal metabolism by the Pollen extract Cernilton, N.: En: Benign prostate diseases. Vahlensieck, W. and Rutishauser, G. eds. New York, 158-165, 1992.
12. Habib, F. K.: Regulation of prostate growth in culture with the pollen extract Cermitin T-60 and the impact of the drug on the EGF tissue profiles. En: Benign prostate diseases. Vahlensieck, W. and Rutishauser, G. eds. New York, 158-165, 1992.
13. Ragab, A.; Ragab Thomas, J. M. F.; Delhon, A.; Tisne Versailles, J.; Gassama Diagne, A.; Fauvel, J.; Cosinier, J. P.; Chap, H.; Douste-Balzy, L.: Effects of permixon on phospholipase A2 activity and on arachidonoc acid metabolism in cultured prostatic cells. En: International Workshop in Urology, Cannes 22-25 Oct. (F. Di Silverio and A. Steg Edts.) 293-296, 1987.
14. Stenger, A.; Tarayre, J. P.; Carilla, E.: Etude pharmacologique et biochiomique de l'extrait hexanique de *Serenoa repens*. *B. Gaz. Med. Fr.* 89:2041-2043, 1982.
15. Briley, M.; Carilla, E.; Fauran, F.: Permixon: a new treatment for benign prostatic hyperplasia, acts directly at the cytosolic androgen receptor in the rat prostate. *Br. J. Pharmacol.* 79:327-336, 1993.
16. Briley, M.; Carilla, E.; Roger, A.: Inhibitory effect of Permixon on testosterone 5 reductase activity of the rat prostate. *Br. J. Pharmacol.* 83:401-410, 1984.
17. Sultan, C.; Terraza, A.; Diviller, C.: Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic metabolism and binding by liposterolic extract of *Serenoa repens* B in human foreskin fibroblasts. *J. Steroid. Biochem.* 20:515-521, 1984.
18. Sultan, C.; Terraza, A.; Carilla, E.; Britley, M.; Descomps, B.: Anti-androgenic effects of Permixon: in vitro studies in Di Silveiro, F.; Steg, A. (eds.). *New trends in BPH etiopathogenesis*, Roma, *Acta Medica*, 297-313, 1988.
19. Di Silveiro, F.; D'Eramo, G.; Lubrano, C.; Flammia, G. P.; Sciarra, A.; Palma, E.; Capomera, M.; Sciarra, F.: Evidence that *Serenoa repens* extract displais an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients. *Eur. Urol.* 21:309-314; 1992
20. Di Silveiro, F.; D'Eramo, G.; Flammia, G. P.; Sciarra, A.; Buscarini, M.: Pharmacological treatment of benign prostatic hypertrophy: plant extract. En: *Contemporary BPH management* Paolo Puppo eds., 1993.
21. Cirillo-Marucco, E.; Pagliarulo, A.; Tritto, G.: L'estratto di *Serenoa repens* nel trattamento precoce dell'ipertrofia prostatica. *Urologia* 50:1269, 1983.
22. Mandressi, A.; Tarallo, U.; Maggioni, A.: Terapia medica dell'adenoma prostatico. Confronto dell'efficacia dell'es-

- trado di *Serenoa repens* di *Pygeum Africanum*. Valutazione in doppio cieco. *Urologia* 50:752, 1983.
23. Tosto, A.; Rovereto, B.; Paoletti, M. C.: L'estratto di *Serenoa repens* nel trattamento dei disturbi funzionali secondari ad adenoma della prostata: Considerazioni su 20 casi. *Urologia* 52:536, 1985.
24. Paoletti, P. P.; Francalanci, R.; Tentis, S.; Paoletti, G.; Pedaccini, P.: Trattamento medico dell'ipertrofia prostatica benigna. *Urologia* 53:182, 1986.
25. Champault, G.; Patel, J. C.; Bonnard, A. M.: A double blind trial of an extract of the plant *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 18: 461-462, 1984.
26. Dreikorn, K.; Richter, R.: Conservative nonhormonal treatment of U of patients with benign prostatic hyperplasia. En: Ackermann, R.; Schroeder, Fh. eds. *Newdevelopments in biosciences 5, Prostatic Hyperplasia Berlin; New York* 109-121, 1989.
27. Recommendations of the International Consensus on benign prostatic hypertrophy. Paris, Junio 26-27. Cockett, A. T. K. y col. eds. 289, 1991.